UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

MISE AU POINT D'UNE NOUVELLE APPROCHE POUR LA SEGMENTATION DES MICROCALCIFICATIONS SUR LES MAMMOGRAPHIES

ISABELLE GUIMOND
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)
JANVIER 2004

© Isabelle Guimond, 2004.

National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisisitons et
services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence
ISBN: 0-612-89208-5
Our file Notre référence
ISBN: 0-612-89208-5

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou aturement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this dissertation.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the dissertation.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de ce manuscrit.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé:

MISE AU POINT D'UNE NOUVELLE APPROCHE
POUR LA SEGMENTATION DES
MICROCALCIFICATIONS SUR LES MAMMOGRAPHIES

présenté par: GUIMOND Isabelle
en vue de l'obtention du diplôme de: Maîtrise ès sciences appliquées
a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de:

M. MEUNIER Jean, Ph.D., président
M. SAVARD Pierre, Ph.D., membre et directeur de recherche
M. LINA Jean-Marc, Ph.D., membre et codirecteur de recherche
Mme LALONDE Lucie, M.D., membre et codirectrice de recherche
M. GOULARD Bernard, Ph.D., membre

À ma mère,

Pour avoir combattu à deux reprises cette terrible maladie qu'est le cancer du sein et pour le courage que tu as toujours su démontrer, tu resteras à jamais ma source d'inspiration.

REMERCIEMENTS

J'aimerais d'abord remercier mes directeurs de recherche, M. Pierre Savard, M. Jean-Marc Lina et Dr. Lucie Lalonde, pour m'avoir laissé beaucoup d'autonomie en ce qui concerne ce projet. Je les remercie pour leur patience et leur précieux temps.

Je veux également remercier toutes les personnes, qui techniquement, ont rendu ce projet réalisable. Je pense à toute l'équipe de la clinique Léger et Associés Radiologistes, spécialement Céline Landriault. Merci à Gilles Beaudoin du CHUM pour m'avoir fourni dès le départ une banque d'image avec laquelle j'ai pu travailler. Merci également à Nicole Hébert-Croteau de l'Institut National de Santé Publique et Brigitte Simard de la Direction de la Santé Publique de Montréal pour leurs contacts. Merci à Diane Giroux pour toute la logistique administrative que demande la réalisation d'un tel projet.

Je ne pourrais oublier tous mes collègues et professeurs du CRM de l'Université de Montréal et du département de génie biomédical de l'école Polytechnique. Merci pour l'aide, le support et les encouragements toujours grandement appréciés. Merci spécialement à Michel Bertrand.

Pour leur aide financière, je remercie le CRSNG, Pierre Savard, Jean-Marc Lina ainsi que La Fondation BEFA.

Un merci très spécial à tous mes proches, parents et amis(es), qui depuis le premier jour, croyez en moi et m'encouragez à toujours donner le meilleur de moi-même. Merci à Manon, France et Nathalie qui êtes le point de départ de cette aventure et Jean-Philippe pour tes livres que j'ai empruntés à long terme! Merci à Johanne et Julie pour les corrections et commentaires judicieux.

Merci à Christine pour tout : ton support, tes encouragements et ton incommensurable patience.

RÉSUMÉ

La mammographie est actuellement la technique de référence pour la détection du cancer du sein. Une des principales anomalies détectées sur les mammographies est la présence de microcalcifications. Celles-ci sont un indice fréquent de la présence d'une lésion cancéreuse car elles apparaissent dans 30 à 50 % des cas de cancer du sein. Par ailleurs, de tous les examens démontrant l'existence de microcalcifications, seulement 10 à 34 % de ces derniers témoignent de la présence d'une tumeur cancéreuse. Comme des biopsies sont toujours prélevées chez les patientes ayant des mammographies anormales pour confirmer le diagnostic, ceci implique que plusieurs patientes doivent subir des biopsies. Toutefois, une majorité de ces biopsies auraient pu être évitées dû au fait que leur résultat s'est avéré négatif.

Le développement des systèmes informatisés d'aide au diagnostic mammographique vise donc à aider les radiologistes à mieux distinguer les anomalies bénignes des anomalies malignes, de façon à réduire le nombre de biopsies dont le résultat s'avère négatif. Ceci a pour avantage de réduire non seulement les coûts des examens, mais aussi l'inconfort et l'anxiété des patientes.

De nombreux systèmes informatisés d'analyse des mammographies ont été mis au point dans le but d'améliorer la performance des radiologistes. Les données extraites par ce type de système, en étant plus quantitatives, sont présentées comme un complément par rapport aux caractéristiques visibles des microcalcifications. Comme aucun de ces systèmes n'utilise l'information sur la distribution tridimensionnelle des microcalcifications et que cette distribution est reconnue comme étant cliniquement significative, nous avons choisi de recueillir nos données avec un système de mammographie stéréoscopique. Dès le début de notre travail, il nous est apparu que sans une méthode adéquate de segmentation des microcalcifications, il s'avérerait impossible de produire des résultats acceptables. C'est la raison pour laquelle le projet actuel s'est limité au développement et à l'évaluation d'un

nouvel algorithme de segmentation des images permettant de détecter et de localiser les microcalcifications avec une grande précision.

Comme le développement d'un système automatisé d'aide au diagnostic est une tâche à la fois importante et complexe, de nombreux auteurs ont travaillé sur ce sujet et notre revue de cette littérature est particulièrement exhaustive. Nous avons ainsi analysé les méthodes mises au point par 31 auteurs pour la segmentation des images et par 14 auteurs pour la classification des microcalcifications.

Nous avons tiré de la littérature et mis à l'essai plusieurs de ces méthodes d'analyse d'image sur des mammographies contenant des microcalcifications : rehaussement de contraste, égalisation d'histogramme, filtrage, approximation de surface, ondelettes, analyse texturale et morphologie mathématique.

Après cette première phase d'essais, nous avons défini une série de critères qu'un système de segmentation «idéal» devrait satisfaire : 1) ne nécessite aucune intervention de la part de l'usager ; 2) ne nécessite aucune valeur de paramètre à réajuster ; 3) peut s'adapter aux différentes densités de l'image ; 4) est robuste en présence d'un faible niveau de contraste ; 5) s'adapte aux dimensions variables des microcalcifications ; 6) est robuste en présence de très petites microcalcifications ; 7) possède un temps d'exécution rapide.

Nous avons ensuite mis au point notre propre méthode de segmentation qui satisfait à ces critères. Notre méthode comporte plusieurs étapes :

1) Détection de tous les maxima locaux, puis élimination de ceux qui sont entourés d'un gradient trop faible.

2) Génération des lignes de contour, puis élimination des lignes qui ne satisfont pas certains critères : les contours non fermés, ceux qui entourent une aire trop grande, ceux qui ne sont pas très circulaires, ceux qui n'entourent pas un maximum local, ceux dont le centre de gravité est trop éloigné d'un maximum local et ceux dont le contraste du contenu intérieur est insuffisant.

3) Une analyse finale qui ne retient que les contours pouvant être mis en correspondance sur les trois images du système stéréoscopique.

Nous avons appliqué notre algorithme à des images provenant de 27 patientes (81 images) dont les mammographies ont aussi été lues par une radiologiste. Notre algorithme de segmentation a montré une sensibilité égale à 95.3 % avec un taux de faux positifs égal à 0.95 par image.

En conclusion, considérant qu'un système informatisé d'aide à la détection est performant lorsqu'il permet d'atteindre une valeur de sensibilité comprise entre 85 et 90 % et un nombre de faux positifs inférieur à 1.0 par image (Qian *et al.*, 1998), on peut conclure que les résultats obtenus lors de cette première expérience sont très encourageants. Notre technique de segmentation par analyse de contours en est à ses premières armes et elle nécessite encore quelques ajustements, particulièrement à l'étape de mise en correspondance de l'analyse finale ; ces changements sont suggérés à la fin du document.

ABSTRACT

Mammography is currently the technique of choice for the detection of breast cancer. Presence of microcalcifications on mammograms constitutes one of the most important anomalies that can be detected. These microcalcifications are often suspected to indicate a cancerous lesion because they are present in 30 to 50 % of breast cancer cases. However, of all the mammograms showing microcalcifications, only 10 to 34 % testifie to the presence of a cancerous tumour. As biopsies are always taken in patients with abnormal mammograms to confirm the diagnosis, this implies that several patients must undergo biopsies. Nevertheless, most of these biopsies could have been avoided because of their negative outcome.

The development of computer aided diagnostic systems thus aims at helping radiologists to better distinguish the benign anomalies from the malignant ones in order to reduce the number of unnecessary biopsies. This has the advantage of reducing not only the cost of the examinations, but also the discomfort and the anxiety of the patients.

Many computer aided diagnostic systems have been developed with the aim of improving the performance of the radiologists. The data extracted by this type of system, being more quantitative, constitute a complement to the visual analysis of mammograms and offers a "second opinion" to the radiologists. Since none of these systems uses information about the three-dimensional distribution of microcalcifications and since this distribution is recognized as being clinically significant, we chose to collect our data with a stereoscopic mammography system. From the very start of our work, it appeared to us that without an adequate method of segmentation of microcalcifications, it would prove to be impossible to produce acceptable results. This is why the current project was limited to the development and evaluation of a new segmentation algorithm to detect and locate microcalcifications with a high degree of accuracy.

As the development of a computer aided diagnostic systems is both an important and a complex task, many authors have worked on this subject and our review of the literature is particularly exhaustive. We analyzed the methods developed by 31 authors for the segmentation of images and by 14 authors, for classification of microcalcifications. We drew from the literature and put to test several of these methods, using mammograms showing microcalcifications, for example : contrast enhancement, histogram equalization, filtering, surface approximation, wavelets, texture analysis and mathematical morphology.

After this first phase of trials, we defined a series of criteria that an "ideal" segmentation system should satisfy : 1) no intervention from the user should be required ; 2) no parameter should be readjusted ; 3) can adapt to the various densities of the images ; 4) is robust in the presence of a low level of contrast ; 5) can adapt to different microcalcification sizes ; 6) is robust for the detection of very small microcalcifications ; 7) has a fast execution time.

We then developed our own method of segmentation which satisfies these criteria. Our method comprises several stages :

1) Detection of all the local maxima, then elimination of those surrounded by a weak gradient.

2) Generation of contour lines, then elimination of contour lines that do not satisfy certain criteria : contour lines that are not closed, those that enclose a large surface, those that are not very circular, those that do not circumscribe a local maximum, those with a centre of gravity that is too distant from the local maximum ; and those whose contrast of the enclosed contents is insufficient.

3) A final analysis that retains only contour lines that can be put in correspondence on the three images from the stereoscopic system.

We applied our algorithm to images obtained from 27 patients (81 images) whose mammograms were read by a radiologist. Our segmentation algorithm showed a sensitivity of 95.3 % with a false positives rate of 0.95 per image.

In conclusion, considering that a computer aided diagnostic system is clinically acceptable when it reaches a sensitivity value ranging between 85 and 90 % with a false positive rate lower than 1.0 per image (Qian *et al.*, 1998), one can conclude that our results are very encouraging. Our segmentation technique still requires some adjustments, particularly with the final stage of analysis that involves the correspondence between the images; these adjustments are described at the end of the document.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE iv

REMERCIEMENTS v

RÉSUMÉ vi

ABSTRACT ix

TABLE DES MATIÈRES xii

LISTE DES TABLEAUX xvi

LISTE DES FIGURES xix

LISTE DES ANNEXES xxvi

AVANT-PROPOS xxix

CHAPITRE 1 INTRODUCTION 1

1.1 Les microcalcifications 2

1.2 Les systèmes informatisés d'aide au diagnostic 3

1.3 Structure du mémoire 4

CHAPITRE 2 LE CANCER DU SEIN : D'HIER À AUJOURD'HUI . . 6

2.1 Le cancer du sein à travers les époques 6

2.2 Le cancer du sein et les femmes au cours du XX^{e} siècle 15

CHAPITRE 3 LES MICROCALCIFICATIONS 19

3.1 Historique des microcalcifications 21

3.2 Système de classification des microcalcifications 21

3.2.1 Système de classification structurel de Frappart 21

3.2.2 Système de classification morphologique 23

3.2.2.1 Classification de LeGal 23

3.2.2.2 Classification de Lanyi 24

3.2.2.3 Classification de Frouge 25

3.2.2.4 Classification de Sigfusson 26

3.3 Critères radiologiques des microcalcifications 26

CHAPITRE 4 SEGMENTATION AUTOMATIQUE DES MICROCALCIFICATIONS 31

4.1 Résumé 31

4.2 Problématique 33

4.2.1 La détection 33

4.2.2 L'interprétation 34

4.3 Revue de littérature 35

4.4 Présentation du projet 46

4.4.1 Matériels 46

4.4.1.1 Table à biopsie stéréotaxique 46

4.4.1.2 Base de données 48

4.4.2 Méthodes 49

4.4.2.1 Méthodes de rehaussement de contraste et de segmentation mises en application 50

4.4.2.1.1 Égalisation d'histogramme 51

4.4.2.1.2 Filtrage 55

4.4.2.1.3 Approximation de surface 57

4.4.2.1.4 Ondelettes 60

4.4.2.1.5 Analyse texturale 64

4.4.2.1.6 Morphologie Mathématique 68

4.4.2.2 Mise au point d'une nouvelle méthode de segmentation par analyse de contours 76

4.4.2.2.1 Hypothèses de travail 78

4.4.2.2.2 Présentation générale de l'algorithme 79

4.4.3 Résultats 93

CHAPITRE 5 DISCUSSION ET CONCLUSION 95

5.1 Discussion 95

5.1.1 Travaux futurs 97

5.2 Conclusion 98

RÉFÉRENCES 100

ANNEXE I PROCESSUS DE FORMATION DU CANCER 114

ANNEXE II L'ANATOMIE DU SEIN 124

ANNEXE III LES MALADIES DU SEIN 134

ANNEXE IV REVUE DES TECHNIQUES DE DÉTECTION ET DE CLASSIFICATION DES MICROCALCIFICATIONS . . 162

ANNEXE V RÉSULTATS DÉTAILLÉS 265

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 Mythes du début du siècle. 15

Tableau 2.2 Croyances du début du siècle. 16

Tableau 3.1 Structure et composition biochimique des microcalcifications Type I et Type II. 22

Tableau 3.2 Système de classification de LeGal. 23

Tableau 3.3 Système de classification de Lanyi. 24

Tableau 3.4 Système de classification de Frouge. 25

Tableau 3.5 Système de classification de Sigfusson. 26

Tableau 3.6 Formes de microcalcifications selon leur degré de malignité. 27

Tableau 3.7 Indice de malignité selon la concentration des microcalcifications. . . 29

Tableau 3.8 Fréquence de la présence de microcalcifications en fonction de la région du sein. 30

Tableau 4.1 Segmentation des microcalcifications. 36

Tableau 4.2 Classification des microcalcifications. 40

Tableau 4.3 Termes des techniques de diagnostique. 42

Tableau 4.4 Microcalcifications : bénignité vs malignité. 43

Tableau 4.5 Articles portant sur la reconstruction 3D de microcalcifications. . . . 44

Tableau 4.6 Images de biopsie. 48

Tableau 4.7 Techniques mises en application. 50

Tableau 4.8 Méthodes d'analyse texturale appliquées en imagerie médicale. . . . 64

Tableau 4.9 Opérateurs morphologiques. 68

Tableau 4.10 Hypothèses de travail posées pour la segmentation des microcalcifications. 78

Tableau 4.11 Algorithme de segmentation des microcalcifications. 79

Tableau 4.12 Valeurs calculées pour l'analyse du contraste. 90

Tableau I.1 Points de contrôle du cycle cellulaire. 116

Tableau I.2 Les trois étapes de la genèse d'un cancer. 117

Tableau I.3 Le processus de l'angiogenèse. 121

Tableau III.1 Pathologies bénignes du sein. 142

Tableau III.2 Pathologies malignes du sein. 150

Tableau III.3 Système de classification TNM. 154

Tableau III.4 Contenu du système BI-RADS®. 155

Tableau III.5 Lexique du système de compte rendu de BI-RADS®. 156

Tableau III.6 Classification BI-RADS®. 157

Tableau III.7 Facteurs pronostiques. 158

Tableau III.8 Taux de survie après 5 ans selon le nombre de ganglions axillaires atteints. 158

Tableau III.9 Probabilité d'atteinte des ganglions axillaires selon la taille de la tumeur. 159

Tableau III.10 Taux de survie après 5 ans selon la taille de la tumeur et l'atteinte ganglionnaire. 160

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Microcalcifications bénignes et microcalcifications malignes.	2
Figure 2.1	Exemple de cautérisation par fer chaud	7
Figure 2.2	Outils de Ulhoorn (1700).	9
Figure 2.3	Outils des chirurgiens du 17^{e} siècle.	9
Figure 2.4	Muscles pectoraux : Petit Pectoral / Grand Pectoral	10
Figure 3.1	Les microcalcifications.	19
Figure 3.2	Microcalcifications vs parenchyme dense.	19
Figure 3.3	Microcalcification Type I.	22
Figure 3.4	Microcalcification Type II.	22
Figure 3.5	Classification de LeGal.	23
Figure 3.6	Classification de Lanyi.	24
Figure 3.7	Classification de Frouge.	25
Figure 3.8	Morphologie de microcalcifications selon leur degré de malignité.	27
Figure 3.9	Forme de foyer de microcalcifications.	29
Figure 4.1	Interprétation des microcalcifications.	34
Figure 4.2	Table à biopsie de Lorad.	46

Figure 4.3 Technique de prise d'images stéréotaxiques. 47

Figure 4.4 Densité et taille variables des microcalcifications. 50

Figure 4.5 Échelle des intensités pour une image représentée par 256 niveaux de gris. 51

Figure 4.6 Allure de l'histogramme vs contraste. 52

Figure 4.7 Processus d'égalisation d'histogramme. 53

Figure 4.8 Processus d'égalisation d'histogramme sur une image ayant déjà un bon contraste. 54

Figure 4.9 Filtrage médian. 55

Figure 4.10 Variation de la taille de la fenêtre du filtre médian. 56

Figure 4.11 Résultat de la procédure de filtrage. 56

Figure 4.12 Image représentée en niveaux de gris. 57

Figure 4.13 Image représentée par une surface. 57

Figure 4.14 Approximation d'une courbe. 58

Figure 4.15 Résultat de la procédure d'approximation de surface. 59

Figure 4.16 Transformée par ondelettes dyadiques 2D 60

Figure 4.17 Modèle de rehaussement de contraste appliqué au point E. 61

Figure 4.18 Résultat de la transformée par ondelettes sur la région d'intérêt. . . 62

Figure 4.19 Résultat de la transformée par ondelettes sur l'image entière. 63

Figure 4.20 Configuration des trois sous-régions centrées sur un pixel$_{(x,y)}$. 65

Figure 4.21 Dimensions de la matrice SRD. 66

Figure 4.22 Résultat de la procédure d'analyse texturale. 67

Figure 4.23 Définition d'un objet X et d'un *élément structurant* circulaire B. . . 68

Figure 4.24 Érosion d'un objet X par un *élément structurant* circulaire B. . . . 69

Figure 4.25 Dilatation d'un objet X par un *élément structurant* circulaire $\hat{B}$. . . 70

Figure 4.26 Ouverture d'un objet X par un *élément structurant* circulaire B. . . 71

Figure 4.27 Fermeture d'un objet X par un *élément structurant* circulaire B. . . 72

Figure 4.28 Résultat de la procédure de morphologie mathématique. 74

Figure 4.29 Représentation des microcalcifications par des contours. 77

Figure 4.30 Procédure de maxima locaux. 80

Figure 4.31 Représentation des microcalcifications par des gradients. 81

Figure 4.32 Analyse du gradient selon la direction. 82

Figure 4.33 Histogramme de la moyenne des amplitudes de gradients. 83

Figure 4.34 Analyse du gradient selon l'amplitude. 83

Figure 4.35 Procédure de génération des contours. 84

Figure 4.36 Retrait des contours non fermés. 85

Figure 4.37 Retrait des contours dont l'aire dépasse 100 pixels^2. 86

Figure 4.38 Retrait des contours avec indice de circularité ≥ 3.0. 86

Figure 4.39 Retrait des contours qui n'incluent pas au moins un maximum local. 87

Figure 4.40 Retrait des contours non centrés sur un maximum local. 88

Figure 4.41 Analyse des contrastes de contour. 89

Figure 4.42 Retrait des contours dont le contraste est insuffisant. 90

Figure 4.43 Procédure de correspondance des contours. 91

Figure 4.44 Résultat de l'analyse finale. 92

Figure 4.45 Résultat final. 93

Figure 5.1 Faux positifs incorrectement mis en correspondance. 95

Figure 5.2 Contour mal défini. 96

Figure 5.3 Réprésentation 3D des microcalcifications. 97

Figure I.1 Le cycle cellulaire. 116

Figure I.2 Les phases de croissance d'une tumeur. 119

Figure II.1 Anatomie interne du sein. 126

Figure II.2 Anatomie interne d'un lobe. 126

Figure II.3 Vue microscopique d'un lobe. 126

Figure II.4 Paroi des tissus glandulaires. 127

Figure II.5 Lieu de formation des cancers. 127

Figure II.6 Les quatre quadrants du sein. 128

Figure II.7 Réseaux lymphatiques du sein. 132

Figure II.8 Réseau artériel et veineux du sein. 133

Figure III.1 Incidence du cancer du sein. 135

Figure III.2 Mortalité due au cancer du sein. 136

Figure III.3 De la tumeur *in situ* à la tumeur infiltrante. 149

Figure V.1 Série d'image DMO20a 0324. Dx = Fibroadénome (bénin). 266

Figure V.2 Série d'image DMO20a 0425. Dx = Carcinome canalaire *in situ*. . . 267

Figure V.3 Série d'image DMO22a 1318. Dx = Adénose sclérosante (bénin). . . 268

Figure V.4 Série d'image DMO22b 2728. Dx = Carcinome canalaire *in situ*. . . 269

Figure V.5 Série d'image DMO23a 081. Dx = Changements fibrokystiques, fibrose focale (bénin). 270

Figure V.6 Série d'image DMO23b 191. Dx = Changements fibrokystiques, adénose, hyperplasie canalaire, métaplasie apocrine (bénin). 271

Figure V.7 Série d'image DMO23b 197. Dx = Changements fibrokystiques, adénose, hyperplasie canalaire, métaplasie apocrine (bénin). 272

Figure V.8 Série d'image DMO24a 231. Dx = Carcinome canalaire *in situ*. . . . 273

Figure V.9 Série d'image DMO24b 0612. Dx = Changements fibrokystiques, métaplasie apocrine, adénose, kyste bénin (bénin). 274

Figure V.10 Série d'image DMO24b 086. Dx = Changements fibrokystiques, hyperplasie canalaire (bénin). 275

Figure V.11 Série d'image DMO24b 1722. Dx = Carcinome apocrine. 276

Figure V.12 Série d'image DMO43a 027. Dx = Fibroadénome (bénin). 277

Figure V.13 Série d'image DMO43a 3021. Dx = Changements fibrokystiques (bénin). 278

Figure V.14 Série d'image DMO43b 136. Dx = Carcinome canalaire *in situ*. . . . 279

Figure V.15 Série d'image DMO44a 2619. Dx = Changements fibrokystiques, adénose (bénin). 280

Figure V.16 Série d'image DMO44b 0321. Dx = Changements fibrokystiques (bénin). 281

Figure V.17 Série d'image DMO44b 2926. Dx = Changements fibrokystiques (bénin). 282

Figure V.18 Série d'image DMO47a 0423. Dx = Fibroadénome, fibrose focale (bénin). 283

Figure V.19 Série d'image DMO47b 1114. Dx = Changements fibrokystiques (bénin). 284

Figure V.20 Série d'image DMO48b 0412. Dx = Inflammation bénigne (bénin). . 285

Figure V.21 Série d'image DMO49a 0824. Dx = Carcinome papillaire *in situ*. . . 286

Figure V.22 Série d'image DMO49a 0830. Dx = Changements fibrokystiques, adénose sclérosante, métaplasie apocrine, hyperplasie canalaire (bénin). . . . 287

Figure V.23 Série d'image DMO49a 1434. Dx = Fibrose focale, hyperplasie canalaire (bénin). 288

Figure V.24 Série d'image DMO49b 1812. Dx = Carcinome canalaire *in situ*. . . 289

Figure V.25 Série d'image DMO49b 1824. Dx = Adénose sclérosante (bénin). . . 290

Figure V.26 Série d'image DMO50a 2829. Dx = Sans spécificité (bénin). 291

Figure V.27 Série d'image DMO50b 2631. Dx = Changements fibrokystiques, adénose sclérosante, métaplasie apocrine (bénin). 292

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I PROCESSUS DE FORMATION DU CANCER 114

I.1 Modèle général de la cancérogenèse 115

I.1.1 Définition du processus de formation du cancer 115

I.1.1.1 Le cycle cellulaire 115

I.1.1.2 Les étapes de la genèse d'un cancer 117

I.1.1.2.1 Phase avasculaire 118

I.1.1.2.2 Phase vasculaire 119

I.2 Modèle général de l'angiogenèse 120

I.2.1 Définition du processus angiogénique 120

I.2.1.1 Facteur angiogénique [TAF] 120

I.2.1.2 Les étapes de l'angiogenèse 121

I.3 Modèle de croissance d'une tumeur 122

ANNEXE II L'ANATOMIE DU SEIN 124

II.1 Le sein 124

II.1.1 Structures internes du sein 124

II.1.2 Structures externes du sein 129

II.2 Le développement 129

II.3 Les vaisseaux et ganglions lymphatiques 131

II.4 La vascularisation 133

ANNEXE III LES MALADIES DU SEIN 134

III.1 Épidémiologie 134

III.2 Facteurs de risque 137

III.3 Pathologies du sein 140

III.3.1 Pathologies mammaires bénignes 141

III.3.2 Pathologies mammaires malignes 148

III.4 Système de classification des tumeurs 153

III.4.1 La classification TNM 153

III.5 Lexique de sémiologie radiologique 154

III.5.1 La classification BI-RADS® 154

III.5.1.1 Le lexique 155

III.5.1.2 Le système de compte rendu 155

III.5.1.3 La classification 157

III.6 Facteurs pronostiques 157

ANNEXE IV REVUE DES TECHNIQUES DE DÉTECTION ET DE CLASSIFICATION DES MICROCALCIFICATIONS . . 162

ANNEXE V RÉSULTATS DÉTAILLÉS 265

AVANT-PROPOS



Les Trois Grâces, peinture réalisée vers 1636 et que l'on doit à Peter Paul Rubens. Ce peintre baroque était reconnu pour le réalisme de ses peintures. Si réaliste que cette peinture illustre un cancer du sein chez la Grâce située la plus à droite. En observant bien, on peut constater la présence d'une tumeur dans la partie supéro-externe de son sein gauche avec extension sous le creux axillaire et rétraction mamelonnaire. (Grau *et al.*, 2001)

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

Au cours de sa vie, une femme sur neuf sera atteinte du cancer du sein tandis qu'une sur 27 succombera à cette maladie (Société Canadienne Du Cancer, 2003c). En 2002, au Québec, 5200 nouveaux cas ont ainsi été diagnostiqués tandis que 1450 femmes en sont décédées. C'est le type de cancer qui est le plus souvent diagnostiqué chez la femme.

Même si le taux d'incidence du cancer du sein n'a cessé d'augmenter durant les dernières années, on constate toutefois une légère diminution au niveau du taux de mortalité. Cette diminution reflète l'impact des nombreux programmes de dépistage précoce du cancer combinés à l'amélioration des méthodes de traitement.

Parmi les nombreuses techniques de détection du cancer du sein, l'examen radiographique - nommé mammographie - est actuellement la technique de référence. La mammographie, qui est apparue en 1913 avec les travaux du chirurgien allemand Salomon (Hendee, 1995) a connu peu de progrès jusqu'au début des années 1950, alors que de nombreux radiologistes américains et européens contribuèrent à son véritable développement. En 1969, la première machine radiographique dédiée à la mammographie apparaissait sur le marché. Plus récemment, le développement des techniques d'acquisition numérique a donné un essor encore plus grand à cette technique.

1.1 Les microcalcifications

Une des anomalies rencontrées sur les images mammographiques est la présence de microcalcifications. Les microcalcifications sont une fixation de sels de calcium dans les tissus organiques. Comme les microcalcifications possèdent un pouvoir d'atténuation des rayons X plus grand que celui des tissus sains, elles apparaissent sur la mammographie comme des structures brillantes avec des dimensions variant entre 30 μm et 500 μm, voire 1 mm . Fréquemment visibles sur les mammographies de dépistage (un sein radiographié sur trois), les microcalcifications sont un mode fréquent de présentation du cancer à un stade précoce car elles sont présentes dans 30 à 50 % des cas de cancer du sein. Un point d'autant plus important est que les microcalcifications demeurent parfois le seul et unique indice de l'existence d'un cancer, d'où l'importance de leur détection (Castro et Gombergh, 1989; Fondrinier, 1999).

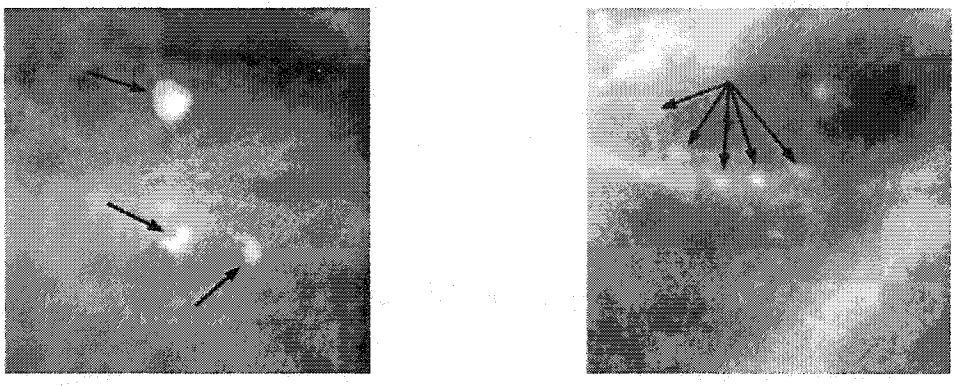


Figure 1.1 Microcalcifications bénignes (gauche) et microcalcifications malignes (droite).

Les microcalcifications ne font pas toujours état de la présence d'une lésion cancéreuse. Il est démontré que parmi toutes les microcalcifications dépistées par la mammographie, la plupart d'entre elles sont reliées à des pathologies bénignes. De tous les examens démontrant la présence de microcalcifications, seulement 10 à 34 % de ces derniers témoignent de la présence d'une tumeur cancéreuse (Fondrinier, 1999; Lanyi, 1988).

Comme des biopsies sont toujours prélevées chez les patientes ayant des mammographies anormales pour confirmer le diagnostic histologique, ceci implique que plusieurs patientes présentant des microcalcifications doivent subir des biopsies qui, dû à leur résultat négatif, auraient pu être évitées.

1.2 Les systèmes informatisés d'aide au diagnostic

Le développement des systèmes informatisés d'aide au diagnostic mammographique vise à réduire le nombre de faux positifs de façon à réduire le nombre de biopsies dont le résultat s'avère négatif. Ceci a pour avantage de réduire non seulement les coûts, mais aussi l'inconfort et l'anxiété des patientes.

Plusieurs systèmes de classification ont vu le jour pour prédire la malignité des microcalcifications selon leur forme (ovale, annulaire, etc.), leur taille (bénignes au delà de 1 mm de diamètre), leur nombre, leur concentration, la forme de leurs regroupements, leurs modifications en fonction du temps, etc. Toutefois, il n'existe pas encore de caractéristiques spécifiques qui permettent de distinguer de façon précise les microcalcifications qui accompagnent une pathologie bénigne de celles associées à une pathologie maligne.

Les chercheurs ont mis au point de nombreux systèmes informatisés d'analyse des mammographies dans le but d'améliorer la performance des radiologistes. Les données extraites par ce type de système, en étant plus quantitatives, sont présentées comme un complément par rapport aux caractéristiques visibles des microcalcifications pour aider les radiologistes à mieux distinguer les lésions bénignes, des lésions malignes. Les indications fournies par ces systèmes servent alors de «seconde opinion» aux radiologistes.

Comme nous le verrons plus loin, plusieurs dizaines de systèmes de détection et de classification des microcalcifications ont déjà été proposés par les chercheurs. Comme aucun de ces systèmes n'utilise l'information sur la distribution tridimensionnelle des microcalcifications et que cette distribution est reconnue comme étant cliniquement significative, nous avons

choisi de recueillir nos données avec un système de mammographie stéréoscopique qui fourni une information tridimensionnelle sur les microcalcifications. La fonction première de cet appareil (Multicare Breast Biopsy System, Lorad Inc.) est de guider le trocart de biopsie vers les lésions suspectes, découvertes sur des mammographies standard (qui offrent une meilleure résolution). Pour ce faire, deux clichés du sein sont pris à des angles de +15° et -15° respectivement. Les deux images apparaissent sur le moniteur et le médecin identifie, à l'aide de plusieurs points distincts, la région qui contient la lésion.

Durant le développement de l'algorithme de reconstruction tridimensionnelle, il nous est apparu que sans une méthode adéquate de segmentation des microcalcifications, il s'avérerait impossible de produire des résultats acceptables. C'est la raison pour laquelle le projet actuel s'est limité au développement et à l'évaluation d'un nouvel algorithme de segmentation des images permettant de détecter et de localiser les microcalcifications avec une grande précision sur les mammographies. Une telle technique ne trouvera sa véritable utilité que lorsqu'elle sera éventuellement intégrée à un système informatisé de classification des microcalcifications (système d'aide au diagnostic).

1.3 Structure du mémoire

Au chapitre 2, nous abordons le cancer du sein selon une perspective historique. Face à un fléau aussi affligeant que le cancer du sein, il est certainement approprié de débuter notre étude en révisant tout le chemin qui a été parcouru du point de vue des connaissances, des attitudes, et des méthodes utilisées pour combattre le cancer.

Au chapitre 3, nous décrivons les différentes caractéristiques des microcalcifications : les mécanismes de formation, leur composition, les systèmes de classification et leur malignité.

Au chapitre 4, nous débutons par une revue de la littérature traitant de la détection et de la classification automatique des microcalcifications. Comme il s'agit d'un sujet à la fois important et complexe, de fort nombreux auteurs ont travaillé sur ce sujet et notre revue de cette littérature est particulièrement exhaustive. Ainsi, nous présentons sous forme de tableaux les méthodes mises au point par 31 auteurs pour la segmentation des images et par 14 auteurs pour la classification des microcalcifications (toutes ces méthodes sont ensuite décrites en détail à l'annexe IV).

Ensuite, nous présentons le matériel que nous avons utilisé : la table à biopsie, les caractéristiques des images, et la base de données. Nous poursuivons par un compte rendu sur les diverses méthodes de segmentation que nous avons mises à l'essai. Finalement, nous décrivons le nouvel algorithme de segmentation que nous avons développé. Cet algorithme consiste à segmenter les microcalcifications par une analyse de contours : les contours sont tracés pour toute l'image, puis certains sont éliminés s'ils ne satisfont pas une série de conditions. Cette approche, qui est totalement empirique, se démarque de toutes les autres méthodes de segmentation. Enfin, les résultats obtenus chez 27 cas sont présentés et comparés à ceux obtenus par un observateur expert.

Finalement, le chapitre 5 présente les conclusions de notre travail et les perspectives de travaux futurs.

Pour initier le lecteur qui est non familier avec les aspects médicaux du domaine, les trois premières annexes présentent : I) le processus de formation du cancer ; II) l'anatomie du sein ; III) les maladies du sein. L'annexe IV présente une revue détaillée des techniques de détection et de classification des microcalcifications (100 pages), tandis que l'annexe V présente les images segmentées pour les 27 cas étudiés.

CHAPITRE 2

LE CANCER DU SEIN : D'HIER À AUJOURD'HUI

Pour savoir où l'on va et avancer,
encore faut-il savoir d'où l'on vient.
(Adaptation libre d'un proverbe africain)

2.1 Le cancer du sein à travers les époques

Cancer, un mal insidieux que beaucoup de scientifiques d'aujourd'hui appellent la maladie du 20^{e} siècle mais pourtant, c'est déjà depuis bien des millénaires que le cancer du sein est au cœur des préoccupations des hommes de science et surtout des femmes. Ceci est d'autant plus vrai sachant que le cancer fut considéré comme une maladie exclusive à la gent féminine et que cette croyance subsita jusqu'à la toute fin du 19^{e} siècle (Darmon, 1993b).

À l'origine, le cancer du sein est un « mal » qui demeure sans traitement. Il en était ainsi puisque les scientifiques et les médecins de l'époque croyaient indubitablement que l'intervention qui s'avèrerait nécessaire à l'éradication de la tumeur causerait plus de tort que la maladie elle-même (Baum, 1993).

Il faut remonter en 1600 av. J.-C. pour trouver les premiers manuscrits qui décrivent le traitement du cancer du sein. Selon les papyrus d'Edwin Smith écrits à Thèbes, en Égypte, il n'y avait, à cette époque, que deux traitements pour extirper la tumeur, soit brûler la lésion ou l'exciser avec un instrument tranchant (Robinson, 1986; Cosenday, 1992). Mentionnons cependant que la terreur qu'inspirait l'intervention d'excision relégua cette méthode au second rang des possibilités de traitement. L'application de produits caustiques servant à brûler les lésions (poudre d'arsenic par exemple) devient, dès lors, un substitut illusoire à la chirurgie (Darmon, 1993b).

Ce n'est qu'au 4^{e} siècle av. J.-C. que le terme *cancer* fait officiellement son apparition. La définition en est donnée par Hippocrate (460-370 av. J.-C.), qui compare la tumeur ainsi que ses ramifications capillaires à un crabe qui dévore le tissu (Brown, 1998). Ainsi, *karkinôma*, qui signifie crabe en grec, fait naître le terme *carcinome*, alors que le terme *cancer* prend, quant à lui, ses racines du mot latin *crabe*.

À cette même époque, on assiste à l'émergence des possibilités de traitement par la diversification des cures palliatives. On voit donc apparaître, entre autres choses, la saignée, les purgatifs, les diètes ainsi que les vertus curatives des plantes (Darmon, 1993b). Toutes ces méthodes viennent donc s'ajouter aux produits caustiques déjà existants.

Il faut attendre un siècle apr. J.-C. pour voir se réaliser la première amputation chirurgicale du sein. Léonides, un physicien grec, est le premier à effectuer cette intervention spécifiquement dédiée au traitement du cancer du sein (Robinson, 1986). La technique consistait à effectuer une première incision dans une section du sein encore non atteinte suivie par une cautérisation par fer chaud. Des incisions répétées et l'application du cautère étaient pratiquées jusqu'au retrait complet de la tumeur. La technique de cautérisation, illustrée à la figure 2.1, était le seul moyen connu de l'époque pour arrêter les saignements secondaires à une intervention chirurgicale.

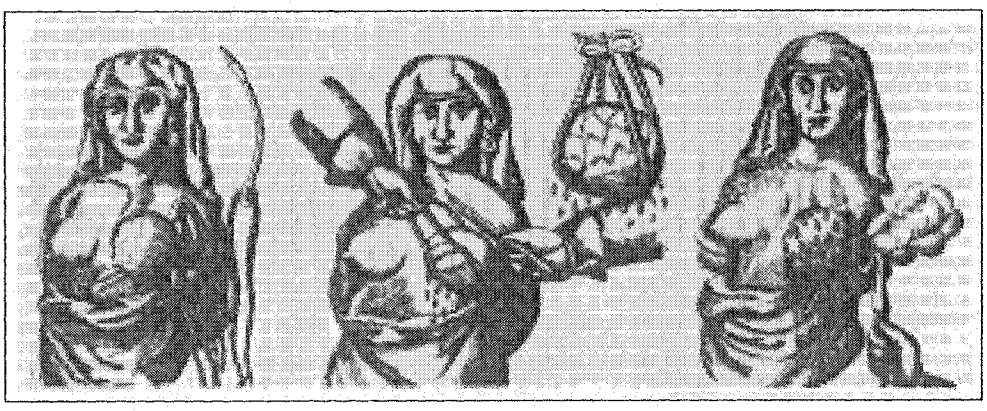


Figure 2.1 Exemple de cautérisation par fer chaud (Robinson, 1986). La cautérisation consiste à détruire les tissus en les brûlant à l'aide d'un instrument à pointe chauffable au rouge.

Les premières causes du cancer du sein sont exprimées par le physicien grec, Caudius Galien de Pergane (131-201 apr. J.-C.) deux siècles apr. J.-C.. Selon lui, le cancer du sein est attribuable à un excès de *bile noire* ou de *mélancolie* (Cunningham, 1976). Cette pensée, qui subsitera jusqu'à la fin du 18^{e} siècle, sera reprise par plusieurs auteurs (Darmon, 1993b) :

> « *... tristesse, ennui, ire et courroux comme aussi une forte appréhension à la racine du mal ...* » **Chappuys (1609)**

> « *... la tristesse, la compassion, la peine et le travail, peuvent contribuer à amasser et à exalter un ferment atrabilaire, une humeur* mélancholique *d'où naissent les germes du cancer.* » **Houppevile (1697)**

> « *Une vie molle, oisive et sédentaire, une suite d'afflictions, de chagrins, qui cause une tristesse profonde et permanente, peuvent être de véritables causes du Schirre des mamelles.* » **Vacher (1740)**

Ce même Galien s'exprime également sur la manière de traiter le cancer du sein en revendiquant le fait que si la tumeur peut être retirée chirurgicalement, alors une opération large et circulaire doit être réalisée dans le but de réduire au maximum le risque de récidive. Il gagnera son point puisque cette méthode dominera dans l'Antiquité, au Moyen-Âge et à la Renaissance (Darmon, 1993b). Toutefois, on dénotera quand même un haut taux de récidive du cancer chez les femmes chez qui l'on pratiquera ce genre d'intervention.

Le traitement du cancer du sein par retrait chirurgical devenant une pratique de plus en plus adoptée par les hommes de science, on assiste donc à la naissance de la fabrication d'outils dits « chirurgicaux ». Les figures 2.2 et 2.3 de la page suivante en illustrent quelques-uns déjà très évocateurs du style utilisé pour le retrait en bloc du sein au cours du 17^{e} siècle. Ces images démontrent bien la nature « terrifiante » que devaient être les interventions de l'époque sachant très bien que ces opérations étaient réalisées sans anesthésie ni même asepsie[1] !

[1]Méthode qui vise à protéger l'organisme de toute contamination. (Petit Larousse illustré, 1992)

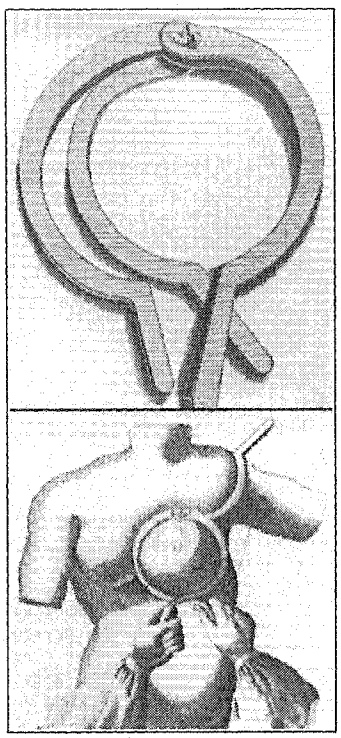


Figure 2.2 Outils de Ulhoorn (1700) (De Moulin, 1981).

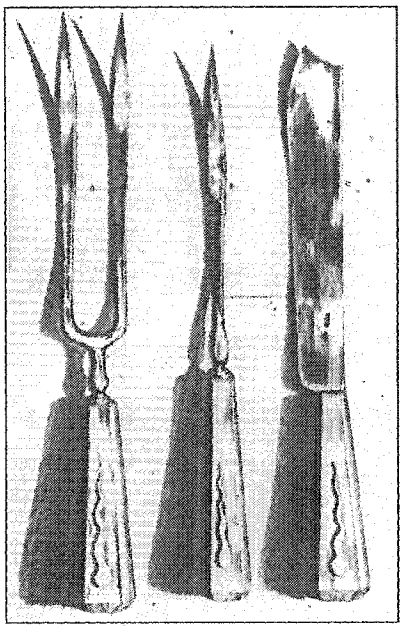


Figure 2.3 Outils des chirurgiens du 17^{e} siècle. Les deux premiers outils servant à élever le sein du thorax et le troisième (rasoir), à le couper (De Moulin, 1980).

On doit attendre au début du 18^{e} siècle pour que se raffine l'intervention chirurgicale visant à éradiquer le cancer du sein. Jean-Louis Petit (1674-1750) est le tout premier chirurgien à inclure l'exérèse des ganglions axillaires dans la procédure du retrait du sein (Cunningham, 1976). Ce type d'approche, qui semble plus efficace à première vue, ne donne pas les résultats escomptés. Pour des raisons inconnues, Petit observe toujours un haut taux de récidive parmi ses patientes.

La théorie avancée par Caudius Galien de Pergagne statuant la mélancolie comme responsable des maladies du sein, et jusqu'alors irréfutée, est invalidée en 1757 lorsque Henri François le Dran (1685-1770) élimine l'humeur comme principale cause du cancer du sein (De Moulin, 1981). Il est le premier à reconnaître que le cancer du sein est plutôt une maladie systémique qui peut se répandre aux ganglions par les voies lymphatiques ou sanguines et que, si tel est le cas, le pronostic pour la femme s'avère alors beaucoup moins favorable.

Le 19^{e} siècle est riche en découvertes. L'anatomie pathologique fait ses premiers pas grâce à Joseph Récamier (1774-1852) qui, en 1826, découvre le processus de métastase et à Johannes Müller (1801-1858) qui, en 1838, fait naître l'histologie du cancer en fournissant une description de la nature cellulaire du cancer (De Moulin, 1980, 1981). Contre toute attente, deux techniques importantes voient enfin le jour : l'anesthésie, découverte par Morton en 1846 ainsi que l'asepsie, en 1867, résultante des travaux de Joseph Lister (1827-1912). Ces deux techniques contribueront largement à la croissance de la chirurgie moderne (De Moulin, 1982).

L'année 1875 est un point tournant pour la chirurgie du cancer du sein. Jusqu'alors, un consensus s'était dégagé parmi les hommes de science à savoir que le cancer du sein était, à la limite, considéré comme une maladie incurable puisque, peu importe le style de chirurgie pratiqué ou la méthode de traitement utilisée, il subsistait toujours un haut pourcentage de cas de récidive. Or, durant cette année, les chirurgiens allemands Richard von Volkmann (1830-1889), Theodor Billroth (1829-1894) et Lothar Heidehain (1860-1940) procèdent à un tout nouveau type de chirurgie en incluant le retrait des muscles pectoraux (*petit* et *grand pectoral*) (figure 2.4). Ces chirurgiens avaient la ferme conviction que des cellules cancéreuses pouvaient s'y loger et être la cause de récidive (Cunningham, 1976).

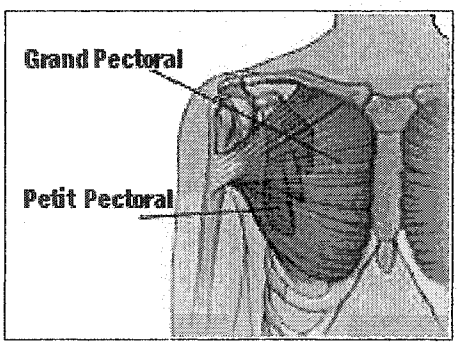


Figure 2.4 Muscles pectoraux : Petit Pectoral / Grand Pectoral (Galaxy of Health, 2002).

En 1882, l'illustre William Steward Halsted (1825-1922) complète les travaux déjà entrepris par ces prédécesseurs en mettant au point un type d'opération qui marquera l'ère de la chirurgie du sein. Cette opération consiste à retirer en bloc le sein et les muscles pectoraux (*grand pectoral* et *petit pectoral*) puis à disséquer les ganglions axillaires. C'est la naissance de la **mastectomie radicale** (Cunningham, 1976; Crowe, 1996). Halsted avait deux principes précis, soit une intervention précoce et un traitement agressif. Ce type d'intervention lui donnera raison par des résultats qui démontreront un faible taux de récidive (Bristow, 2002).

Le 15 juin 1895, George Thomas Beatson (1848-1933) découvre les bienfaits de l'ovariectomie dans le cas d'un cancer du sein avancé (Forrest, 1989). Cette intervention, qui consiste à enlever les ovaires, implique nécessairement l'interruption de la production d'hormones (œstrogène et progestérone) et, par conséquent, l'arrêt de la diffusion de ces dernières partout dans le corps humain. Or, Beatson dénote une régression marquée de la dimension des tumeurs présentes chez plusieurs de ses patientes ayant subi ce genre d'intervention. La relation qui existe entre la production d'œstrogène et le cancer du sein sera pourtant mis en lumière beaucoup plus tard au cours du 20^{e} siècle.

Toujours en 1895, le physicien allemand Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) découvre les rayons X. Près de deux mois après cette découverte, Emile Grubbe effectue le premier traitement de radiothérapie. Les travaux effectués par le professeur Röntgen sur les rayons X lui font remarquer la dermatite[2] présente sur ses mains et l'amènent à la conclusion que les radiations sont en mesure de détruire des cellules du corps humain (Cunningham, 1976; Cosenday, 1992; Crowe, 1996). L'hypothèse alors posée par Grubbe est que ce phénomène de destruction pourrait aussi bien s'appliquer pour les cellules cancéreuses. Il ne faudra pas beaucoup d'années pour que la radiothérapie prenne sa part d'expansion jusqu'à éliminer complètement le recours à l'ovariectomie (Cunningham, 1976).

[2]Inflammation de la peau. (Petit Larousse illustré, 1992)

Dès 1900, la mastectomie radicale de Halsted devient la méthode chirurgicale de prédilection qui sera utilisée jusque dans les années 1970 (Cunningham, 1976). Cependant, une intervention dérivée de celle de Halsted connaîtra aussi du succès. En 1932, Patey effectue, pour la première fois, une opération encore pratiquée aujourd'hui : la **mastectomie radicale modifiée**. Cette opération consiste à retirer le sein ainsi que les ganglions axillaires et, si nécessaire, seulement un des deux muscles pectoraux (*petit pectoral*). Le muscle *grand pectoral*, nécessaire au mouvement du bras, restera dorénavant intact (Leffal, 1994).

Quelques années plus tard, en 1948, Robert McWhirter introduit un nouveau traitement, soit une **mastectomie simple** (retrait en bloc du sein seulement) suivie d'un traitement de radiothérapie s'étalant sur trois semaines. Ses études tendent à prouver que les résultats de ce traitement sont supérieurs à la mastectomie radicale (Crowe, 1996). Ces travaux seront d'autant plus améliorés par François Baclesse (1896-1967) qui, en 1960, limite l'intervention chirurgicale à une simple **tumorectomie**. L'excision locale de la tumeur, sans le retrait en bloc du sein, est considérée acceptable pour les cas de cancers qui ne présentent aucune atteinte au niveau des ganglions axillaires (Cosenday, 1992). Cette intervention, liée à un traitement de radiothérapie, sera le premier pas vers les chirurgies d'aujourd'hui dites « conservatrices ».

L'involution des tumeurs résultant de l'ovariectomie pratiquée par Beatson en 1895 s'explique en 1962 avec la découverte des récepteurs d'œstrogène par Elwood Jensen et Herb Jacobson. La connaissance du mécanisme de production d'œstrogène mène alors au développement d'agents pharmaceutiques inhibiteurs d'hormone et c'est ainsi que le tamoxifène voit le jour en 1966. Cet anti-œstrogène est utilisé comme traitement dans les cas de cancers du sein dits hormonodépendants, soit les cancers du sein dont la tumeur est testée positive aux récepteurs d'œstrogène. En 1976, le tamoxifène élargit son champ d'application en étant également utilisé comme agent préventif du cancer (Osborne, 1996).

L'oncologie devient, dans les années 1960, une discipline à part entière et permet le début de la recherche expérimentale sur le cancer (Brown, 1998). On verra aussi apparaître l'hormonothérapie et la chimiothérapie.

Au cours de ces mêmes années, la chirurgie reconstructrice prend également son essor grâce à la découverte du silicone (Cosenday, 1992).

La mastectomie radicale modifiée commence à remplacer la mastectomie radicale à la fin des années 70 et dès 1984, les chirurgies conservatrices sont de plus en plus pratiquées (Crowe, 1996).

Les plus récentes découvertes dans le domaine remontent à 1994 avec l'identification des gènes du cancer du sein : le BRCA1 et le BRCA2. Bien que le gène BRCA1 ne soit présent que dans 5 à 10 % des cas de cancer, il n'en demeure pas moins qu'une femme portant la mutation de ce gène à 50 à 85 % plus de risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 80 ans. Le BRCA2, quant à lui, est plutôt associé au cancer du sein chez l'homme (Le laboratoire de lutte contre la maladie, 1999; Lerner, 1999). Avec les recherches actuelles sur le génome humain, sûrement n'en sommes-nous pas aux dernières découvertes en ce qui concerne la génétique du cancer du sein.

On ne pourrait passer sous silence la venue de la mammographie pour le dépistage du cancer du sein. D'un point de vue historique, la mammographie est apparue au début des années 1910, soit en 1913 plus exactement, et ce, grâce au chirurgien allemand Salomon (Hendee, 1995). La technique de mammographie connaît cependant peu de progrès jusqu'à la fin des années 1940. C'est seulement au début des années 1950 que plusieurs radiologistes américains et européens s'intéressent au développement de cette technologie. En 1969, on voit apparaître la première machine entièrement dédiée à la prise d'images du sein par rayons X et, depuis 1970, la mammographie est considérée comme une des meilleures techniques pour la détection du cancer de sein. Depuis quelques années, cette méthode prend davantage du galon grâce à la venue de la mammographie entièrement numérisée. Il est à noter que contrairement à l'échographie ou à la résonance magnétique, la mammographie est la seule méthode capable de pouvoir détecter les microcalcifications. Comme les microcalcifications sont un mode fréquent de présentation d'un cancer du sein à un stade précoce, on peut donc confirmer que la mammographie est un élément important pour le dépistage du cancer du sein.

Ajoutons que la mammographie est, à ce jour, une méthode efficace pour réduire le taux de mortalité du cancer du sein. Une vaste étude menée par le HIP (Health Insurance Plan) de 1963 à 1970 a permis de conclure que la mammographie permet une réduction du taux de mortalité imputable au cancer du sein de 23 à 38 %. Il est également démontré qu'avec cette technique, il est possible de détecter, dans une proportion de 85 à 90 %, une masse dans le sein d'une femme de 50 ans et plus deux ans avant qu'elle ne soit perceptible à la palpation (Shapiro, 1971, 1977, 1982, 1985).

Beaucoup de progrès ont été réalisés au cours des siècles passés, et il est à espérer qu'il y en aura encore d'autres ; c'est l'avenir qui nous le dira. Souhaitons cependant que les résultats des différentes recherches en cours nous permettront de conclure à jamais ce chapitre sur l'historique du cancer du sein.

2.2 Le cancer du sein et les femmes au cours du XX^{e} siècle

Nous venons de voir l'évolution du traitement du cancer du sein à travers le temps. Cependant, la description de cette évolution s'applique beaucoup plus aux hommes de science qu'aux femmes elles-mêmes. Voyons maintenant ce qu'il en est de la position des femmes face à cette maladie et quels sont les mythes et les peurs que le cancer du sein a engendrés chez elles au cours du XX^{e} siècle.

Certes, la venue de nouvelles techniques telles que l'asepsie, l'anesthésie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la mammographie et la chirurgie reconstructrice, a contribué à l'améliora- tion du traitement du cancer du sein et à une meilleure qualité de vie pour la femme. Cependant, l'activisme des femmes y est également pour beaucoup. Ensemble, elles ont réussi à convaincre les chirurgiens de changer leur vision qui était alors, comme nous l'avons vu, très radicale (Pressman, 1996).

Dans la première partie du siècle, entre les années 1929 et 1949, les femmes plus âgées sont moins conscientes des facteurs de risque rendus accrus par leur âge. Elles persistent à croire que, sans la présence de symptômes évidents, elles n'ont pas besoin de mammographie.

Les études menées par Rimen (1983) et Kushner (1993) permettent de faire ressortir beaucoup de mythes (Tableau 2.1) qui subsistent encore chez les femmes ayant vécu au début du siècle.

Tableau 2.1 Mythes du début du siècle.

Mythes concernant le cancer du sein
– La chirurgie répand le cancer. – Les traitements sont pires que la maladie elle-même. – Un cancer du sein peut être résultant d'un coup reçu sur le sein. – Le cancer est contagieux et peux être contracté de la part du chirurgien durant l'opération. – Tous les cancers sont incurables. – Il faut éviter de masser les tumeurs car la pression peut répandre les cellules cancéreuses.

Les croyances sur les causes du cancer sont tout aussi variées (Tableau 2.2), voire farfelues.

Tableau 2.2 Croyances du début du siècle.

Croyances sur les causes du cancer du sein
– Virus. – Lait. – Viande. – Ustensiles d'aluminium. – Réfrigérateurs électriques. – Alcool. – Préoccupations. – Mauvais support provenant des soutiens-gorge.

Dans le dernier cas mentionné au Tableau 2.2, les femmes étaient avisées de ne pas porter de soutiens-gorge serrés ou trop ajustés.

Déjà à cette époque, la peur est la plus grande barrière. Le recours à la mammographie et à l'autoexamen des seins est très rare. Une étude menée par « The 1990 Canadian Health Promotion Survey » démontre que, chez les femmes âgées de plus de 65 ans, 36 % ne pratiquent jamais l'autoexamen des seins et 66 % n'ont jamais subi de mammographie. Par surcroît, chez les femmes qui pratiquent l'autoexamen des seins, 51 % le font incorrectement (Black, 1995).

Le message « **Do not delay** » sera l'un des plus importants du XX^{e} siècle. Dès le début des années 30, l'*American Society for the Control of Cancer* fait la promotion de la détection précoce du cancer du sein (« **As with fire, with cancer** » [3]). Étonnamment, cet organisme doit également convaincre les médecins de famille qui ont peu confiance dans ces pratiques. Par exemple, une femme qui se présente chez son médecin avec une anomalie au sein est rarement soumise à des expertises plus poussées. À cause du laxisme des médecins de l'époque, il est souvent trop tard lorsque cette même femme se présente à l'hôpital avec une tumeur devenue trop envahissante.

[3] «Agissons avec le cancer comme nous agirions avec un incendie : Rapidement» (Traduction libre)

À la fin des années 40, beaucoup d'efforts furent faits pour dissiper les mythes et des encouragements soutenus furent prodigués afin de promouvoir l'importance du contrôle annuel. Une documentation exhaustive fut également produite démontrant l'importance de la détection précoce pour empêcher l'apparition de métastases et éviter que ces dernières se répandent par la circulation sanguine ou le système lymphatique. Bref, on encourage beaucoup l'auto-responsabilisation.

À la même époque, l'*American Cancer Society* produit un film sur l'autoexamen des seins tout en essayant d'éliminer le mythe persistant qu'une pression sur une tumeur puisse accélérer la propagation des cellules cancéreuses.

La mammographie est une addition relativement récente à la détection et au diagnostic du cancer. L'avancée technologique des 20 dernières années a largement contribué à un accroissement de la qualité des images mammographiques tout en minimisant la dose de radiation administrée à la patiente. Dans les années 60, la peur qu'engendre cet examen est due à la douleur provoquée par la pression exercée sur le sein. Il ne faut pas oublier qu'elle n'est pas encore loin derrière la peur de la pression responsable de la propagation de cancer. La mammographie effraie malheureusement bien des femmes, encore aujourd'hui. Les craintes avancées sont : peur d'une exposition à la radiation, inconfort, confusion au niveau de la pertinence du dépistage, et une peur tout à fait légitime : peur de recevoir des mauvaises nouvelles. Aujourd'hui, la mammographie n'est pas seulement utilisée pour la caractérisation de lésions suspectes au niveau du sein mais aussi pour le dépistage précoce chez les femmes asymptomatiques.

La peur de la perte de la beauté féminine est aussi un facteur non négligeable qui a fortement influencé le délai pour le traitement d'une tumeur au cours du dernier siècle. D'ailleurs, dans les années 50, une patiente qui se présentait à l'hôpital avec une bosse au sein était traitée sur-le-champ. Elle était amenée en salle d'opération et, en une seule étape, le chirurgien procédait à la biopsie et à l'histologie. Si la lésion s'avérait maligne, alors une mastectomie radicale était pratiquée. La patiente ne savait tout simplement pas si à son réveil elle aurait, encore ou non, ses deux seins (Fisher, 1996).

Heureusement, aujourd'hui, ce genre de pratique n'existe plus. Grâce à tous les efforts déployés par les différents groupes sensibles à la cause des femmes, le cancer du sein est une maladie beaucoup mieux connue. Les femmes sont mieux avisées qu'avant sur les différentes possibilités de traitement ; l'échange médecin-patiente peut alors se faire beaucoup plus aisément.

L'auto-responsabilisation mise de l'avant par l'*American Cancer Society* à la fin des années 40 est encore d'actualité et passe par la mammographie systématique (tous les 2 ans chez les femmes de 50 ans et plus), l'autoexamen des seins par la femme et la consultation médicale à la moindre anomalie détectée.

Il ne devrait subsister aucun doute dans la tête des femmes que la détection précoce d'un cancer du sein entraîne un pronostic de guérison beaucoup plus favorable. Ainsi pourront-elles transmettre le bon message pour les générations de femmes à venir.

CHAPITRE 3

LES MICROCALCIFICATIONS

Les microcalcifications sont, par définition, un apport et fixation de sels de calcium dans les tissus organiques[1]. Fréquemment visibles sur les mammographies de dépistage (un sein radiographié sur trois), les microcalcifications sont souvent suspectées comme une indication de la présence d'une lésion cancéreuse précoce (*in situ*). Il est d'ailleurs prouvé qu'elles sont présentes dans 30 à 50 % des cas de cancer du sein. Un point d'autant plus important réside dans le fait que les microcalcifications demeurent parfois le seul et unique indice de l'existence d'un cancer; d'où l'importance de leur détection (Castro et Gombergh, 1989; Fondrinier, 1999).

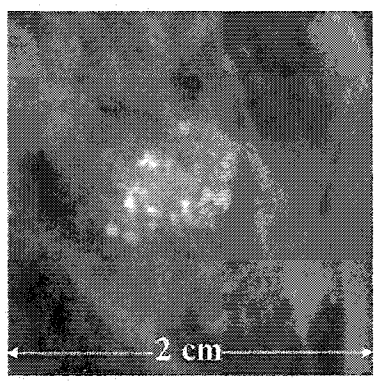


Figure 3.1 Les microcalcifications.

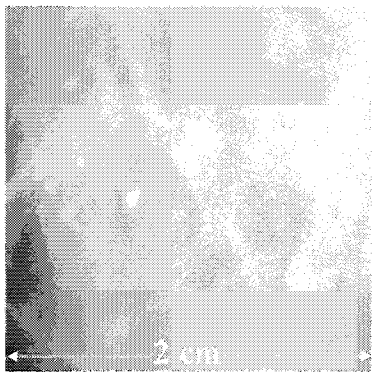


Figure 3.2 Microcalcifications vs parenchyme dense.

Les microcalcifications possèdent un pouvoir d'atténuation des rayons X plus grand que les tissus sains et apparaissent sur l'image mammographique comme des structures brillantes avec une dimension variant entre 30 μm et 500 μm, voire 1 mm. Elles peuvent toutefois présenter un niveau de contraste très peu élevé en présence d'un sein composé majoritairement de tissu glandulaire et fibreux, c'est-à-dire démontrant un parenchyme dense à la mammographie.

[1]Définition extraite du Petit Larousse illustré 1992, p.172 (Calcification).

L'origine ou la formation des microcalcifications n'est, à ce jour, toujours pas expliquée. Les circonstances qui expliqueraient l'apparition des calcifications reposent sur plusieurs hypothèses (Fleury, 2002) :

Hypothèse 1 :

En cas d'infection, par exemple, il se produit une modification au niveau des sécrétions qui entraîne une élévation de la concentration des sels calciques. Ces derniers ont tendance à précipiter pour former des calcifications.

Hypothèse 2 :

Des cellules normales qui subissent une dégénérescence suite à une multiplication incontrôlée (hyperplasie) entraînent une surproduction de calcium qui vient se fixer à la membrane cellulaire. Cette dernière produit alors des vésicules chargées de calcium ce qui contribue à la formation de calcifications.

Hypothèse 3 :

Les microcalcifications résultent de cellules cancéreuses nécrosées et secondairement calcifiées.

Ainsi, les microcalcifications ne font pas toujours état de la présence d'une lésion cancéreuse. Il est démontré que parmi toutes les microcalcifications dépistées par la mammographie, la plupart sont reliées à des pathologies typiquement bénignes. De tous les examens démontrant la présence de microcalcifications, seulement 10 à 30 % témoignent de la présence d'une tumeur cancéreuse (Fondrinier, 1999; Lanyi, 1988).

Lorsque les microcalcifications correspondent à des lésions bénignes, elles sont dans la majorité des cas associées à des mastopathies fibrokystiques (annexe III). Elles peuvent aussi correspondre à des calcifications formées dans le lit cicatriciel laissé par une chirurgie, ou encore à des structures internes du sein telles les artérioles ou les glandes sébacées. En ce qui concerne les lésions malignes, les microcalcifications traduisent principalement des carcinomes infiltrants et *in situ*. Dans 75 % des cas de cancers *in situ*, le seul signe pathologique mis en évidence correspond à la présence de microcalcifications (Fondrinier, 1999; Le Treut *et al.*, 1992).

3.1 Historique des microcalcifications

Les microcalcifications constituent une part importante de la pathologie mammaire. Tous les rares travaux qui portent sur la compréhension de leur structure et de leur composition sont le plus souvent incomplets et sujets à plusieurs critiques.

On peut associer la toute première description des microcalcifications à Morgagni qui, en 1779, fait état de dépôts calcaires retrouvés à l'intérieur de tumeurs cancéreuses. En 1913, avec la venue de la mammographie, le chirurgien allemand Salomon identifie à son tour la présence de petites opacités sur les radiographies. Aucun de ces deux hommes de science ne reconnaîtra pourtant l'importance de la présence des microcalcifications à l'intérieur du tissu mammaire. Ce n'est qu'au début des années 1950 que Raul Leborgne établit le lien entre la présence de microcalcifications et l'existence sous-jacente de tumeurs cancéreuses.

3.2 Système de classification des microcalcifications

L'intérêt porté à la structure, à la composition ainsi qu'à la morphologie des microcalcifications est relativement récent et date des années 70. Plusieurs systèmes de classification ont d'ailleurs vu le jour depuis. Alors que Frappart travaille à l'analyse de la structure et de la composition biochimique des microcalcifications, d'autres chercheurs tels LeGal, Lanyi, Sigfusson et Frouge axent plutôt leurs études sur les aspects morphologiques.

3.2.1 Système de classification structurel de Frappart

En 1984, Lucien Frappart élabore un système de classification selon la structure et la composition biochimique des microcalfications (Chabay-Digabel, 2003; Fondrinier, 1999; Fleury, 2002; Frouge *et al.*, 1996; Le Treut *et al.*, 1992). Il permet l'identification de deux types distincts :

Tableau 3.1
Structure et composition biochimique des microcalcifications Type I et Type II. (Fondrinier, 1999).

Type I	**Type II**
Cristaux d'oxalate de calcium	Cristaux de phosphate de calcium.
10 % des calcifications	90 % des calcifications
Pathologie bénigne dans 95 % des cas	Pathologie bénigne ou maligne
Forme Weddellite*	Forme ovoïde
Élément de base = Pyramide de surface lisse	Surface irrégulière mamelonnée
Taille réduite : 150 à 300 μm	Diamètre parfois important : 1 à 2 mm
Architecture cristalline	Sans structure cristalline
Couleur ambre, jaune clair ou translucide	Couleur grisâtre
En partie transparente aux rayons lumineux	Opaque aux rayons lumineux
Biréfringente† en lumière polarisée	Non biréfringente en lumière polarisée

* Structure identique à un cristal découvert dans la mer de Weddell - nom d'un explorateur de l'Antarctique.

† Biréfringente : possède la capacité à dédoubler un rayon lumineux qui le traverse.

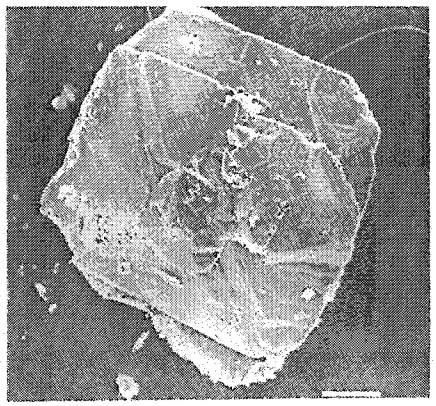


Figure 3.3 Microcalcification Type I (Mx100) (Fondrinier, 1999).

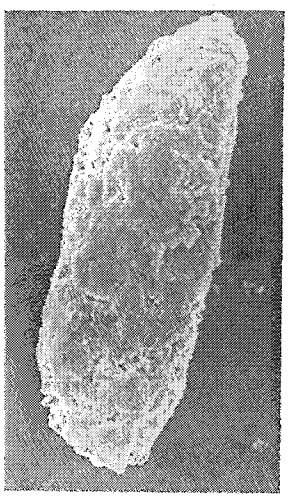


Figure 3.4 Microcalcification Type II (Mx200) (Fondrinier, 1999).

3.2.2 Système de classification morphologique

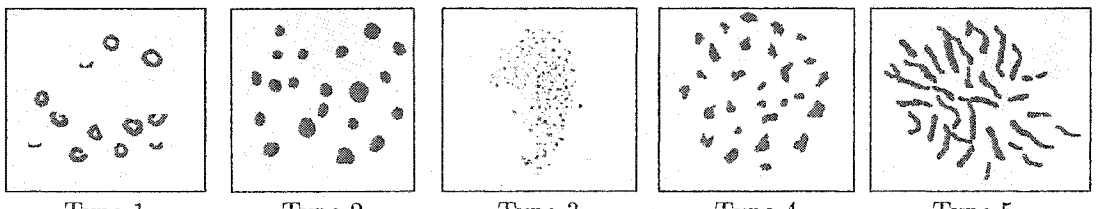
Différents systèmes de classification morphologique ont pris forme pour aider au diagnostic. Bien que le système de LeGal semble être l'un des plus utilisés, il n'existe pas de consensus quant à un système en particulier, chacun demeurant subjectif.

3.2.2.1 Classification de LeGal

Mis au point en 1976 mais complété en 1989, le système de Michèle LeGal suggère une classification des microcalcifications en 5 types dont la valeur prédictive de malignité va en croissant. Selon ce système, seules les microcalcifications de **Type 1** permettent d'exclure la possibilité d'un cancer (Chabay-Digabel, 2003; Fondrinier, 1999; Le Treut *et al.*, 1992; Travade *et al.*, 1994).

Tableau 3.2 Système de classification de LeGal.

Classification de LeGal	
Type 1 :	Annulaires ou rondes, petites cupules d'aspect en tasse de thé.
↪	Lésions bénignes.
Type 2 :	Punctiformes régulières et rondes.
↪	Lésions malignes dans 22 % des cas. (Lorsque bénin = Dysplasie fibrokystique).
Type 3 :	Poussiéreuses, très fines.
↪	Lésions malignes dans 36 % des cas. (Lésions variées).
Type 4 :	Punctiformes irrégulières.
↪	Lésions malignes dans 52 % des cas. (Carcinomes intracanalaires/infiltrants).
Type 5 :	Irrégulières, vermiculaires, branchées.
↪	Lésions malignes dans 90 % des cas. (Carcinomes intracanalaires).



Type 1 Type 2 Type 3 Type 4 Type 5

Figure 3.5 Classification de LeGal.
(Fondrinier, 1999).

3.2.2.2 Classification de Lanyi

Le système de classification de Marton Lanyi est moins élaboré et restreint la distinction des microcalcifications à 2 groupes (Castro et Gombergh, 1989; Chabay-Digabel, 2003; Fondrinier, 1999; Lanyi, 1988) :

Tableau 3.3 Système de classification de Lanyi.

Classification de Lanyi	
Microcalcifications Intralobulaires :	Rondes, diplocoques ou en rosette. (Foyer arrondi).
↪	Lésions bénignes.
Microcalcifications Intracanalaires :	Irrégulières en bâtonnet, vermiculaires ou branchées. (Foyer anguleux).
↪	Lésions malignes. (Correspond à la nécrose intracanalaire d'un carcinome de type comédocarcinome).
Attention portée également sur :	• La forme du foyer • Le polymorphisme • Le nombre de foyers • Le caractère groupé des microcalcifications

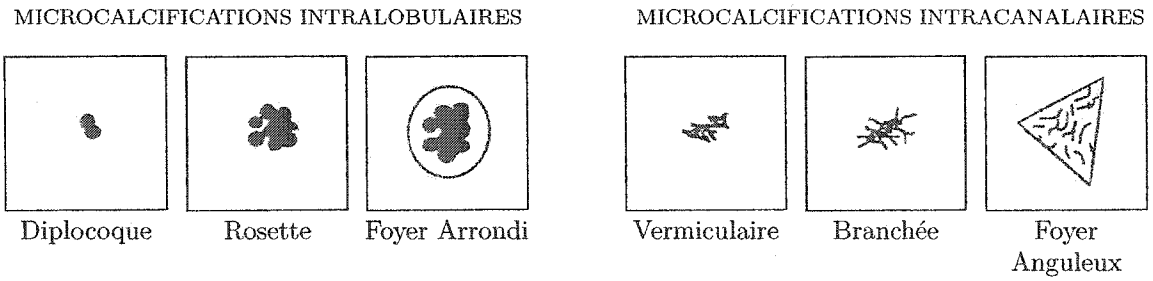


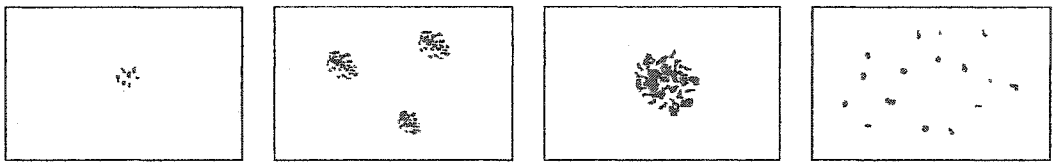
Figure 3.6 Classification de Lanyi.
(Fondrinier, 1999).

3.2.2.3 Classification de Frouge

Le système de classification de Christophe Frouge identifie 4 groupes de microcalcifications qui suggèrent la présence d'un carcinome canalaire *in situ*. Chacun des groupes considère la morphologie des microcalcifications mais aussi la répartition de ces dernières à l'intérieur du sein (Chabay-Digabel, 2003; Fondrinier, 1999).

Tableau 3.4 Système de classification de Frouge.

Classification de Frouge	
Type A :	Calcifications de Type 2/Type 3 du système de classification de LeGal.
↪	En concentration importante mais regroupées au sein d'un foyer unique comportant de 4 à 20 éléments.
↪	Diagnostic le plus difficile (pathologie bénigne plus souvent qu'autrement).
Type B :	Plusieurs foyers de Type A dans un même quadrant.
↪	Témoigne d'une propagation à plusieurs lobules dans un même arbre galactophorique.
↪	Diagnostic difficile (pathologie bénigne dans la moitié des cas).
Type C :	Calcifications de Type 4/Type 5 du système de classification de LeGal.
↪	Regroupées en un foyer unique avec concentration importante.
↪	Diagnostic facile (grande probabilité d'un comédocarcinome ou carcinome infiltrant).
Type D :	Calcifications de Type 1/Type 2 du système de classification de LeGal.
↪	Diffuses mais faible concentration.
↪	Diagnostic difficile.



Type A Type B Type C Type D

Figure 3.7 Classification de Frouge.
(Fondrinier, 1999).

3.2.2.4 Classification de Sigfusson

Le système de classification de Sigfusson, moins connu, fait appel à 4 groupes de malignité croissante (Chabay-Digabel, 2003; Fondrinier, 1999) :

Tableau 3.5 Système de classification de Sigfusson.

Classification de Sigfusson	
Groupe 1 :	Rondes, régulières, d'aspect en tasse de thé.
Groupe 2 :	Rondes, plus ou moins régulières, peu nombreuses.
Groupe 3 :	Irrégulières, peu nombreuses, alignées.
Groupe 4 :	Irrégulières, nombreuses, vermiculaires.

3.3 Critères radiologiques des microcalcifications

Les systèmes de classification décrits dans la section précédente ont été développés à partir de certains critères qu'il est possible d'identifier sur les images radiologiques. Bien que l'aspect mammographique des microcalcifications ne puisse pas toujours prédire avec exactitude le caractère bénin ou malin d'une pathologie, il semble tout de même qu'on puisse y trouver des corrélations.

On reconnaît plusieurs critères, chacun d'eux pouvant proposer un certain niveau de malignité. La liste qui suit est une revue exhaustive de tous les aspects radiologiques recherchés lors de l'étude d'une image mammographique (Castro et Gombergh, 1989; Chabay-Digabel, 2003; Le Treut *et al.*, 1992; Fondrinier, 1999; Travade *et al.*, 1994).

⊕ **Morphologie**

La forme des microcalcifications caractérise l'endroit où elles se forment, et ceci constitue généralement un élément de diagnostic. Ainsi, les calcifications parfaitement rondes sont plus susceptibles de révéler une pathologie bénigne (pathologie lobulaire) que les calcifications dont la forme est irrégulière ou linéaire (pathologie canalaire).

Selon les diverses formes retrouvées parmi toutes les microcalcifications étudiées, on retient principalement celles-ci (potentiel de malignité croissant selon l'ordre de description) :

Tableau 3.6
Formes de microcalcification selon leur degré de malignité. (Fondrinier, 1999).

Morphologie de microcalcifications
- Ronde
- Ovalaire
- Annulaire
- Cupuliforme
- En «tasse de thé»
- Losangiforme
- Triangulaire
- Linéaire
- Branchée
- Vermiculaire
- Polymorphe

La figure qui suit illustre également certaines formes de microcalcifications dont l'indice de malignité croît de gauche à droite.



Figure 3.8 Morphologie de microcalcifications selon leur degré de malignité.(Travade *et al.*, 1994).

Parmi les microcalcifications qui indiquent la présence d'une pathologie maligne, on en reconnaît deux types (Castro et Gombergh, 1989) :

- **Calcifications vermiculaires**

  Disposition linéaire dont la forme «branchée» rappelle les dernières lettres de l'alphabet : «V», «W», «X», «Y» et «Z». Ceci correspond au moulage d'un canal galactophorique où se forment la plupart des tumeurs (Carcinome canalaire infiltrant qui compte pour 75 à 80 % des tumeurs malignes).

- **Calcifications granulaires**

  Très fines, punctiformes, en grain de sel, polymorphes, variables en taille et en densité.

⊕ Taille

Généralement, seules les microcalcifications au-dessous d'une taille de 1 mm de diamètre sont retenues pour investigation. Au delà de cette taille, elles sont nommées «macrocalcifications» et ne posent aucun doute quant à leur bénignité (Fondrinier, 1999).

⊕ Nombre de microcalcifications

Plus le nombre de microcalcifications est important, plus grands sont les risques de malignité. Une image mammographique sur laquelle on retrouve au moins 5 microcalcifications est considérée moins à risque de présenter une pathologie maligne qu'une mammographie sur laquelle on en retrouve entre 15 et 20 (Fondrinier, 1999).

⊕ Nombre de foyers de microcalcifications

Nous sommes en présence d'un foyer de microcalcifications - aussi appelé «cluster» - lorsqu'il y a regroupement d'au moins 3 à 5 microcalcifications dans une région de 1 cm^2.

Au même titre que le nombre de microcalcifications, le risque de pathologie maligne est d'autant plus grand que le nombre de foyers présents sur l'image mammographique est élevé. Selon LeGal, une mammographie sur laquelle se retrouvent plusieurs foyers de microcalcifications suggère une pathologie maligne dans 60 % des cas (Fondrinier, 1999).

⊕ Concentration

La concentration renseigne sur le nombre de microcalcifications qu'il est possible de retrouver dans une région de 1 cm^2. Une concentration faible présente des microcalcifications qui sont dispersées alors qu'une concentration élevée présente des microcalcifications très serrées les unes contre les autres.

Un regroupement de microcalcifications est d'autant plus suspect que sa concentration est élevée.

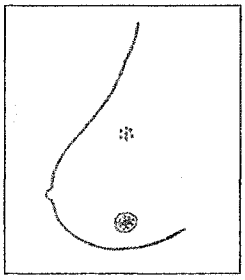
Tableau 3.7
Indice de malignité selon la concentration des microcalcifications.
(Fondrinier, 1999).

Concentration vs Indice de malignité		
Moins de 5 microcalcifications/cm^2	:	Risque quasi nul de cancer
Entre 6 et 15 microcalcifications/cm^2	:	23 % des cancers
Au delà de 15 microcalcifications/cm^2	:	82 % des cancers

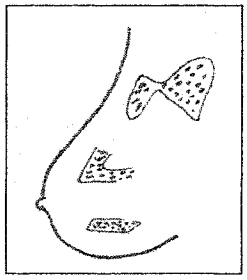
⊕ Distribution / Forme du foyer de microcalcifications

La distribution des microcalcifications ou encore la forme du foyer s'ajoutent aux différentes caractéristiques susceptibles d'énoncer la malignité d'une pathologie. L'étude de la distribution des microcalcifications permet l'identification du lieu de formation de ces dernières. Ainsi, celles d'origine lobulaire, a priori bénignes, se distinguent de celles d'origine canalaire, a priori hautement suspectes (Travade *et al.*, 1994).

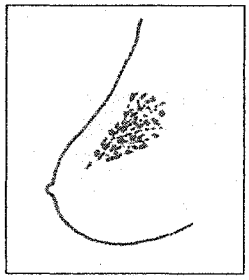
Ainsi, un foyer de microcalcifications dont le contour est arrondi ou ovalaire présente peu de risque d'être associé à une pathologie maligne, tandis qu'une distribution des microcalcifications qui présente une forme triangulaire ou anguleuse - en trapèze, en rectangle, en carré, en aile de papillon - dont le sommet est orienté vers le mamelon est un signe plus défavorable. Cette distribution, retrouvée dans 65 % des cas de pathologies malignes, laisse supposer une topographie galactophorique (canalaire) (Castro et Gombergh, 1989).



Foyer arrondi/ovalaire



Foyer anguleux - en trapèze, en rectangle, en carré, en aile de papillon -



Foyer triangulaire à sommet mamelonnaire

Figure 3.9 Forme de foyer de microcalcifications.
(Travade *et al.*, 1994).

⊕ Polymorphisme

L'aspect disparate de la morphologie et de la taille des microcalcifications est un élément important en faveur de la malignité. Le polymorphisme est mis en évidence dans 56 % des cas de lésions malignes (Fondrinier, 1999).

⊕ Localisation

Pour confirmer la présence des microcalcifications, on peut s'aider des statistiques présentées dans le tableau qui suit :

Tableau 3.8
Fréquence de la présence de microcalcifications
en fonction de la région du sein. (Fondrinier, 1999).

Localisation des microcalcifications		
Quadrant supéro-externe	:	50 % des cas de microcalcifications
Trois autres quadrants	:	10 à 15 % des cas de microcalcifications
Région rétro-mamelonnaire	:	10 à 20 % des cas de microcalcifications

⊕ Évolution dans le temps

La modification d'un foyer (forme, nombre, regroupement et concentration qui augmentent ou diminuent) dans le temps est un indice probant d'une pathologie maligne. Cette caractéristique est d'ailleurs retrouvée dans 50 % des cas de cancer.

Inversement, la notion de stabilité n'est pas synonyme de bénignité. (Fondrinier, 1999).

CHAPITRE 4

SEGMENTATION AUTOMATIQUE DES MICROCALCIFICATIONS

4.1 Résumé

La détection et la classification des microcalcifications, présentes sur les images mammographiques, demeurent depuis de nombreuses années déjà un secteur important de la recherche à travers le monde entier.

Comme nous l'avons vu précédemment, les microcalcifications sont souvent suspectées comme indicateur de la présence d'une lésion cancéreuse précoce ; elles demeurent cependant très difficiles à interpréter puisqu'en apparence, il n'existe aucun signe spécifique qui permette de distinguer de façon nette et précise les microcalcifications qui suggèrent une pathologie bénigne de celles qui annoncent une pathologie maligne. Ceci implique qu'une part importante des patientes doivent s'en remettre au résultat d'une biopsie pour obtenir un diagnostic précis. Or, seulement 10 à 34 % des femmes qui subissent une biopsie, dans ce genre de situation, ont une lésion qui s'avère maligne (Baker *et al.*, 1995; Lo *et al.*, 1999).

Le but ultime des travaux de recherche vise donc à extraire des informations de ces microcalcifications pour éviter un nombre substantiel de biopsies dont le résultat s'avère négatif. Par conséquent, la découverte des microcalcifications visera à ne traiter que celles correspondant à des lésions malignes.

Depuis les deux dernières décennies, plusieurs groupes de recherche basent leurs travaux sur l'extraction des caractéristiques de forme et de distribution des microcalcifications pour arriver à un diagnostic. Plusieurs systèmes informatisés d'aide à la détection et à la classification ont d'ailleurs été soumis pour l'analyse des microcalcifications. Notons qu'un système informatisé d'aide à la détection est performant lorsqu'il permet d'atteindre une valeur de sensibilité comprise entre 85 et 90 % et un nombre de faux positifs égal à 1.0 par image.

De toutes les études passées en revue, deux principaux points ressortent : toutes portent sur des caractéristiques de forme et de distribution en 2D ; aucune étude ne se distingue vraiment de manière significative dans la classification des microcalcifications et ne peut, par conséquent, être utilisée en milieu clinique.

Une nouvelle approche est donc proposée, l'étude des caractéristiques de forme et de distribution des microcalcifications dans le domaine du 3D. Toutefois, pour réaliser une reconstruction adéquate des microcalcifications dans un domaine tridimensionnel, il est impératif de pouvoir les identifier le plus justement possible sur les images mammographiques. Par conséquent, la mise en place d'une méthode de segmentation la plus rigoureuse possible s'avère essentielle. C'est la raison pour laquelle tous nos efforts furent consacrés à la segmentation des microcalcifications.

4.2 Problématique

La première difficulté rencontrée, lorsque vient le temps d'étudier les microcalcifications, se situe au niveau de leur détection. Parfois petites ou dissimulées parmi un parenchyme dense, elles peuvent parfois être difficiles à repérer. Une fois trouvées, ces microcalcifications doivent ensuite être interprétées pour savoir si elles sont associées à une pathologie bénigne ou maligne.

4.2.1 La détection

La détection des microcalcifications peut s'avérer difficile à cause de plusieurs facteurs :

1. Les microcalcifications sont, régulièrement, très petites (30 μm) et peuvent être difficilement perçues à travers la texture du parenchyme du sein.
2. Sur une image mammographique, les microcalcifications apparaissent souvent à travers un fond inhomogène. Ce fond représente les structures normales du sein. Dans le cas d'un sein dense, une portion du fond plus ou moins grande peut apparaître plus brillante que les microcalcifications elle-mêmes.
3. Quelques microcalcifications peuvent présenter un niveau de contraste très peu élevé par rapport au parenchyme du sein. Ainsi, l'intensité et la dimension de ces microcalcification peuvent facilement être interprétées comme faisant partie de l'inhomogénéité du fond.

Les systèmes informatisés d'aide à la détection des microcalcifications n'utilisent pas directement les images mammographiques mais plutôt une copie digitalisée de ces dernières. Par exemple, si une mammographie digitalisée offre une résolution de 100 μm/pixel, une microcalcification de 30 μm peut n'occuper que le tiers d'un pixel de l'image.

À la lumière de ceci, force est d'admettre que les systèmes automatisés de détection développés doivent être très robustes face à la petitesse des microcalcifications mais aussi en regard du faible niveau de contraste qu'elles peuvent présenter.

4.2.2 L'interprétation

Pour bien illustrer la problématique qui existe au niveau de l'interprétation des microcalcifications, référons-nous à l'étude de Ferdinand Schmith réalisée en 1999.

Ce chercheur présente, à deux experts-radiologistes, une série d'images mammographiques de 100 patientes sur lesquelles sont identifiées un total de 247 foyers de microcalcifications. Chacun des experts-radiologistes doit donc, après examen des mammographies, prononcer un diagnostic en associant les microcalcifications à une pathologie bénigne ou maligne.

Les résultats obtenus figurent sur le graphique suivant :

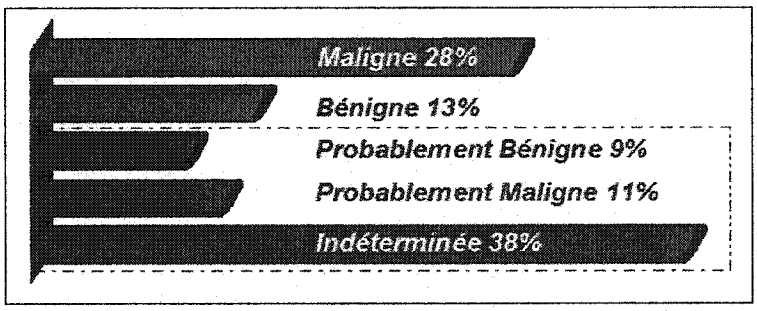


Figure 4.1 Interprétation des microcalcifications.

On peut donc voir que dans 28 % des cas, les experts-radiologistes sont en mesure d'affirmer avec certitude que les microcalcifications sont associées à une pathologie maligne et que dans 13 % des cas, elles sont associées à des pathologies bénignes. Il existe toutefois une zone grise où ils ne peuvent confirmer le degré de malignité auquel sont associées les microcalcifications ; dans 20 % des cas, ils pouvaient supposer un degré de malignité mais avec une part d'incertitude non négligeable alors que dans près de 40 % des cas, l'énoncé d'un diagnostic s'avérait irréalisable.

Pour poser un diagnostic, les experts-radiologistes auraient dû avoir recours à la biopsie dans près de 60 % des cas. Par ailleurs, il est démontré que seulement 10 à 34 % des femmes qui subissent une biopsie, dans ce genre de situation, ont une lésion maligne (Baker *et al.*, 1995; Lo *et al.*, 1999).

4.3 Revue de littérature

Les problématiques qui viennent d'être énoncées ont largement contribué à l'émergence de nouveaux systèmes informatisés d'aide au diagnostic spécifiquement dédiés à la détection et à la classification des microcalcifications.

Dans le premier cas, les systèmes doivent être en mesure de trouver les microcalcifications sans toutefois en identifier des fausses (ce que l'on appelle communément des « faux positifs »), alors que dans le second cas, ils doivent pouvoir suggérer un degré de malignité des microcalcifications.

Les tableaux qui suivent présentent une revue de littérature de tout ce qui a été fait à ce jour concernant la segmentation et la classification des microcalcifications. Un résumé de chacun de ces articles se retrouve à l'annexe IV de ce document.

Tableau 4.1: Segmentation des microcalcifications.

Segmentation des microcalcifications		
Auteurs	**Techniques utilisées**	**Résultats**
Boccignone et al. (2000)	Détection multi-résolution des microcalcifications basée sur une représentation par ondelettes des mammographies digitalisées.	Sensibilité = 66 % avec 0.7 FP par image.
Gavrielides et al. (2000)	Combinaison de filtre et analyse d'histogramme. Les résultats sont calculés à partir de l'extraction de 8 caractéristiques d'histogramme.	– Ensemble d'apprentissage : Sensibilité = 90.0 % avec 0.54 FP par image. – Ensemble de test : Sensibilité = 93.2 % avec 0.73 FP par image.
Lee et al. (2000)	Utilisation d'un filtre spatial (filtre d'iris).	Ce filtre n'est pas idéal pour la détection des microcalcifications.
Leichter et al. (2000)	Utilisation de 13 caractéristiques de forme et de distribution des microcalcifications. Sélection des caractéristiques par analyse discriminante linéaire.	– $A_z = 0.98$ – Sensibilité = 98 % – Spécificité = 83.64 % – Précision de prédiction positive = 89.53 % – Validité des mesures = 91.79 %
Songyang et al. (2000)	Segmentation des microcalcifications par la technique des ondelettes et l'analyse texturale. Extraction de 31 caractéristiques de chacune des microcalcifications. La discrimination des calcifications est obtenue par l'utilisation d'un réseau de neurones.	Sensibilité = 90 % avec 0.5 FP par image.
Kim et al. (1999)	Comparaison de méthodes d'analyse texturale pour la segmentation des microcalcifications.	– SRDM (Surrounding Region-Dependence Method) $A_z = 0.93$. – SGLDM (Spatial Gray-Level Dependence Method) $A_z = 0.88$. – GLDM (Gray-Level Difference Method) $A_z = 0.74$. – GLRLM (Gray-Level Run-Length Method) $A_z = 0.68$.

Tableau 4.1: Segmentation des microcalcifications. (suite)

Auteurs	Techniques utilisées	Résultats
Lado et al. (1999)	Utilisation des transformées par ondelettes 1D et 2D.	Sensibilité = 76.43 % avec 1.57 FP par image.
Netsch et al. (1999)	Segmentation des microcalcifications par la représentation laplacienne multi-résolution.	Sensibilité = 84 % avec 1 FP par image.
Chang et al. (1998)	Utilisation de l'analyse morphologique et topographique.	Sensibilité = 76.2 % avec 93 % des images sans FP.
Anastasio et al. (1998)	Utilisation d'un algorithme génétique.	Sensibilité = 87 % avec 1 FP par image.
Cheng et al. (1998)	Technique de logique floue.	Sensibilité = 96 % avec 4 FP par image.
Nagel et al. (1998)	Étude à partir de 5 caractéristiques physiques des microcalcifications. Analyse et obtention des résultats par algorithme en 4 étapes, réseau de neurones et combinaison des deux.	Sensibilité = 83 % - Algorithme en 4 étapes : 1.9 FP par image. - Réseau de neurones : 1.6 FP par image. - Combinaison des deux : 0.8 FP par image.
Qian et al. (1998)	Segmentation par la méthode des ondelettes.	Sensibilité = 94 % avec 1.35 FP par image.
Veldkamp et al. (1998)	Étude comparative de 3 méthodes de segmentation : Deux méthodes par seuillage et une méthode itérative basé sur les chaînes de Markov.	De meilleurs résultats peuvent être obtenus par la méthode itérative que par les méthodes de seuillage.
Wang et al. (1998)	Méthode par ondelettes.	Aucun résultat. Requiert des investigations futures pour conclure sur cette méthode.
Zhang et al. (1998)	Méthode par ondelettes (Daubechie).	- $A_z = 0.92$ - Sensibilité = 87 % - Spécificité = 80 %

Tableau 4.1: Segmentation des microcalcifications. (suite)

Auteurs	Techniques utilisées	Résultats
Bankman et al. (1997)	Méthode des contours actifs avec 4 caractéristiques discriminantes (contraste, contraste relatif, aire, acuité des contours.	– Contraste : $A_z = 0.83$ – Contraste relatif : $A_z = 0.90$ – Aire : $A_z = 0.60$ – Acuité des contours : $A_z = 0.85$
Betal et al. (1997)	Utilisation des algorithmes morphologiques « Top-Hat » et « Watershed ».	$A_z = 0.84$
Chang et al. (1997)	Utilisation d'un algorithme en 5 étapes qui inclut une analyse topographique.	Sensibilité = 89.5 % avec 0.39 FP par image (75 % des images sans FP).
Huai et al. (1997)	Comparaison de 7 méthodes de rehaussement (contraste, histogramme, convolution, statistique de voisinage, caractéristiques locales, morphologie, ondelette) avec un algorithme de rehaussement basé sur les fractales.	La méthode par fractales donne les meilleures résulats de segmentation.
Zhang et al. (1996)	Segmentation par l'utilisation d'un réseau de neurones.	$A_z = 0.90$
Guillemet et al. (1996)	Utilisation d'un algorithme en 7 étapes. Utilisation de l'analyse fractale.	– Microcalcifications individuelles : Sensibilité = 58 % avec 1.5 FP par image. – Foyers de microcalcifications : Sensibilité = 95 %.
Chan et al. (1995)	Utilisation d'une réseau de neurones par convolution.	$A_z = 0.9$ Sensibilité = 90 % avec 1.5 FP pas image.
Qian et al. (1995)	Segmentation des microcalcifications par analyse d'ondelettes.	Sensibilité = 94 % avec 1.62 FP par image.
Lefebvre et al. (1995)	Détection des microcalcifications par analyse fractale.	Sensibilité = 69 % avec 6 FP par image.

Tableau 4.1: Segmentation des microcalcifications. (suite)

Auteurs	Techniques utilisées	Résultats
Ema et al. (1995)	Détection des microcalcifications par calcul et analyse du gradient local des contours.	Sensibilité = 85 % avec 0.9 FP par image.
Nishikawa et al. (1995)	Détection des microcalcifications par algorithme en 4 étapes dont la dernière consiste à extraire des caractéristiques de forme et de distribution. Les résultats sont produits par un réseau de neurones.	– Microcalcifications évidentes : Sensibilité = 100 % avec 1 FP par image. – Microcalcifications subtiles : Sensibilité = 40 % avec 1.4 FP par image.
Nishikawa et al. (1995)	Utilisation d'un algorithme en 3 étapes principalement axé sur le filtrage.	Sensibilité = 85 % avec 2 FP par image.
Clarke et al. (1994)	Détection par l'utilisation d'un filtre non linéaire et les méthodes d'ondelettes.	– Sensibilité = 100 % avec 4 FP par image. ou – Sensibilité = 80 % avec 0.6 FP par image.
Woods et al. (1993)	Utilisation d'un réseau de neurones auquel on fournit 10 caractéristiques de forme et de contraste.	Sensibilité = 80 %
Chan et al. (1990)	Détection des microcalcifications par filtrage.	Sensibilité = 87 % avec 4 FP par image.

Tableau 4.2: Classification des microcalcifications.

Classification des microcalcifications		
Auteurs	**Techniques utilisées**	**Résultats**
Veldkamp et al. (2000)	Détection des microcalcifications par les techniques bayesienne et les chaînes de Markov. Extraction de 16 caractéristiques de forme, distribution et localisation des microcalcifications. Résultats obtenus par analyse discriminante linéaire.	$A_z = 0.83$ Sensibilité = 99.5 % avec 0.8 FP par image.
Leighter et al. (1999)	Utilisation de 7 caractéristiques de forme, apparence et disposition. Les résultats sont obtenus par analyse discrimante linéaire.	– Sensibilité = 95.7 % – Précision de prédiction positive = 71 %
Schmidt et al. (1999)	La détection des microcalcifications s'effectue par technique de correction d'arrière-plan et de contraste local. La classification est réalisée à partir de 12 caractéristiques extraites des microcalcifications et analysées par un réseau de neurones.	– $A_z = 0.87$ – Sensibilité = 97 % – Spécificité = 47 % – Précision de prédiction positive = 78 % – Précision de prédiction négative = 91 % – Validité des mesures = 80 %
Buchbinder et al. (1998)	Utilisation de 7 caractéristiques de forme et de distribution des microcalcifications. Résultats obtenus par analyse discriminante linéaire.	$A_z = 0.88$
Chan et al. (1997)	Classification des microcalcifications réalisée par analyse texturale. Les résultats sont produits avec un réseau de neurones.	– $A_z = 0.88$ – Sensibilité = 100 % – Spécificité = 39 %
Ibrahim et al. (1997)	Détection des microcalcifications par l'utilisation d'un filtre « triple-ring ». Classification des microcalcifications selon 5 caractéristiques de forme et de distribution. Étude réalisée avec une banque d'images du MIAS.	– Sensibilité = 95.8 % avec 1.8 FP par image. – Le diagnostic des foyers de microcalcifications s'effectue correctement dans 70 % des cas.

Tableau 4.2: Classification des microcalcifications. (suite)

Auteurs	Techniques utilisées	Résultats
Dhawan et al. (1996)	Analyse texturale, par ondelettes, par caractéristiques de forme et de distribution. Les résultats sont produits par un algorithme génétique, par un réseau de neurones, par classification paramétrique et par un classificateur des plus proches voisins.	Les meilleures résultats sont obtenus par l'algorithme génétique avec $A_z = 0.86$
Jiang et al. (1996)	Analyse par extraction des caractéristiques de forme et de distribution. Les résultats sont produits par un réseau de neurones.	– $A_z = 0.92$ – Sensibilité = 100 % – Spécificité = 82 %
Thiele et al. (1996)	Analyse texturale des microcalcifications. Utilisation de 18 caractéristiques obtenues des matrices de co-occurence. Les résultats sont produits par l'analyse discriminante linéaire et logistique.	Les meilleurs résultats sont obtenus avec l'analyse discriminante logistique avec : – Sensibilité = 89 % – Spécificité = 83 % – Validité des mesures = 85 %
Chan et al. (1995)	Détection et classification par caractéristiques de forme et de distribution.	– Ensemble d'apprentissage : $A_z = 0.87$ – Ensemble de test : $A_z = 0.84$
Parker et al. (1995)	Détection manuelle des classifications et classifications selon des caractéristiques de forme, de texture, de contraste et de distribution.	– Calcifications individuelles : $A_z = 0.83$. – Foyers de calcifications : $A_z = 0.91$. – Valeur maximale de validité des mesures = 88 %
de Lafontan et al. (1994)	Utilisation de 8 caractéristiques de forme et de distribution pour la classification.	– Sensibilité = 67 % – Spécificité = 86 % – Précision de prédiction positive = 61 % – Précision de prédiction négative = 89 %

Tableau 4.2: Classification des microcalcifications. (suite)

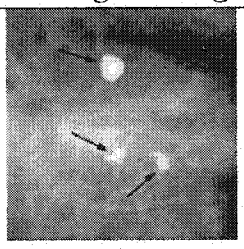
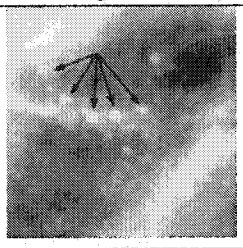
Auteurs	Techniques utilisées	Résultats
Patrick et al. (1991)	Système expert avec caractéristique de forme et de distribution des microcalcifications et des foyers de microcalcifications.	Précision de prédiction positive = 72 %.
Freunlich et al. (1989)	Utilisation des caractéristiques de forme et de distribution des microcalcifications pour prédire leur potentiel de malignité.	– Nombre de microcalcifications/cm^2 > 10 : 44 % des chances de malignité. – Distance moyenne entre les microcalcifications < 1mm : 52 % des risques de malignité

Tableau 4.3: Termes des techniques de diagnostique.

Termes des techniques de diagnostique		
Vrai Positif	Diagnostic de la présence d'une pathologie maligne - test positif - alors que le patient est réellement malade.	VP
Faux Positif	Diagnostic de la présence d'une pathologie maligne - test positif - alors que le patient est en santé.	FP
Vrai Négatif	Diagnostic de l'absence d'une pathologie maligne - test négatif - alors que le patient est en santé.	VN
Faux Négatif	Diagnostic de l'absence d'une pathologie maligne - test négatif - alors que le patient est réellement malade.	FN
Sensibilité	Probabilité d'énoncer un diagnostic de malignité alors que le patient est malade.	VP/(FN+VP) * 100%
Spécificité	Probabilité d'énoncer un diagnostic de bénignité alors que le patient est en santé.	VN/(VN+FP) * 100%
Précision de prédiction positive	Probabilité de présenter une pathologie maligne lorsque le test est positif.	VP/(VP+FP) * 100%
Précision de prédiction négative	Probabilité de présenter une pathologie bénigne lorsque le test est négatif.	VN/(VN+FN) * 100%
Validité des mesures	Degré avec lequel les mesures reflètent bien la réalité.	
A_z	Représente l'aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristics)	

Les résultats avancés par tous les articles cités dans les deux tableaux précédents tendent à démontrer que les microcalcifications suggérant une pathologie bénigne présentent des caractéristiques de forme dont la taille, la morphologie et la distribution sont uniformes, alors que les microcalcifications qui annoncent une pathologie maligne présentent des caractéristiques de formes variables, linéaires et irrégulières.

Tableau 4.4 Microcalcifications : bénignité vs malignité.

Microcalcifications	
Pathologie Bénigne	**Pathologie Maligne**
	
Taille	
Uniforme	Variable
Morphologie	
Ronde	Irrégulière, Linéaire
Distribution	
Isolée	Regroupée, Arborescence

Mais de toutes les études passées en revue, deux principaux points ressortent :

⇒ Dans la majorité des cas, les groupes de chercheurs portent leur étude sur des caractétistiques de forme et de distribution en 2D.

⇒ Aucune étude ne se distingue vraiment de manière significative dans la classification des microcalcifications et ne peut, par conséquent, être utilisée en milieu clinique.
(Sensibilité variant de 58 à 100 % / Spécificité variant de 39 à 82 %).

Nous devons toutefois rester critiques lorsque vient le temps de comparer les résultats de toutes ces études puisque chacune présente ses résultats à partir de sa propre banque d'images. Ainsi, un algorithme qui fonctionne bien pour des images données pourrait ne pas présenter les mêmes bons résultats sur un autre ensemble d'images. C'est d'ailleurs une lacune majeure de ne pas pouvoir développer et tester des algorithmes de segmentation et de classification sur un ensemble d'images dont on connaît déjà la localisation et la forme des microcalcifications («Gold Standard»).

Avec un recul, on peut remettre en perspective le fait que les microcalcifications par elles-mêmes sont des structures volumiques et non pas seulement une surface plane. Nous pouvons également affirmer que chacune de ces structures occupe une place bien précise dans le sein qui n'est pas nécessairement bien représentée par le résultat de projection produit par la mammographie. Une nouvelle approche est donc proposée : l'étude des caractéristiques de forme et de distribution des microcalcifications dans le domaine du 3D. Cette approche vise à déterminer si la distribution spatiale et les caractéristiques tridimensionnelles extraites des microcalcifications apportent plus d'information et permet une meilleure classification.

Cette approche intéresse d'ailleurs d'autres groupes de recherche puisque, depuis 2001, deux nouveaux articles ont été publiés sur le sujet :

Tableau 4.5 Articles portant sur la reconstruction 3D de microcalcifications.

Yam et al. (2001)	**Three-dimensional reconstruction of microcalcification clusters from two mammographic views.** *IEEE Trans. Medical Imaging*
Wolf et al. (2001)	**3D Reconstruction of microcalcification clusters.** *Journal de Radiologie*

Le travail qui porte sur la reconstruction 3D des microcalcifications est presque entièrement complété mais ne sera pas présenté dans ce mémoire. En effet, durant l'étape du développement de l'algorithme de reconstruction, il a été démontré que sans une bonne segmentation des microcalcifications sur chacune des images mammographiques, il était tout à fait illusoire de penser réaliser une reconstruction fidèle des microcalcifications. Sans cette reconstruction fidèle des microcalcifications, l'étude de leur morphologique et de leur distribution spatiale présenterait subséquemment des résultats erronés et s'avéreraient par le fait même totalement inutile.

Par conséquent, puisque tous les effort ont été mis sur le développement d'une nouvelle méthode de segmentation des microcalcifications, c'est donc cette partie du projet qui sera présentée.

4.4 Présentation du projet

4.4.1 Matériels

4.4.1.1 Table à biopsie stéréotaxique

Pour pouvoir effectuer une reconstruction en 3D de microcalcifications, on se doit d'avoir à notre disposition un minimum de deux images (images stéréotaxiques) mammographiques. Bien qu'il soit possible d'obtenir des images stéréotaxiques sur un mammographe conventionnel, l'obtention de nos images provient de la table à biopsie de la compagnie Lorad (« Multicare Breast Biopsy System »).

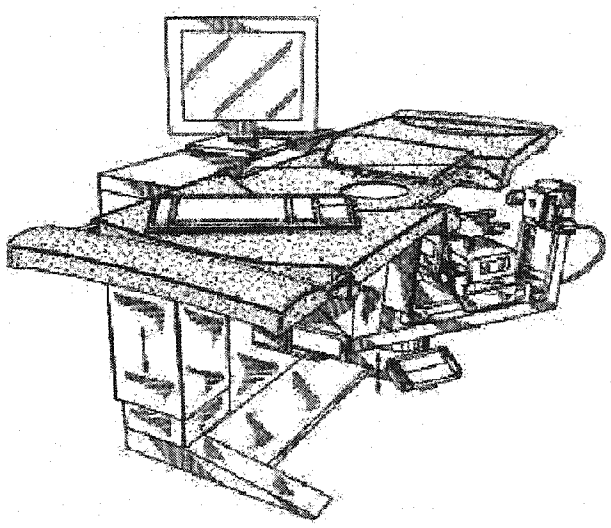


Figure 4.2 Table à biopsie de Lorad (Illustration tirée du brevet).

La fonction première de cet appareil est de permettre la réalisation des biopsies de lésions suspectes découvertes sur les mammographies des patientes et non palpables cliniquement. L'utilisation du principe de stéréotaxie permet de localiser de façon précise la lésion dans le sein. Pour ce faire, deux clichés centrés sur la lésion sont obtenus à des angles de +15° et -15° respectivement. Les deux images apparaissent sur le moniteur et le médecin identifie, à l'aide de curseurs distincts, la lésion à biopsier. Le système calcule automatiquement la correspondance des points entre les deux images et calcule les positions 3D correspondantes.

Il sera ainsi possible d'aller porter précisément l'aiguille de biopsie dans la lésion et d'en faire un échantillonnage.

La technique utilisée pour la prise de chacune des images stéréo et l'identification de la région à biopsier sont présentées à la figure suivante :

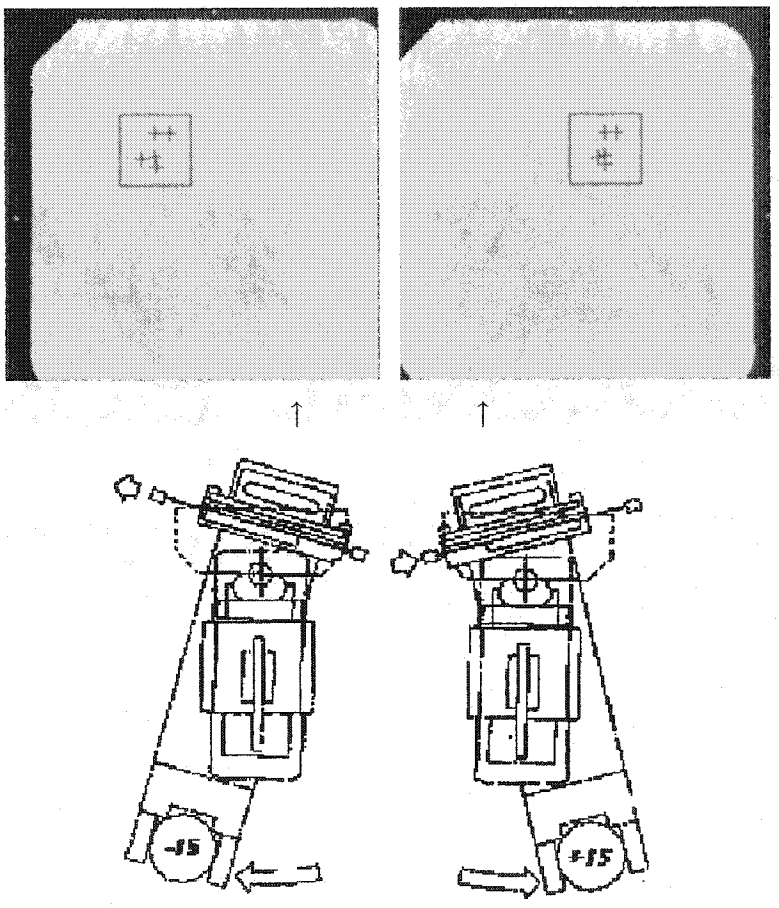


Figure 4.3 Technique de prise d'images stéréotaxiques.

Il existe également une position intermédiaire qui permet de prendre une image de la lésion à un angle de 0°. Cette image est communément appelée le « Scout » (ou film de repérage).

4.4.1.2 Base de données

Toutes les images qui composent la base de données et qui servent au projet ont été fournies par l'appareil présenté à la section précédente. Cette base de données apporte des avantages considérables à savoir que toutes les images sont déjà digitalisées (donc accessibles en format numérique), focalisées sur la lésion et associées à une pathologie, le résultat de la biopsie étant connu.

Chaque image de 512 x 512 pixels correspond à une partie du sein dont la dimension physique correspond à 5 x 5 cm. La résolution d'un pixel correspond donc à $\approx$ 100 μm. La représentation de l'image s'effectue sur 4096 niveaux de gris (12 bits).

À chacune des procédures de biopsie, six types d'images sont obtenues :

Tableau 4.6 Images de biopsie.

• Scout	[Image du sein prise à un angle de 0°]
• Stéréo	[Images(2) du sein prises à des angles de +15° et -15°]
• Pré-Fire	[Image du sein avec trocart. Prise avant le prélèvement de la lésion (+15° et -15°)]
• Post-Fire	[Image du sein avec trocart. Prise après le prélèvement de la lésion (+15° et -15°)]
• Post-Exam	[Image du sein après le retrait du trocart (0°)]
• Spécimen	[Image du tissu prélevé]

Pour la méthode de segmentation, seules les trois premières images sont requises. Afin de réduire le temps de traitement, l'algorithme n'utilise qu'une petite portion de l'image, c'est-à-dire la région qui correspond à l'emplacement des microcalcifications. Cette région correspond environ à 1 x 1 cm soit une image de 100 x 100 pixels. De plus, toutes les régions d'intérêt sont normalisées selon une échelle réduite de 256 niveaux de gris (8 bits).

La base de données regroupe un total de 835 patientes dont 407 cas qui présentent des microcalcifications à la mammographie.

4.4.2 Méthodes

Comme nous l'avons mentionné précédemment, pour obtenir le meilleur résultat de reconstruction 3D possible, on se doit d'avoir à notre disposition un algorithme de segmentation des microcalcifications le plus robuste possible.

Certains critères ont donc été établis pour obtenir un haut niveau de performance :

✓ **Nécessite aucune intervention de la part d'un usager**

À cause du nombre considérable de mammographies, l'intervention du médecin doit demeurer minimale.

✓ **Nécessite aucune valeur de paramètre à fixer**

La présence de paramètres exige que des valeurs soient fixées avant chaque traitement d'une image. Puisque ces valeurs peuvent changer d'une image à l'autre, cela pourrait impliquer l'essai de plusieurs valeurs avant de trouver celles qui optimisent les résultats.

✓ **S'adapte aux différentes densités de l'image**

La proportion de tissu glandulaire dans le sein varie d'une femme à l'autre ; les images mammographiques peuvent donc présenter différents niveaux de densité.

✓ **Robuste au faible niveau de contraste**

L'algorithme doit être en mesure de pouvoir trouver les microcalcifications même dans les mammographies présentant un tissu très glandulaire et fibreux.

✓ **S'adapte aux dimensions variables des microcalcifications**

La taille des microcalcifications peut varier de 30 μm à 1 mm.

✓ **Robuste en présence de très petites microcalcifications**

L'algorithme doit être capable d'identifier correctement les petites microcalcifications.

✓ **Temps rapide d'exécution**

Compte tenu de la grande quantité d'images mammographiques qu'un radiologiste doit évaluer, l'algorithme doit être en mesure de fournir des résultats le plus rapidement possible.

La figure qui suit présente deux images différentes de microcalcifications. Il est facile de constater la variabilité qui peut exister au niveau de la forme, de la taille ainsi que du niveau de contraste présenté par les microcalcifications. L'algorithme de segmentation devra donc être en mesure de s'adapter dans le but de traiter efficacement chacune de ces images.

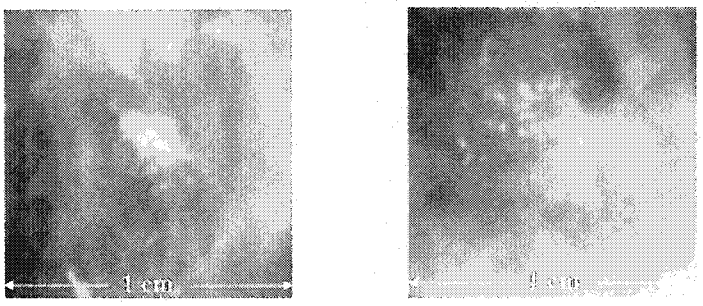


Figure 4.4 Densité et taille variables des microcalcifications.

4.4.2.1 Méthodes de rehaussement de contraste et de segmentation mises en application

Diverses méthodes de rehaussement de contraste et de segmentation déjà existantes ont été essayées sur la banque d'images mammographiques. Nous allons donc passer en revue quelques-unes de ces méthodes et voir comment elles sont en mesure de répondre aux critères établis précédemment.

Ces techniques se résument à :

Tableau 4.7 Techniques mises en application.

- Égalisation d'histogramme
- Filtrage
- Approximation de surface
- Ondelette
- Analyse texturale
- Morphologie mathématique

4.4.2.1.1 Égalisation d'histogramme

L'histogramme est un outil fréquemment utilisé pour illustrer graphiquement la distribution de tous les niveaux de gris d'une image. Il donne également un bon indice sur la qualité du contraste d'une image.

Pour calculer l'histogramme d'une image, on doit d'abord discrétiser cette image par l'utilisation d'un tableau ou d'une matrice. Ainsi, chaque case du tableau sert à représenter un pixel de l'image et contient, par le fait même, la valeur associée au niveau de gris à afficher. Si l'image est représentée par P niveaux de gris, chacune des cases du tableau pourra prendre une valeur comprise entre 0 et P-1.



Figure 4.5 Échelle des intensités pour une image représentée par 256 niveaux de gris.

Soit une image de X colonnes × Y lignes représentée par P niveaux de gris, on peut calculer l'histogramme d'une image I selon l'expression suivante :

$$hist(p) = \sum_{y=0}^{Y-1} \sum_{x=0}^{X-1} \delta(I(x,y) - p), \quad p = 0, 1, ..., P-1$$

$$\text{où} \quad \delta(w) = \begin{cases} 1 & \text{, Si } w = 0, \\ 0 & \text{, Sinon.} \end{cases} \tag{4.1}$$

L'allure de l'histogramme donne généralement un bon indice du constraste de l'image. Ainsi, un regroupement tout à gauche indiquera une image plus sombre alors qu'un regroupement tout à droite indiquera une image plus claire. Une bonne répartition des niveaux de gris sur toute l'échelle de l'histogramme laissera présager un bon niveau de contraste.

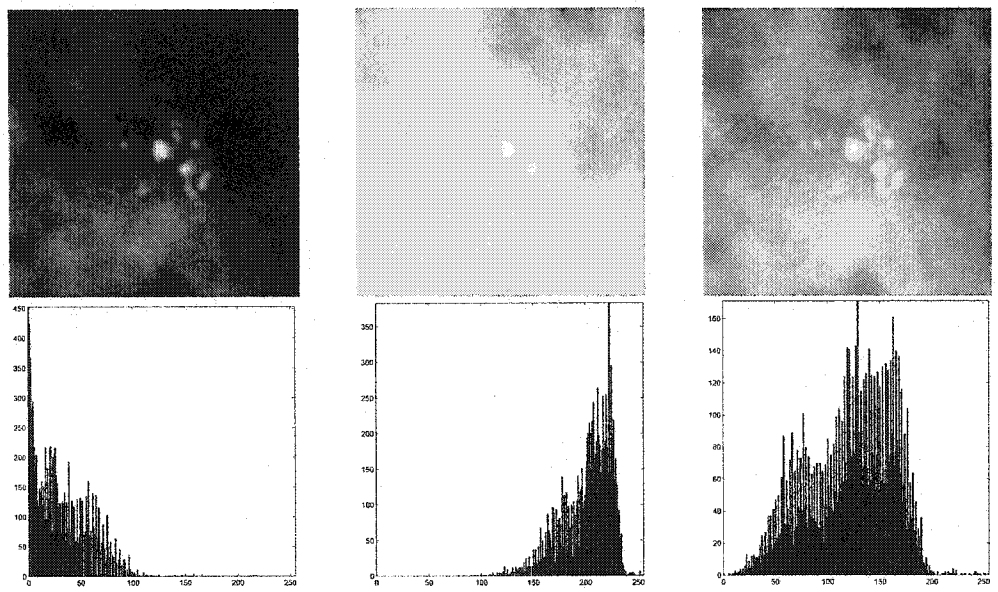


Figure 4.6 Allure de l'histogramme vs contraste.

Cette observation suggère qu'en modifiant l'histogramme d'une image il est possible de changer, voire d'améliorer le contraste. Une méthode utilisée pour rehausser le contraste d'une image consiste à égaliser l'histogramme en redistribuant les pixels selon une courbe de densité de probabilité cumulative définie par :

$$H(q) = \frac{1}{Y \cdot X} \sum_{p=0}^{q} hist(p), \quad q = 0, 1, ..., P-1 \tag{4.2}$$

L'image résultante I' aura un histogramme égalisé qui sera optimal si elle répond à l'équation suivante :

$$H(q) = I'(x, y) = (P-1) \cdot H(I(x, y)) \tag{4.3}$$

La procédure générale de la technique d'égalisation d'histogramme ainsi qu'un exemple de résultat est présenté à la figure suivante :

Procédure d'égalisation d'histogramme
✓ Générer l'histogramme de l'image.
✓ À partir de l'histogramme, calculer la courbe de densité de probabilité cumulative.
✓ Égaliser l'histogramme et reconstruire l'image en redistribuant les pixels selon la courbe de densité de probabilité cumulative.

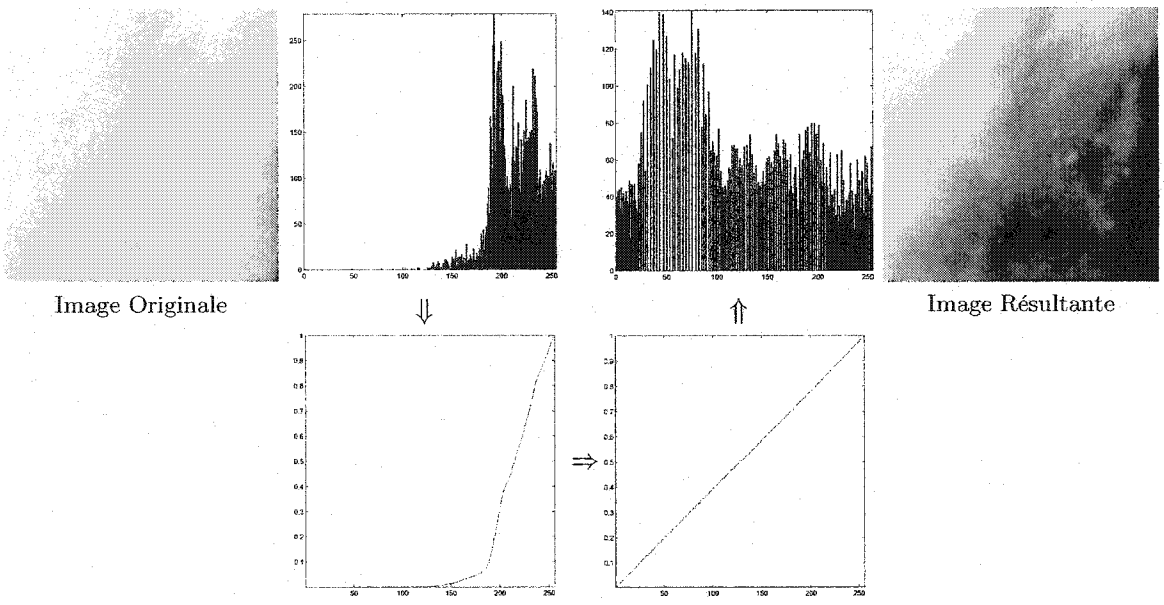


Figure 4.7 Processus d'égalisation d'histogramme.

Cette méthode n'est pas nécessairement profitable à toutes les images. Par exemple, une image qui présente déjà un bon contraste ne serait pas nécessairement améliorée par cette technique.

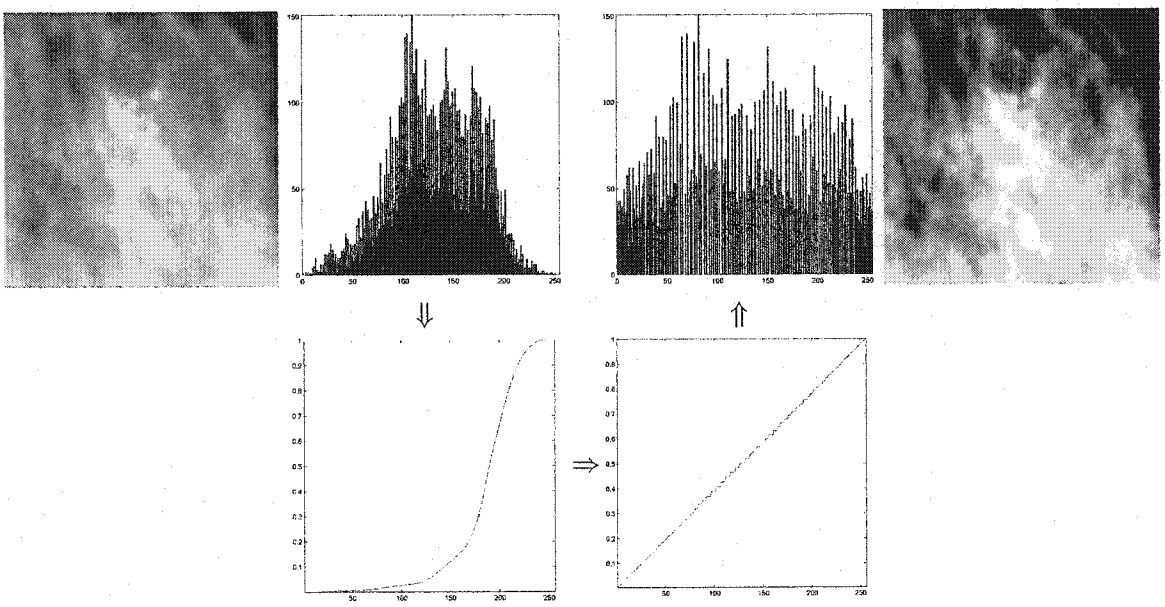


Figure 4.8 Processus d'égalisation d'histogramme sur une image ayant déjà un bon contraste.

Un des défauts de l'égalisation d'histogramme est le fait que cette méthode se réfère uniquement à une mesure globale de l'image, alors que notre perception est plutôt sensible à des contrastes locaux. Pour limiter cet inconvénient, d'autres techniques ont été développées en appliquant plutôt l'égalisation d'histogramme sur plusieurs petites sous-régions de l'image. Ces techniques possèdent également leur part d'inconvénients : il faut d'abord savoir choisir la dimension optimale des sous-régions en vue d'obtenir les meilleurs résultats mais aussi éviter l'apparition de discontinuités de contraste entre les sous-régions sélectionnées.

4.4.2.1.2 Filtrage

Le filtrage est une approche largement utilisée pour le traitement d'images numériques car cette procédure permet le rehaussement ou la restauration des détails d'une image, la détection de contour et l'élimination du bruit. On fait référence à la notion de « bruit » pour représenter tout artéfact ou signal parasite introduit dans une image.

L'amélioration de la qualité d'une image par filtrage est réalisée par l'étude des niveaux de gris du voisinage de chacun des pixels. Dans le cadre de ce projet, nous avons eu recours au filtre médian. Ce type de filtrage consiste à remplacer chacun des pixels d'une image par la valeur médiane des niveaux de gris de son voisinage :

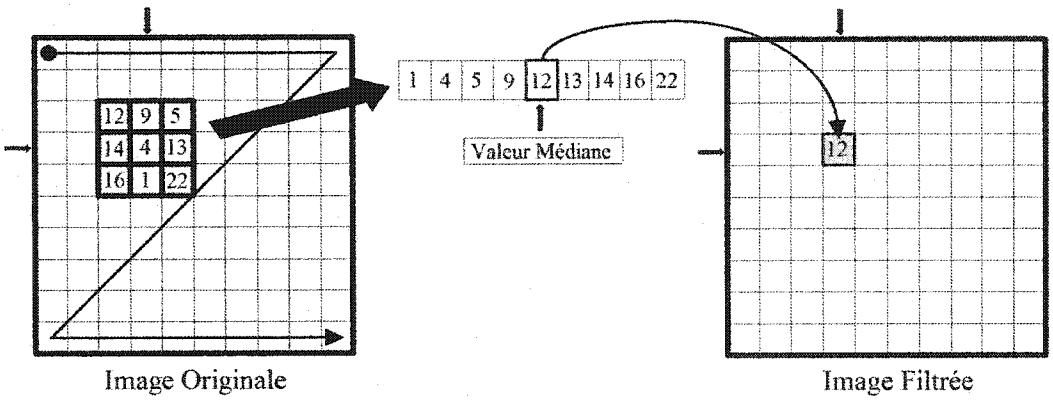


Figure 4.9 Filtrage médian.

Dans l'exemple montré ci-dessus, la taille de la fenêtre de voisinage utilisée est de 3 × 3. La dimension de cette fenêtre peut cependant être choisie en fonction des besoins et des résultats attendus.

Avec ce genre de filtre, les détails de l'image qui sont plus petits que la moitié de la taille de la fenêtre sont complètement enlevés. Ainsi, plus la taille de la fenêtre est grande, plus l'image résultante est floue. Les images montrées à la page suivante montrent l'effet obtenu en fonction de la taille d'une fenêtre toujours grandissante :

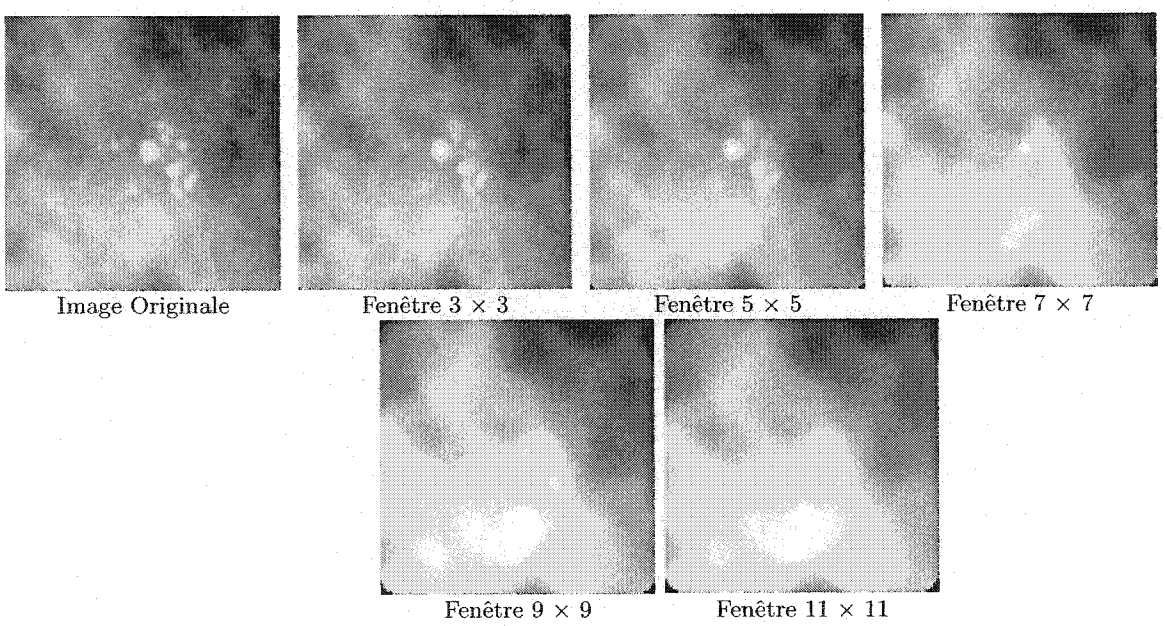


Figure 4.10 Variation de la taille de la fenêtre du filtre médian.

Pour le traitement de nos images, une légère variante fut intégrée lors de la mise en application de ce filtre. La procédure de filtrage utilisée est la suivante :

Procédure de filtrage

- ✓ Application du filtre médian sur l'image originale mais avec échelle des niveaux de gris inversée. Taille de la fenêtre = 11 × 11.
- ✓ L'image résultante du filtrage médian est ensuite soustraite de l'image originale.
- ✓ En décalant l'image de l'étape 2 de 1 pixel vers le haut et vers la gauche, de laquelle on soustrait l'image originale, on obtient un effet intéressant de relief.

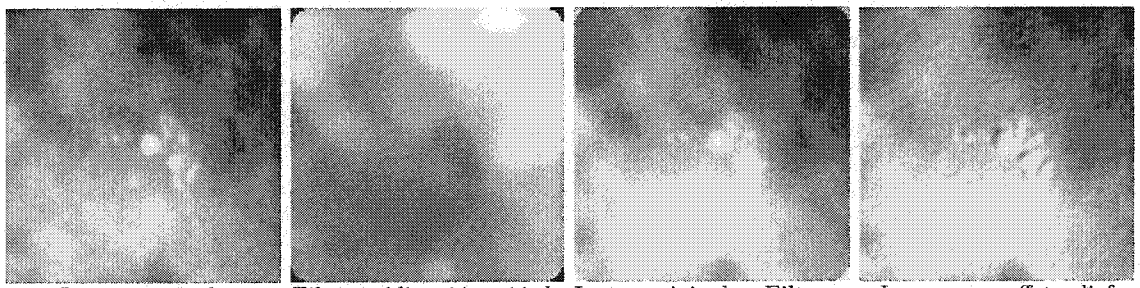


Figure 4.11 Résultat de la procédure de filtrage.

Bien que cette méthode permette un effet visuel intéressant, elle offre toutefois peu d'aide pour la segmentation automatique des microcalcifications.

4.4.2.1.3 Approximation de surface

L'approximation de surface est une méthode qui consiste à représenter une surface parsemée de dénivellations par une surface beaucoup plus lisse et adoucie. Ainsi, en soustrayant une surface originale d'une surface approximée, il est possible de ne conserver que les régions présentant de fortes dénivellations qui, par hypothèse, correspondent aux caractéristiques de l'image à segmenter.

Soit une image de X colonnes $\times$ Y lignes représentée par P niveaux de gris, transposons cette même image à une surface où la valeur d'affichage du niveau de gris correspond plutôt à un niveau d'élévation :

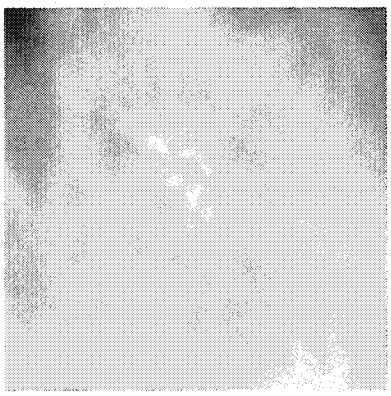


Figure 4.12 Image représentée en niveaux de gris.

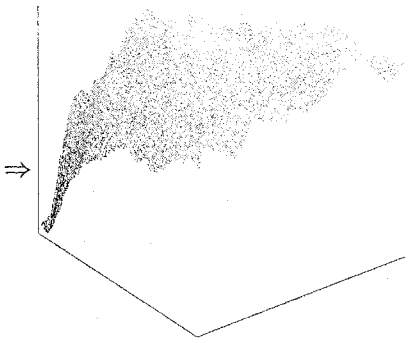


Figure 4.13 Image représentée par une surface.

Sachant que les microcalcifications sont représentées par les valeurs les plus élevées de l'échelle des niveaux de gris (blanc) et en transposant cette information à la surface, ces dernières devraient donc correspondre aux dénivellations les plus élevées.

Telle une série de points que l'on peut approximer par une équation polynomiale d'ordre n, nous appliquons ce même principe pour une surface.

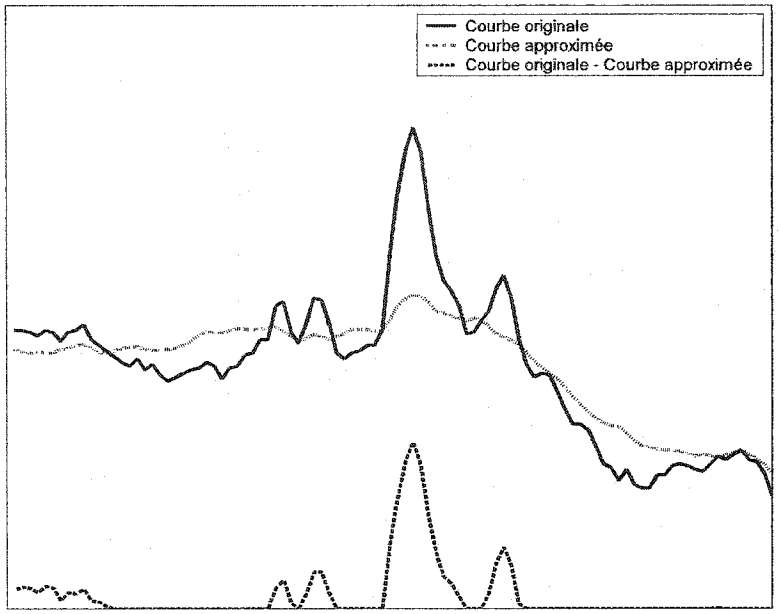


Figure 4.14 Approximation d'une courbe.

La procédure générale de la technique d'approximation de surface ainsi qu'un exemple de résultats sont présentés à la page suivante.

Procédure d'approximation de surface

- ✓ Approximer, par équations polynomiales d'ordre 3, la surface correspondante à l'image originale.
- ✓ Soustraire la surface approximée de la surface représentant l'image originale.
- ✓ Transposer la surface résultante à une image affichable selon une échelle de niveaux de gris.

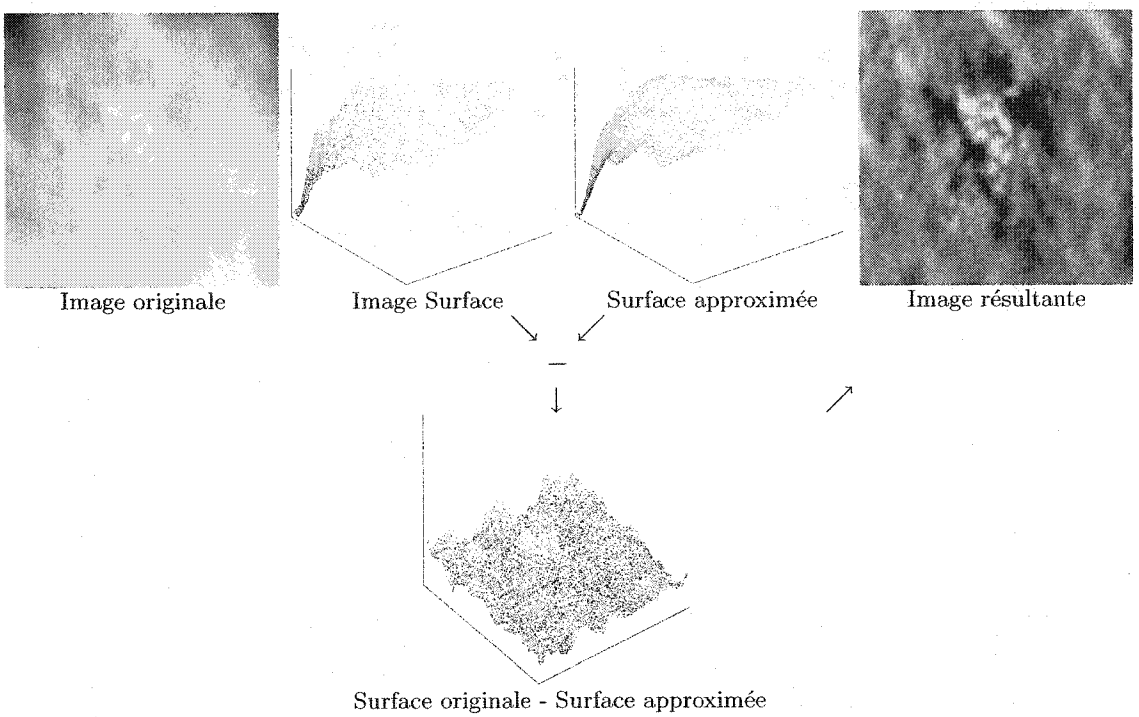


Figure 4.15 Résultat de la procédure d'approximation de surface.

Cette méthode est sans contredit efficace pour rehausser le contraste d'une image, mais elle présente souvent l'inconvénient de réduire le rapport signal sur bruit. Par ailleurs, il n'est pas assuré qu'une microcalcification confondue avec le fond de l'image pourra être préservée avec cette approche.

4.4.2.1.4 Ondelettes

Les ondelettes ont plusieurs domaines d'application ; toutefois, au niveau du traitement d'image, elles sont principalement utilisées pour la compression des images mais aussi pour le rehaussement de contraste.

Le principe général consiste à décomposer successivement une image à des résolutions de plus en plus fines, à appliquer une méthode de rehaussement de contraste sur les coefficients d'ondelettes obtenus et, par la suite, à procéder à la reconstruction de l'image.

L'algorithme utilisé pour cette section est tiré des travaux d'Andrew Laine (Laine et Huda, 2000).

Le modèle général des ondelettes dyadiques 2D est le suivant :

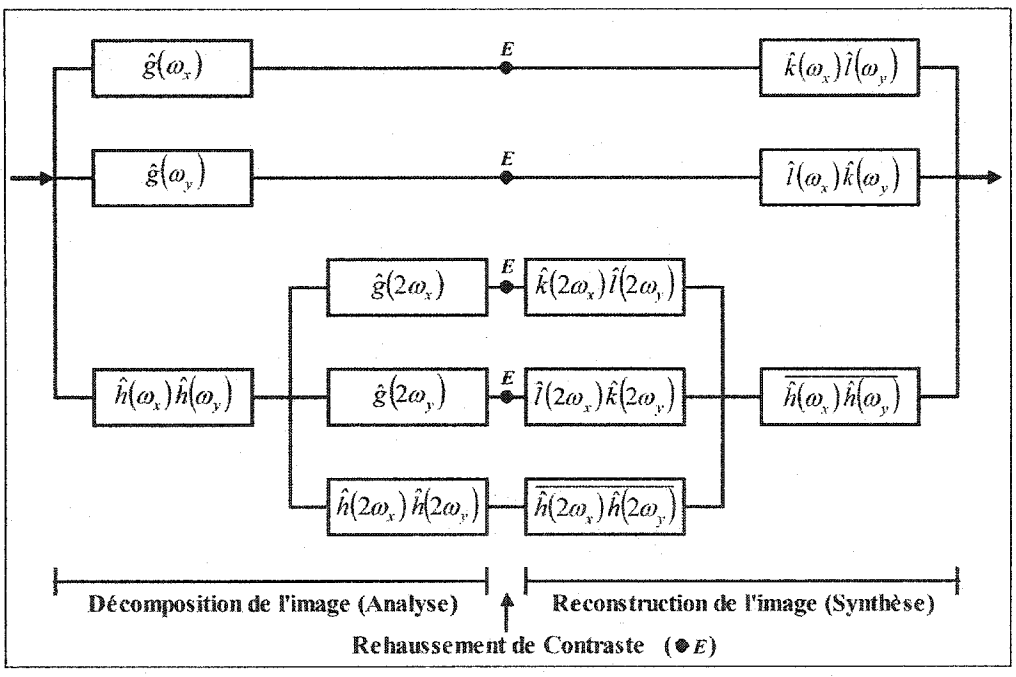


Figure 4.16 Transformée par ondelettes dyadiques 2D
– Deux niveaux de représentation (N = 2).

Les équations utilisées pour ce modèle sont définies par :

$$\hat{g}_m(\omega) = -4[\sin(2^{m-1}\omega)]^2 \quad , \quad 0 \leq m \leq N-1 \tag{4.4}$$

$$\hat{h}_m(\omega) = \cos[(2^{m-1}\omega)]^2 \quad , \quad 0 \leq m \leq N-1 \tag{4.5}$$

$$\hat{k}_m(\omega) = -\frac{1}{4}(1+\cos(2^{m-1}\omega)^2) \quad , \quad 0 \leq m \leq N-1 \tag{4.6}$$

$$\hat{l}_m(\omega) = \frac{1+|\hat{h}_m(\omega)|^2}{2} \quad , \quad 0 \leq m \leq N-1 \tag{4.7}$$

où m = Le niveau de résolution étudié.

N = Le nombre total de niveaux de résolution.

La méthode utilisée à l'étape du rehaussement de constrate (point E du modèle de la page précédente) suit le modèle suivant :

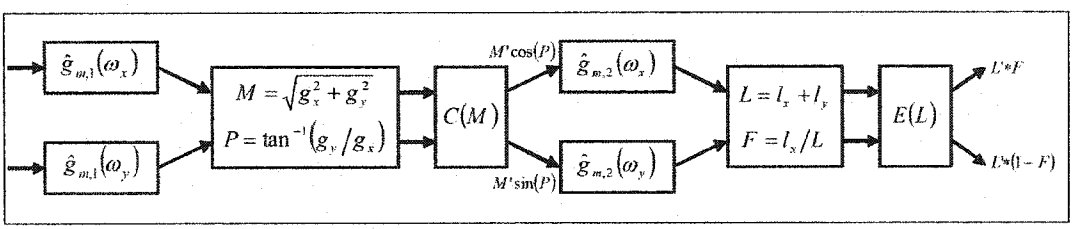


Figure 4.17 Modèle de rehaussement de contraste appliqué au point E.

Pour trouver $\hat{g}_{m,1}(\omega)$ et $\hat{g}_{m,2}(\omega)$, on décompose l'équation (4.4) de la manière suivante :

$$\hat{g}_m(\omega) = -4[\sin(2^{m-1}\omega)]^2 = \hat{g}_{m,1}(\omega)\hat{g}_{m,2}(\omega) \tag{4.8}$$

où $\begin{cases} \hat{g}_{m,1}(\omega) = \exp^{-i\omega/2} 2i\sin(\frac{\omega}{2}), \hat{g}_{m,2}(\omega) = \exp^{i\omega/2} 2i\sin(\frac{\omega}{2}) & \text{, Si } m = 0, \\ \hat{g}_{m,1}(\omega) = \hat{g}_{m,2}(\omega) = 2i\sin(2^{m-1}\omega) & \text{, Sinon.} \end{cases}$

Dans le modèle de rehaussement de contraste, on retrouve deux étapes qui consistent à retirer le bruit ($C(M)$) et à rehausser le contraste ($E(L)$).

La fonction de retrait du bruit s'exprime par :

$$C(x) = signe(x) \cdot \begin{cases} |x| - T_n & \text{, Si } |x| > T_n, \\ 0 & \text{, Sinon.} \end{cases} \tag{4.9}$$

Alors que l'étape de rehaussement de contraste est réalisée par :

$$E(x) = \begin{cases} x - (K-1)T & \text{, Si } x < -T \\ Kx & \text{, Si } |x| \leq T \\ x + (K-1)T & \text{, Si } x > T \end{cases} \tag{4.10}$$

En appliquant cet algorithme sur la région d'intérêt où sont situées les microcalcifications, on constate que le rendu de l'image n'est pas amélioré :

Procédure d'ondelettes
✓ Décomposer le signal d'une image selon un nombre N de niveaux de résolution (Analyse).
✓ Appliquer les méthodes du filtrage de bruit et de rehaussement de contraste sur les coefficients d'ondelettes obtenus lors de l'étape d'analyse.
✓ À partir des nouveaux coefficients d'ondelettes, reconstruire le signal de l'image pour les N niveaux de résolution (Synthèse).

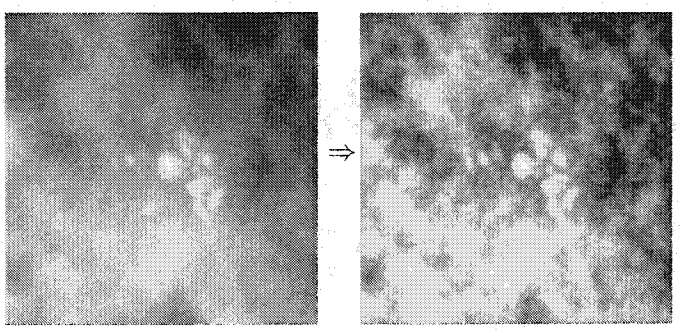


Figure 4.18 Résultat de la transformée par ondelettes sur la région d'intérêt.
Paramètres de l'algorithme : nombre de niveau (N = 7), T_n = 0, K = 15, T = 0.1·max(L).

On remarque une nette amélioration du contraste lorsque l'algorithme est appliqué sur l'image entière, mais pourtant, si on extrait la région d'intérêt de l'image résultante, le rehaussement est à peine perceptible :

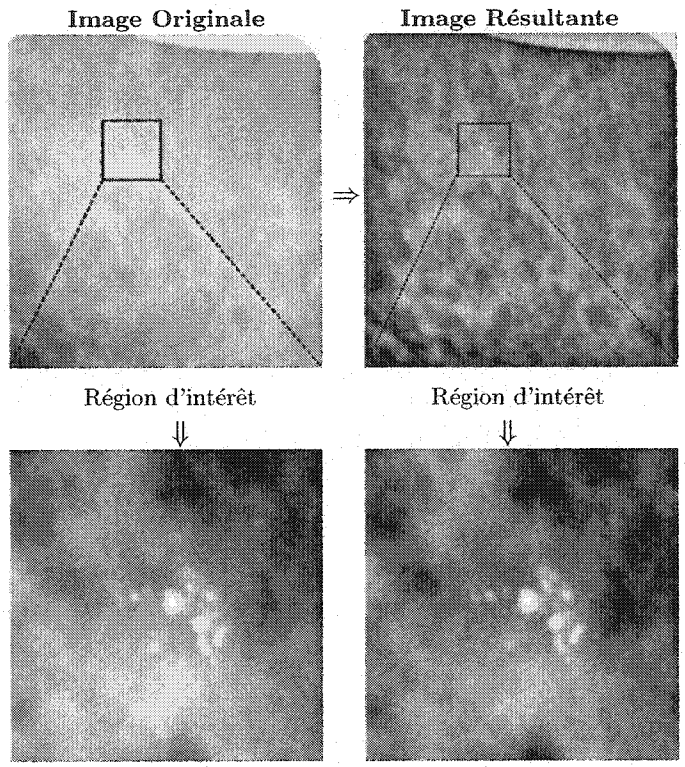


Figure 4.19 Résultat de la transformée par ondelettes sur l'image entière.
Paramètres de l'algorithme : nombre de niveau (N = 7), T_n = 0, K = 15, T = 0.1·max(L).

On peut donc voir que les résultats de cette méthode varient en fonction de l'image ou de la dimension de l'image choisie. Par ailleurs, la mise en oeuvre de cet algorithme requiert l'utilisation de paramètres, ce qui représente un des aspects que l'on veut éviter. Toutefois, bien que les valeurs assignées aux paramètres soient, a priori, celles qui fournissent de bons résultats tout en minimisant le temps d'exécution, elles ne garantissent pas, indépendamment de l'image à traiter, l'obtention de résultats optimaux.

4.4.2.1.5 Analyse texturale

L'analyse de texture, appliquée au traitement d'image numérique, consiste à étudier et caractériser les variations de niveaux de gris d'une portion d'image homogène en vue d'en extraire de l'information qui pourrait ne pas être perceptible visuellement. Similairement aux méthodes de filtrage, l'analyse texturale base ses principes sur l'étude de variation de niveaux de gris par rapport au voisinage d'un pixel ou d'une région de pixels. Les méthodes d'analyse texturale génèrent facilement des quantités importantes de données et sont, par le fait même, utilisées conjointement avec des outils d'analyse statistique (Rolland *et al.*, 1995).

Il existe plusieurs techniques pour l'analyse texturale, les plus connues sont présentées dans le tableau qui suit (Rolland *et al.*, 1995; Kim et Park, 1999) :

Tableau 4.8 Méthodes d'analyse texturale appliquées en imagerie médicale.

Méthodes Analyse Texturale
Méthode #1 : Matrices de co-occurence *[Spatial Gray-Level Dependence (SGLD)]* Cette méthode étudie les probabilités que deux pixels qui suivent une direction θ et séparés par une distance d présentent une intensité de gris i et j.
Méthode #2 : Longueurs de plages de niveau de gris *[Gray-Level Run-Length (GLRL)]* Cette méthode étudie les probabilités qu'une série de pixels de longueur l orientée selon une direction θ présente une intensité de gris i.
Méthode #3 : Différences de niveaux de gris *[Gray-Level Difference (GLD)]* Cette méthode étudie les probabilités que deux pixels séparés d'un déplacement $\delta_{x,y}$ présentent une différence absolue d'intensité de gris d.

L'algorithme utilisé pour cette section est différent de ceux présentés précédemment. Il est inspiré des travaux de recherche de Jong Kook Kim (Kim et Park, 1999; Kim *et al.*, 1998).

La méthode proposée par Kim est nommée *Surrounding Region-Dependence (SRD)*. L'étude porte sur la variation des niveaux de gris par rapport à trois sous-régions centrées sur un même pixel de l'image, tel que montré sur la figure suivante :

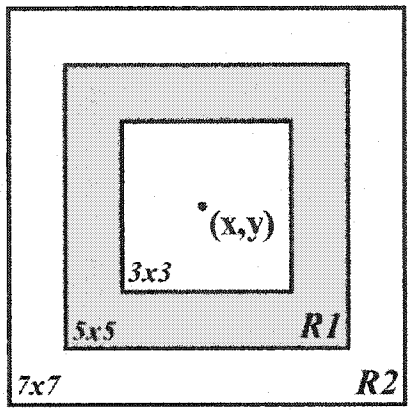


Figure 4.20 Configuration des trois sous-régions centrées sur un $\text{pixel}_{(x,y)}$.

Le déplacement de ses trois sous-régions sur chacun des pixels de l'image permet alors de construire la matrice SRD présentée à la figure 4.21 et définie par l'expression suivante :

$$M(q) = [\alpha(i,j)], \quad 0 \leq i \leq m, \quad 0 \leq j \leq n \tag{4.11}$$

où q = Valeur de seuillage (70)

m = Nombre de pixels de la région R_1 (16)

N = Nombre de pixels de la région R_2 (24)

Et l'élément $\alpha(i,j)$ défini par :

$$\alpha(i,j) = \#\{(x,y)|c_{R_1}(x,y) = i \text{ et } c_{R_2}(x,y) = j, (x,y) \in L_x \times L_y\} \tag{4.12}$$

où # = Nombre d'éléments inclus dans l'ensemble.

$L_x \times L_y$ = Espace dimensionnel 2D de l'image.

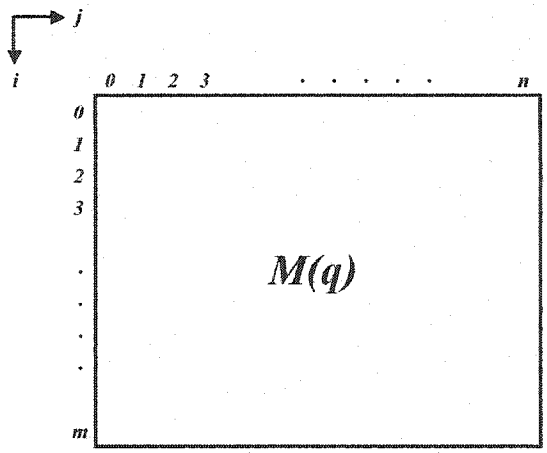


Figure 4.21 Dimensions de la matrice SRD.

Les éléments $c_{R_1}(x,y)$ et $c_{R_2}(x,y)$ apparaissant à l'équation (4.12) sont obtenus par :

$$c_{R_1}(x,y) = \#\{(k,l)|(k,l) \in R_1 \text{ et } [I(x,y) - I(k,l)] > q\} \tag{4.13}$$

$$c_{R_2}(x,y) = \#\{(k,l)|(k,l) \in R_2 \text{ et } [I(x,y) - I(k,l)] > q\} \tag{4.14}$$

où I(x,y) = Intensité de gris du pixel étudié.

Plus la valeur de q est élevée, plus grand est le risque de perdre des régions comportant des microcalcifications. Inversement, plus la valeur de q est petite, plus grand est le risque d'introduire des régions qui ne comportent pas de microcalcifications. Une sélection appropriée de la valeur de q s'avère donc nécessaire pour obtenir une segmentation optimale.

L'analyse de la texture d'une image s'effectue par l'interprétation de la matrice SRD. Si la texture est lisse et démontre peu de rugosité, il est alors très probable que la variation des niveaux de gris du voisinage d'un pixel soit très faible. Cela implique que la distribution des éléments dans la matrice devrait être regroupée près du coin supérieur gauche de la matrice. Dans les cas de texture plus rugueuse et comportant de fins détails, la variation des niveaux de gris du voisinage d'un pixel s'avère alors plus variée ; la distribution des éléments à l'intérieur de la matrice devrait être répartie tout le long de sa diagonale.

Selon Kim, la distribution des éléments de la matrice tend vers le coin inférieur droit lorsque les régions étudiées comportent des microcalcifications.

Pour notre étude, l'algorithme fut implanté tel quel, sauf que pour la présentation des résultats, nous n'avons conservé que les régions de l'image où la matrice SRD comportait des éléments ailleurs que dans le coin supérieur gauche.

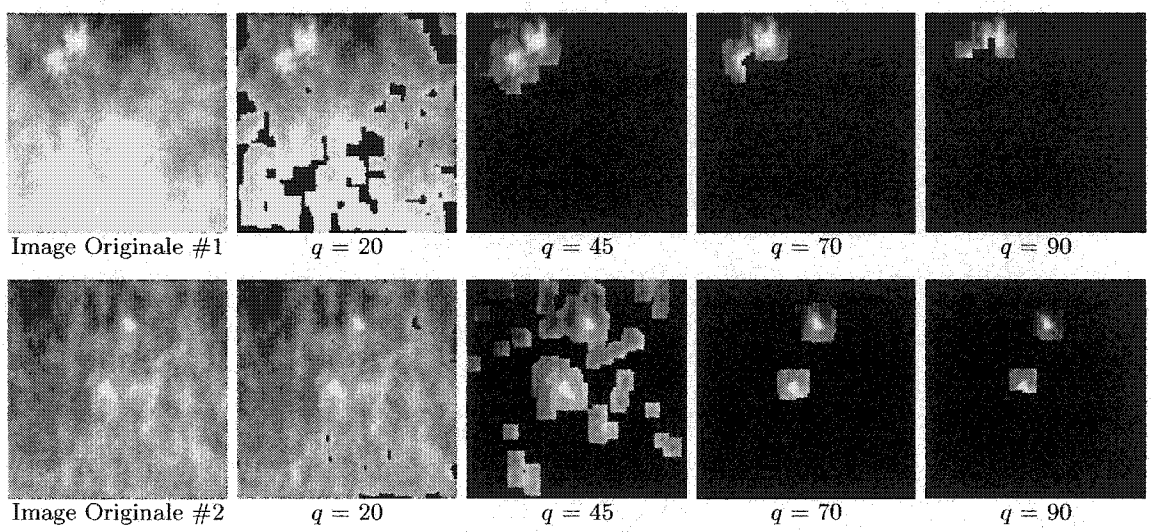


Figure 4.22 Résultat de la procédure d'analyse texturale.

Il est facilement démontré qu'avec cette méthode, la sélection de la valeur de q est très importante pour l'obtention d'une segmentation rigoureuse. Alors que pour la première image, la valeur de q égale à 45 semble donner les meilleurs résultats, il faut utiliser la valeur 70 pour obtenir une segmentation adéquate de la seconde image. Mais, comme pour la méthode de transformée par ondelettes, l'utilisation d'un paramètre dont il faut trouver la valeur optimale est un inconvénient et représente un des aspects à éviter.

4.4.2.1.6 Morphologie Mathématique

La morphologie mathématique est une méthode de traitement d'image basée sur l'étude des formes et la thérorie des ensembles. Mentionnons d'abord que chaque objet présent dans une image est considéré comme un ensemble de points. Cet ensemble est par la suite comparé à un autre ensemble de points de forme bien précise et appelée *élément structurant* (Rolland *et al.*, 1995). La translation de l'*élément structurant* sur chacun des points qui composent un objet permet la création de nouveaux ensembles de points qui, par le fait même, résultent en une nouvelle image.

Les opérations de base utilisées en morphologie mathématique sont :

Tableau 4.9
Opérateurs morphologiques.

- Érosion
- Dilatation
- Ouverture
- Fermeture

Bien qu'ils aient chacun leur utilité, ces opérateurs sont rarement employés seuls. En effet, nous verrons qu'une combinaison adéquate d'opérateurs morphologiques contribue plus efficacement au rehaussement du contraste d'une image.

Soit un objet X et un *élément structurant* B, illustrés à la figure qui suit, définissons le comportement de chacune des opérations de bases utilisées en morphologie mathématique.

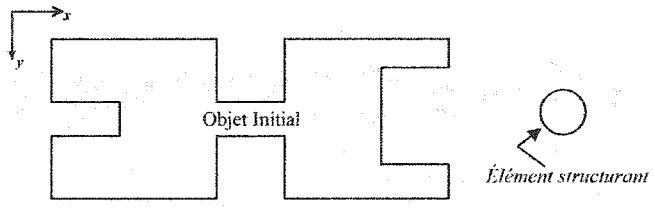


Figure 4.23 Définition d'un objet X et d'un *élément structurant* circulaire B.

- Érosion

L'opération morphologique d'érosion est utilisée pour réduire la surface ou la taille d'un objet donné. La taux de réduction de la taille d'un objet est proportionnel à la taille de l'*élément structurant* ; toutefois, l'objet disparaît si sa taille est inférieure à celle de l'*élément structurant.* Un objet dans lequel on retrouve des ouvertures ou des trous verra ces derniers s'agrandir alors que des objets reliés entre eux se sépareront (Durosier et Boudry, 2003a; RFV-INSA, 2003; Gonzalez et Woods, 1992; Haralick et Shapiro, 1992).

Soit X un ensemble de points qui composent un objet et B un ensemble de points qui composent l'*élément structurant*, nous notons le nouvel ensemble de points résultant X_{eb} :

$$X_{eb} = X \ominus B = \{x \in X | B \subseteq X\} \tag{4.15}$$

Ainsi, pour chaque élément x sur lequel on pose l'*élément structurant* B, on pose la question suivante (RFV-INSA, 2003) :

> « Est-ce que chacun des points b qui composent l'*élément structurant* B est contenu entièrement dans l'ensemble X ? »

Une réponse affirmative à cette question permet l'ajout de l'élément x au nouvel ensemble de points Y.

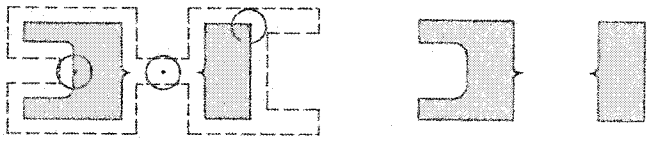


Figure 4.24 Érosion d'un objet X par un *élément structurant* circulaire B. (Gonzalez et Woods, 1992).

- Dilatation

L'opération morphologique de dilatation permet d'augmenter la surface ou la taille d'un objet donné. Le taux d'augmentation de la taille d'un objet est proportionnel à la taille de l'*élément structurant*. Un objet dans lequel on retrouve des ouvertures ou des trous verra ces derniers être remplis, mais, par ailleurs, des objets séparés par une distance inférieure à la taille de l'*élément structurant* se fusionneront (Durosier et Boudry, 2003a; RFV-INSA, 2003; Gonzalez et Woods, 1992; Haralick et Shapiro, 1992).

Soit X un ensemble de points qui composent un objet et B un ensemble de points qui composent l'*élément structurant*, nous notons le nouvel ensemble de points résultant X_{db} :

$$X_{db} = X \oplus B = \{x \in X | \hat{B} \cap X \neq \emptyset\} \tag{4.16}$$

où $\hat{B}$ est le complémentaire de B, soit son symétrique par rapport au centre.

Ainsi, pour chaque élément x sur lequel on pose l'*élément structurant* $\hat{B}$, on pose l'une ou l'autre de ces questions (RFV-INSA, 2003) :

> « Est-ce que l'*élément structurant* $\hat{B}$ centré sur x touche à l'ensemble X ? »
> « Y-a-t-il une intersection non vide entre l'*élément structurant* $\hat{B}$ centré sur x et l'ensemble X ? »

Une réponse affirmative à ces questions permet l'ajout des points qui composent l'*élément structurant* $\hat{B}$ au nouvel ensemble de points Y.

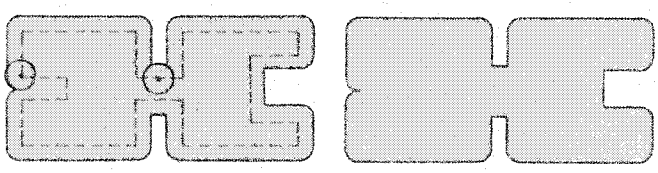


Figure 4.25 Dilatation d'un objet X par un *élément structurant* circulaire $\hat{B}$. (Gonzalez et Woods, 1992).

- Ouverture

L'opération morphologique d'ouverture correspond à l'application successive de deux opérateurs : Érosion et Dilatation. Notons que le même *élément structurant* est utilisé pour les deux opérateurs.

L'ouverture permet d'adoucir les contours, de couper toute forme rétrécie qui fait partie d'un objet, de supprimer les petits appendices ou les saillies retrouvés sur le pourtour d'un objet et d'éliminer les petits objets isolés. L'ensemble de points résultant de l'opération d'ouverture entraîne toujours une perte de détails au niveau du contour des objets (Durosier et Boudry, 2003a; Gonzalez et Woods, 1992; Haralick et Shapiro, 1992; RFV-INSA, 2003).

Soit X un ensemble de points qui compose un objet et B un ensemble de points qui compose l'*élément structurant*, nous notons le nouvel ensemble de points résultant X_{ob} :

$$X_{ob} = X \circ B = (X \ominus B) \oplus B \tag{4.17}$$

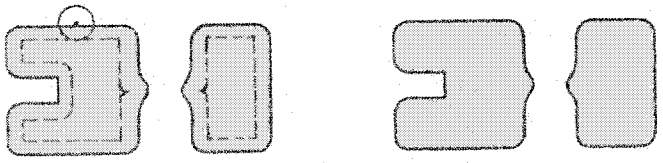


Figure 4.26 Ouverture d'un objet X par un *élément structurant* circulaire B. (Gonzalez et Woods, 1992).

- Fermeture

L'opération morphologique de fermeture correspond à l'application successive des deux mêmes opérateurs utilisés dans l'opération d'ouverture mais dans l'ordre inverse : Dilatation et Érosion. Comme pour l'ouverture, le même *élément structurant* est utilisé pour les deux opérateurs.

La fermeture permet d'adoucir les contours en comblant les vides, d'éliminer les ouvertures ou les trous présents dans un objet et de remplir les espacements étroits situés entre deux objets. Comme dans l'opération d'ouverture, la fermeture entraîne une perte de détails en ce qui concerne le contour des objets (Durosier et Boudry, 2003a; RFV-INSA, 2003; Gonzalez et Woods, 1992; Haralick et Shapiro, 1992).

Soit X un ensemble de points qui composent un objet et B un ensemble de points qui composent l'*élément structurant*, nous notons le nouvel ensemble de points résultant X_{fb} :

$$X_{fb} = X \bullet B = (X \oplus B) \ominus B \tag{4.18}$$

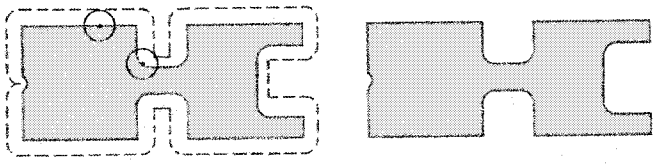


Figure 4.27 Fermeture d'un objet X par un *élément structurant* circulaire B. (Gonzalez et Woods, 1992).

Les deux derniers opérateurs qui viennent d'être définis (Fermeture et Ouverture) permettent la mise en oeuvre de transformations bien connues : Transformation « Chapeau haut de forme noir » et Transformation « Chapeau haut de forme blanc ». Ces deux transformations sont plus communément appelées « Bottom-Hat » et « Top-Hat » et s'appliquent essentiellement sur des images de niveaux de gris (Durosier et Boudry, 2003b).

La transformation « Chapeau haut de forme noir », qui permet la détection de zones foncées, correspond au résultat de la soustraction entre l'opération de Fermeture et l'image originale :

$$\text{Image Bottom-Hat} = ((\text{Image Originale} \oplus B) \ominus B) - \text{Image Originale} \tag{4.19}$$

La transformation « Chapeau haut de forme blanc », quant à elle, correspond plutôt au résultat de la soustraction entre l'image originale et l'opération Ouverture permettant ainsi le rehaussement des détails dans les zones plus sombres d'une image :

$$\text{Image Top-Hat} = \text{Image Originale} - ((\text{Image Originale} \ominus B) \oplus B \tag{4.20}$$

Le rehaussement de contraste d'une image est par la suite rendu possible en combinant le résultat de ces deux transformations dans l'expression suivante :

$$\text{Image Rehaussée} = \text{Image Top-Hat} + \text{Image Originale - Image Bottom-Hat} \tag{4.21}$$

Les résultats de cette méthode sont présentés à la page suivante. Comme on peut le voir sur ces images, il existe effectivement un rehaussement de contraste mais à cela s'ajoute également un effet de bruit. Cependant, on peut constater que l'image « Top-Hat » semble préférable pour la segmentation des microcalcifications quoique cette transformation introduise également un effet de bruit important.

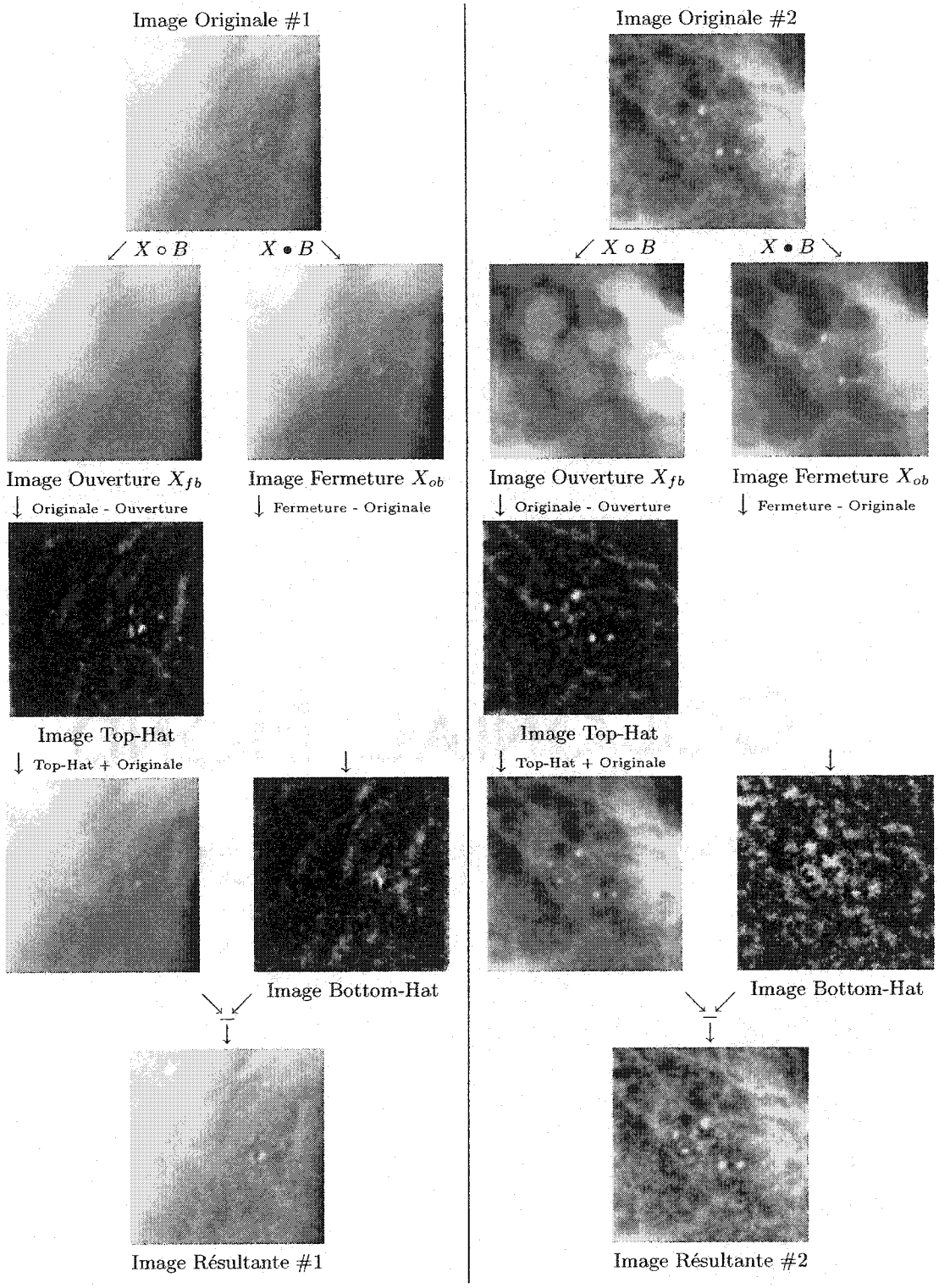


Figure 4.28 Résultat de la procédure de morphologie mathématique.
Élément structurant : Disque de rayon = 5 pixels.

Parmi toutes les méthodes qui viennent d'être passées en revue et à la lumière des résultats obtenus, nous pouvons constater qu'aucune d'entre elles n'est en mesure de permettre une segmentation adéquate des microcalcifications ou, à tout le moins, d'offrir un rehaussement de contraste intéressant :

⇒ La méthode d'égalisation d'histogramme pouvait très bien être efficace pour une image donnée en permettant un rehaussement de contraste adéquat, mais pour une image offrant déjà un bon contraste, le rehaussement devenu inapproprié menait à des résultats beaucoup moins intéressants.

⇒ La méthode de filtrage était en mesure d'offrir un aperçu de relief très intéressant mais n'était d'aucune utilité pour la segmentation des microcalcifications.

⇒ Le méthode d'approximation de surface permettait un bon rehaussement de contraste mais avec l'inconvénient d'ajouter un effet de bruit. Par le principe d'approximation sous-jacent à la méthode, il n'est pas assuré que les très petites microcalcifications de faible niveau de contraste auraient été préservées.

⇒ La méthode des ondelettes était très efficace pour améliorer le contraste d'une grande image, mais curieusement ce rehaussement de contraste n'était pas reflété, ou à peine perceptible, sur la région d'intérêt où l'on pouvait retrouver les microcalcifications.

⇒ La méthode d'analyse texturale peut être très intéressante pour la segmentation des microcalcifications ; cependant, la qualité des résultats est largement dépendante de la valeur des paramètres de l'algorithme.

⇒ La méthode de morphologie mathématique propose la transformation « Top-Hat » comme meilleure combinaison d'opérateurs morphologiques pour permettre le rehaussement de contraste des microcalcifications. Mais encore ici faut-il trouver la forme et la taille de l'*élément structurant* qui puissent mener aux meilleurs résultats.

Face à tous ces résultats, il restait donc deux choix : favoriser une approche et tenter de l'améliorer et de l'adapter pour la segmentation des microcalcifications, ou trouver un nouveau moyen de segmenter les microcalcifications qui serait en mesure de surpasser toutes ces méthodes. C'est la dernière option qui fut retenue.

4.4.2.2 Mise au point d'une nouvelle méthode de segmentation par analyse de contours

Des démarches pour développer un tout nouvel algorithme de segmentation de microcalcifications furent entreprises, puisque toutes les méthodes de segmentation et de rehaussement de contraste présentées à la section précédente, en plus de ne pas permettre une segmentation adéquate, n'ont pas été en mesure de satisfaire à tous les critères fixés initialement, qui sont rappelons-le :

- ✓ **Nécessite aucune intervention de la part d'un usager**
- ✓ **Nécessite aucune valeur de paramètre à fixer**
- ✓ **S'adapte aux différentes densités de l'image**
- ✓ **Robuste au faible niveau de contraste**
- ✓ **S'adapte aux dimensions variables des microcalcifications**
- ✓ **Robuste en présence de très petites microcalcifications**
- ✓ **Temps rapide d'exécution**

Soulignons encore l'importance d'avoir une méthode de segmentation qui soit la plus précise et la plus rigoureuse possible. Ceci toujours dans le but de permettre une reconstruction 3D des microcalcifications la plus fidèle qui soit.

La première démarche entreprise pour chercher une nouvelle façon de localiser et segmenter les microcalcifications fut de regarder les images selon d'autres modalités que celles proposées par les méthodes précédentes. Une d'entre elles consistait à regarder une image selon une représentation par contours. Après avoir regardé plusieurs images avec cette modalité, il était possible de percevoir le phénomène suivant : toutes les microcalcifications identifiées comme telles sur une image sont systématiquement représentées par plusieurs contours concentriques et ce, peu importe la dimension ou le niveau de contraste. Plusieurs autres contours pouvaient également être présents sur l'image sans toutefois représenter les structures recherchées ; il ne restait alors qu'à conserver les contours associés aux microcalcifications.

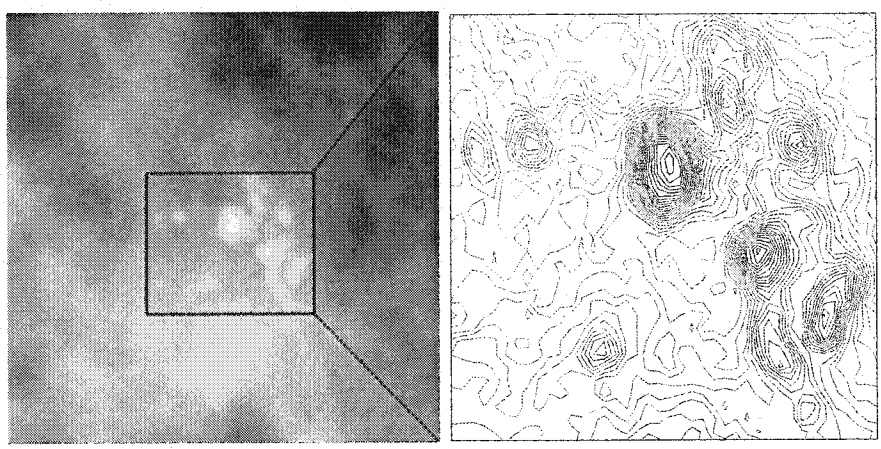


Figure 4.29 Représentation des microcalcifications par des contours.

C'est ainsi qu'a pris forme l'ébauche d'une toute nouvelle méthode de segmentation qui, pour l'instant, est entièrement dédiée à la segmentation des microcalcifications. Cette méthode par analyse de contours suit une approche totalement empirique mais qui, nous le verrons, donne des résultats intéressants.

4.4.2.2.1 Hypothèses de travail

Avant d'aller de l'avant avec l'élaboration de la méthode de segmentation, voici les hypothèses de travail qui ont été préalablement posées :

Tableau 4.10 Hypothèses de travail posées pour la segmentation des microcalcifications.

Hypothèses de travail
Hypothèse #1 Une microcalcification, peu importe la densité du tissu glandulaire, se démarquera toujours du fond de l'image en présentant un niveau de gris supérieur à son voisinage. **Hypothèse #2** Toute microcalcification sera représentée par un minimum de 5 contours concentriques. **Hypothèse #3** En travaillant avec des régions de l'image dont la dimension est de 100 × 100 pixels (1cm) avec une résolution de 100 μm/pixel, et sachant qu'une microcalcification ne dépasse pas l'ordre du 1mm, on détermine que l'aire maximale d'une microcalcification ne dépassera pas 100 $pixels^2$. **Hypothèse #4** Soit l'indice de circularité défini par l'expression suivante : $$\text{Indice de Circularité} = 1.064 * \frac{(\text{Périmètre}^2)}{4 * \pi * \text{Aire}} \quad (4.22)$$ où 1.064 est une correction apportée pour contrer les effets de coin des pixels (Journaux, 1999). La forme d'une microcalcification sera alors d'autant plus irrégulière que son indice de circularité s'éloignera de la valeur 1. Afin de les distinguer de toutes autres formes incongrues, seules les microcalcifications dont la valeur d'indice de circularité est inférieure à 3.0 sont considérées. **Hypothèse #5** Une microcalcification est visible sur l'image Scout [Image du sein prise à un angle de (0°)] ainsi que sur les deux images Stéréo [Images du sein prises à des angles de +15° et -15°]. En considérant des lignes épipolaires selon l'axe des Y, les microcalcifications devraient donc se situer à la même hauteur d'une image à l'autre.

4.4.2.2.2 Présentation générale de l'algorithme

L'algorithme ayant été défini pour répondre à tous les critères et aux hypothèses mentionnées précédemment se détaille comme suit :

Tableau 4.11 Algorithme de segmentation des microcalcifications.

1. **Trouver les maxima locaux** (Hypothèse #1).
   (a) Diminution du nombre de maxima locaux par analyse de gradient.
2. **Générer les contours**
   (a) Retrait des contours non fermés. (Hypothèse #2).
   (b) Retrait des contours avec Aire > 100 pixels^2. (Hypothèse #3).
   (c) Retrait des contours avec Indice de Circularité ≥ 3.0. (Hypothèse #4).
   (d) Retrait des contours qui ne circonscrivent pas un maximum local. (Hypothèse #2).
   (e) Retrait des contours dont le centre de gravité est éloigné d'une distance supérieure à 3 pixels de la position d'une maximum local. (Hypothèse #2).
   (f) Retrait des contours dont le contraste du contenu intérieur est insuffisant par rapport à l'environnement extérieur.
3. **Analyse finale**
   (a) Mise en correspondance des contours entre les 3 images. (Image Scout et Images Stéréo (2)). (Hypothèse #5).

Il est à noter que toutes les valeurs associées aux paramètres ont été déterminées empiriquement. Les valeurs choisies sont des valeurs limites fixes qui n'entraînent, en aucun moment, la perte d'information pertinente et ce, peu importe l'image à traiter. Advenant le cas où l'algorithme devrait être appliqué sur une nouvelle banque d'images, il est à prévoir que seule la valeur de l'aire maximale devrait être ajustée en fonction de la résolution de l'image.

Une description de chacune des sections qui composent cet algorithme est présentée dans les pages qui suivent.

Section 1 : Trouver les maxima locaux

La première partie de l'algorithme consiste à trouver tous les pixels de l'image qui pourraient représenter des microcalcifications. Selon l'hypothèse #1, cela revient à trouver tous les maxima locaux de l'image. Pour ce faire, chacun des pixels de l'image est parcouru et comparé à toutes les valeurs de niveaux de gris de ses plus proches voisins. Si la valeur du pixel est supérieure ou égale à toutes celles de ses voisins, le pixel est identifié comme étant un candidat potentiel de microcalcification.

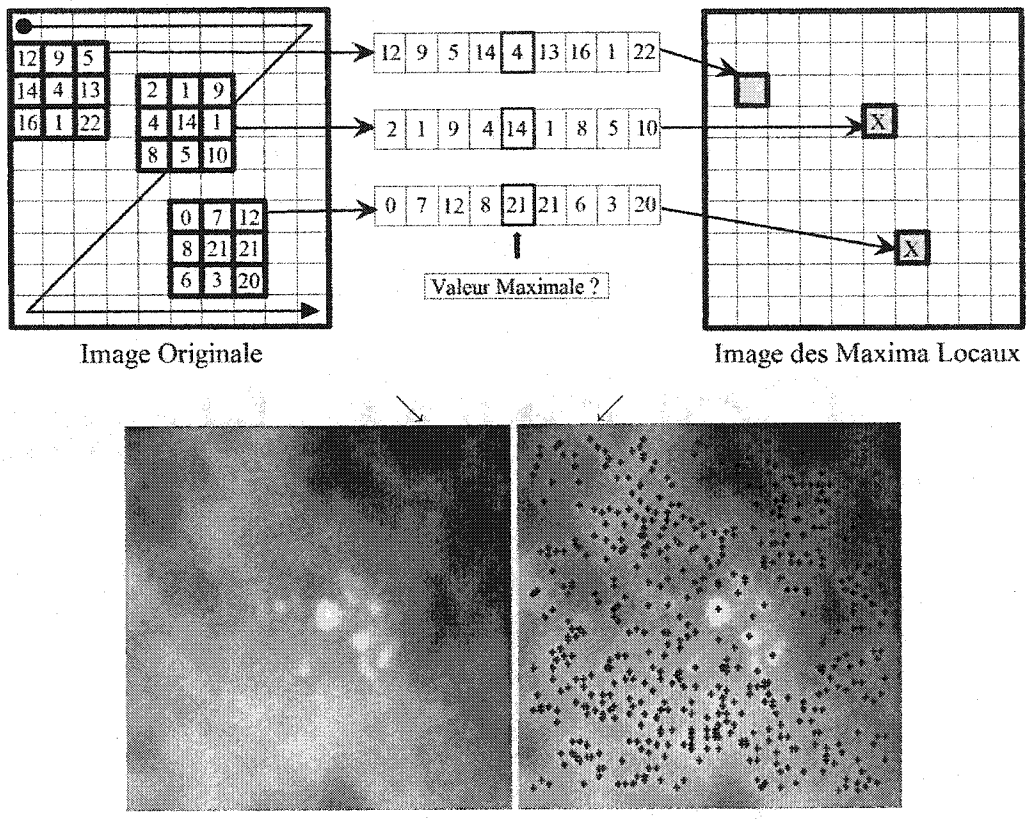


Figure 4.30 Procédure de maxima locaux.

Cette procédure fait ressortir beaucoup de pixels mais plusieurs d'entre eux peuvent être éliminés grâce à l'analyse de gradient présentée à la section suivante.

(a) Diminution du nombre de maxima locaux par analyse de gradient

Le gradient est symbolisé par un vecteur qui représente la variation locale de l'intensité de gris entre 2 pixels selon une direction donnée. Le vecteur résultant est caractérisé par une amplitude et une direction que l'on peut obtenir à partir des gradients selon la direction en X (colonne) et en Y (ligne).

Soit les valeurs de $Gradient_X$ et $Gradient_Y$ que l'on peut calculer de la manière suivante :

$$Gradient_X = I(x,y) - I(x-1,y) \qquad , 1 \leq x \leq X, 1 \leq y \leq Y \tag{4.23}$$

$$Gradient_Y = I(x,y) - I(x,y-1) \qquad , 1 \leq x \leq X, 1 \leq y \leq Y \tag{4.24}$$

où I(x,y) = Intensité de gris d'un pixel donné de l'image.

X = Nombre de colonnes de l'image.

Y = Nombre de lignes de l'image.

On obtient l'amplitude et la direction du gradient d'un pixel par les expressions suivantes :

$$Amplitude\_Gradient = \sqrt{{Gradient_X}^2 + {Gradient_Y}^2} \tag{4.25}$$

$$Direction\_Gradient = \tan^{-1}\left(\frac{Gradient_Y}{Gradient_X}\right) \tag{4.26}$$

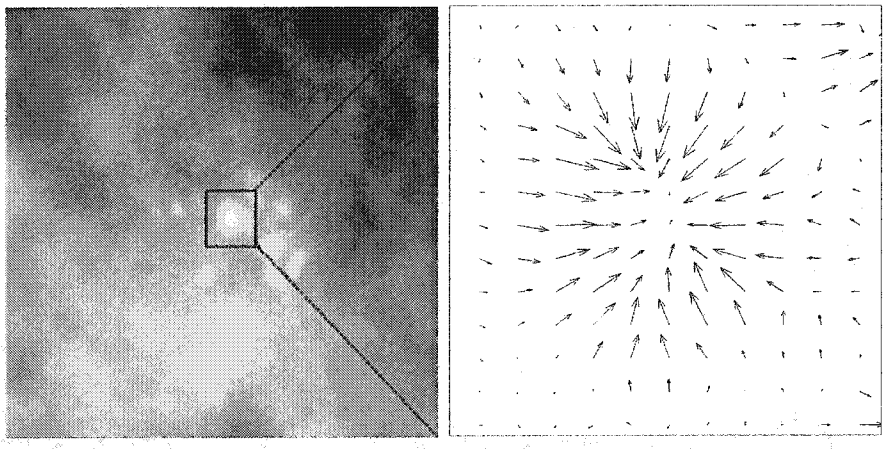


Figure 4.31 Représentation des microcalcifications par des gradients.

Dans un premier temps, l'analyse du gradient porte sur l'étude de sa direction. Ainsi, pour chaque pixel qui représente un maximum local, on étudie chacune des directions du gradient de ses 8 plus proches voisins. Si un minimum de 6 gradients pointent en direction du maximum local alors on considère encore ce dernier comme un candidat potentiel de microcalcification. Par cette analyse, on élimine des maxima locaux qui auraient pu être associés à du bruit.

Le premier graphique montre les plages d'angles valides pour qu'un gradient soit considéré comme pointant en direction d'un maximum local alors que les figures qui suivent illustrent le résultat de cette analyse.

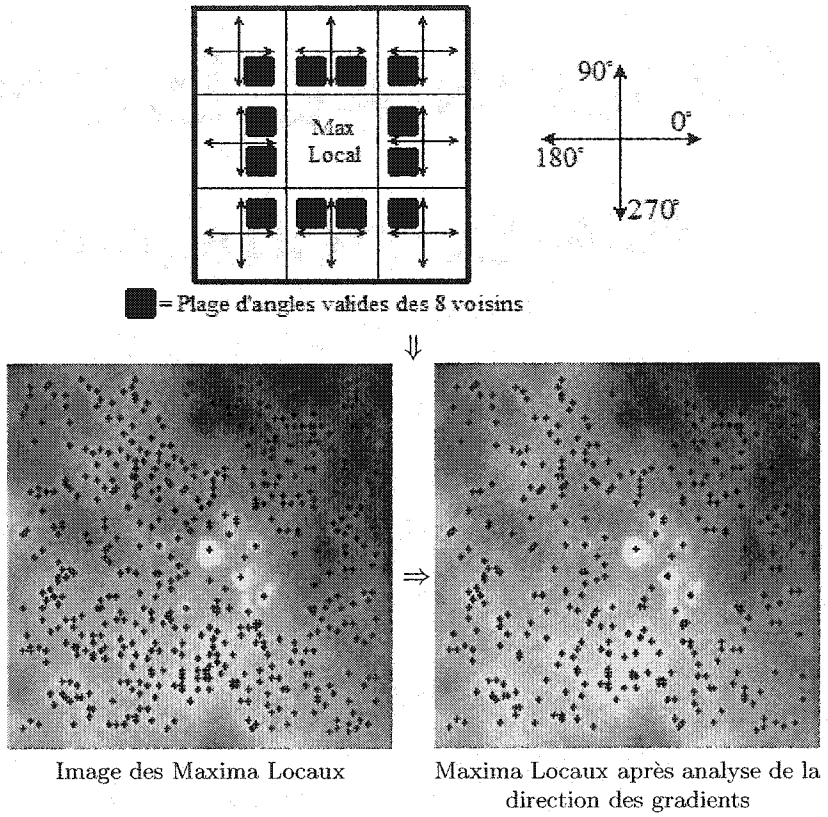


Image des Maxima Locaux

Maxima Locaux après analyse de la direction des gradients

Figure 4.32 Analyse du gradient selon la direction.

Dans un deuxième temps, on poursuit l'analyse du gradient en considérant son amplitude. On vise encore à éliminer les maxima locaux associés au bruit. Ainsi, pour chacun des pixels de l'image, on calcule la moyenne des amplitudes de ses plus proches voisins, lesquels sont conservés dans un vecteur. En traçant la fonction polynomiale qui approxime le mieux l'histogramme de toutes ces amplitudes, on trouve systématiquement un lobe duquel on retire la valeur maximale.

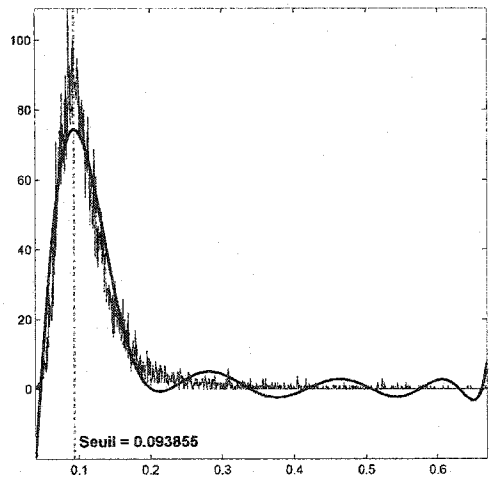
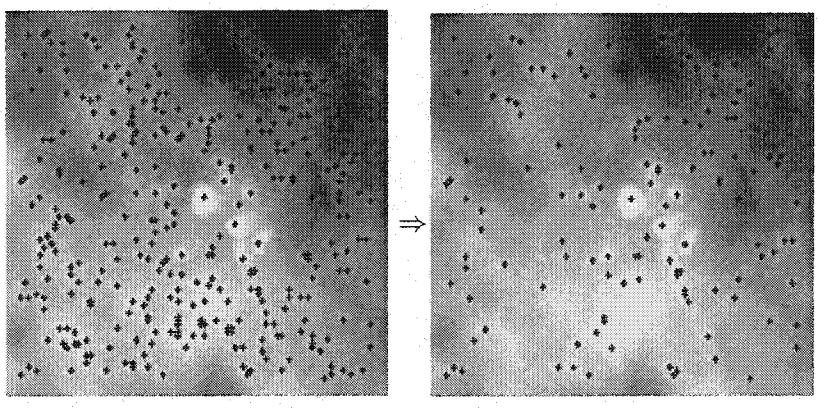


Figure 4.33 Histogramme de la moyenne des amplitudes de gradients.

Seuls les maxima locaux, dont la valeur moyenne des amplitudes calculée en ce point est supérieure à la valeur maximale du lobe de la fonction polynomiale, sont conservées :



Maxima Locaux après analyse de la direction des gradients

Maxima Locaux après analyse de l'amplitude des gradients

Figure 4.34 Analyse du gradient selon l'amplitude.

Section 2 : Générer les contours

L'analyse des gradients permet l'élimination d'un nombre considérable de maxima locaux qui ne sont pas associés à des microcalcifications. Parmi les maxima locaux qui demeurent, plusieurs d'entre eux ne représentent toutefois pas des microcalcifications et devront être également retirés. Le but demeure toujours de réussir à éliminer tous les maxima locaux outre ceux qui identifient les microcalcifications.

Pour nous aider dans cette tâche, nous allons effectuer une analyse des contours. L'algorithme utilisé pour générer les contours d'une image est celui de R. Pawlowicz, le même que celui utilisé par le logiciel Matlab. Cet algorithme demande deux paramètres d'entrée : une image et un nombre N de niveaux de contour. En retour, cette fonction produit deux vecteurs dans lesquels se retrouvent toutes les coordonnées des contours générés. C'est donc à partir de ces coordonnées que l'analyse des contours pourra être réalisée.

Pour débuter, on fait appel à l'algorithme de contour pour générer un nombre minimal de contours pour une image donnée. Le nombre minimal de contours (n) requis est fixé à 6000. Les images qui suivent présentent le résultat de cette procédure :

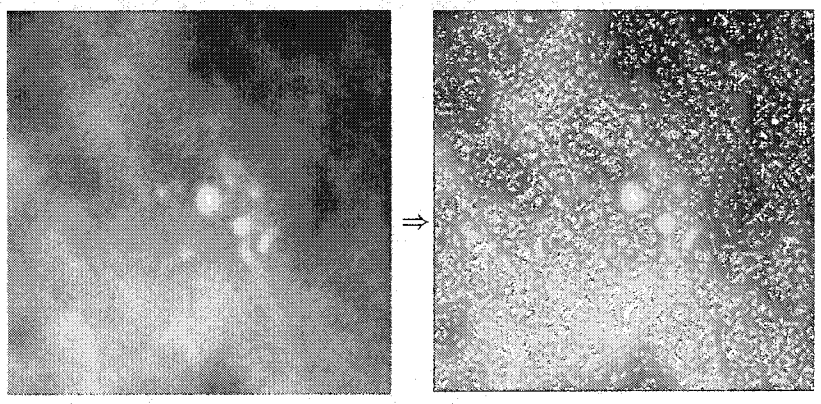


Image Originale — Génération de contours (n = 6270)

Figure 4.35 Procédure de génération des contours.

Les contours présents sur l'image résultante peuvent être difficilement perçus du fait qu'ils sont nombreux et par conséquent très denses. Il est possible toutefois d'en retirer un nombre considérable selon les hypothèses posées précédemment.

(a) Retrait des contours «non fermés»

Selon l'hypothèse #2 qui veut que les microcalcifications soient entourées de contours circonscrits, nous sommes donc en mesure de pouvoir éliminer tous les contours qui ne sont pas fermés. On considère «non fermé» tout contour dont le point de départ ne correspond pas au point d'arrivée.

À partir du vecteur de coordonnées des contours obtenu par l'algorithme, il est facile de parcourir tous les contours et de retirer ceux qui répondent à ce critère.

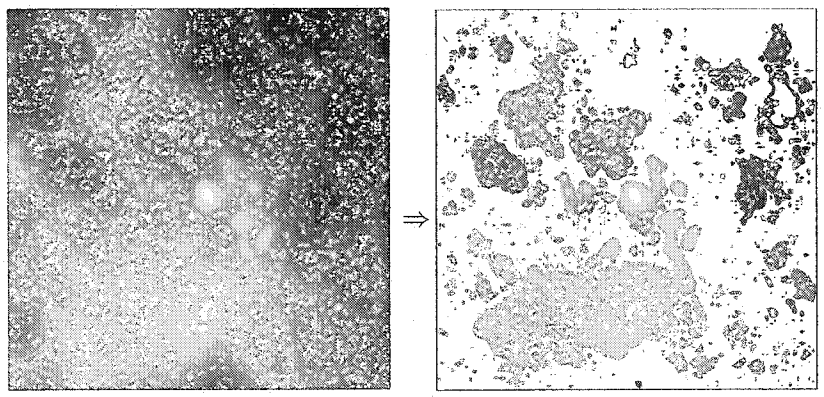


Image Contour ⇒ Image Contours Fermés

Figure 4.36 Retrait des contours non fermés.

(b) Retrait des contours avec Aire trop élevée

Maintenant, selon l'hypothèse #3 qui veut que l'aire de la surface d'une microcalcification ne puisse par dépasser 100 pixels^2, on peut aussi éliminer tous les contours qui ne répondent pas à ce critère. Toujours en parcourant le vecteur de coordonnées des contours, il est facile de calculer l'aire de chacun et de conserver ceux qui respectent les limites définies.

Le résultat de cette étape est présenté à la page suivante.

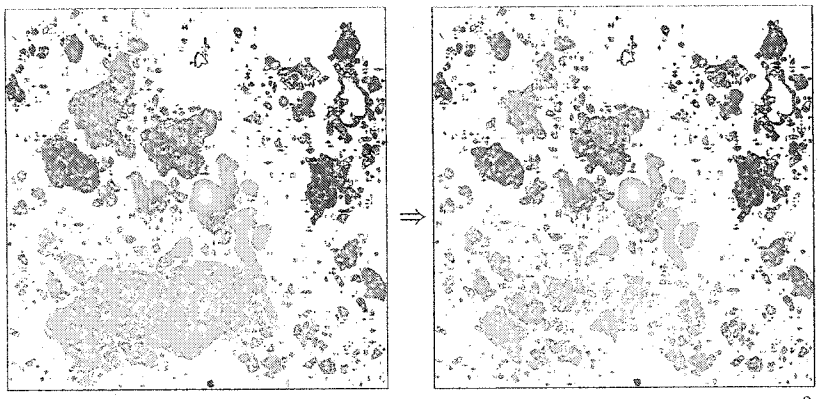


Image Contours Fermés — Image Contours Aire $\leq$ 100 pixels^2

Figure 4.37 Retrait des contours dont l'aire dépasse 100 pixels^2.

(c) Retrait des contours avec Indice de Circularité trop élevé

L'indice de circularité est important à ce stade-ci pour éliminer tous les contours dont la forme est trop hétéroclite pour représenter quelque microcalcification que ce soit.

La valeur de l'indice de circularité est d'autant plus élevée que laisse démontrer la difformité du contour. À cette étape, seuls sont conservés les contours dont la valeur de l'indice de circularité est inférieure à 3.0.

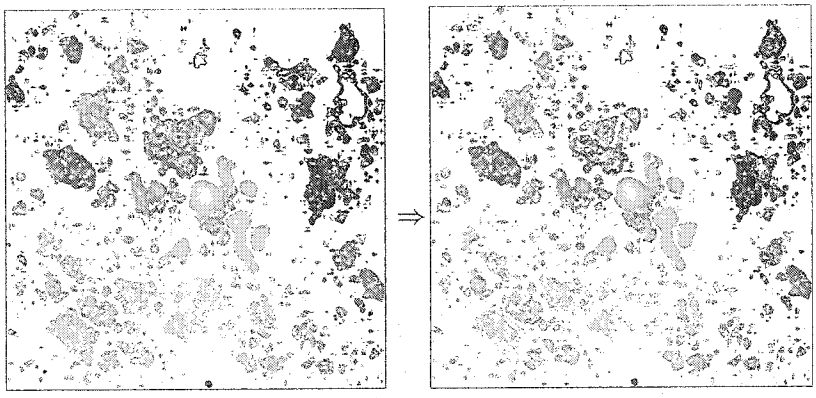


Image Contours Aire $\leq$ 100 pixels^2 — Image Contours Indice de Circularité $<$ 3.0

Figure 4.38 Retrait des contours avec indice de circularité $\geq$ 3.0.

(d) Retrait des contours qui ne circonscrivent pas un maximum local

Toujours selon l'hypothèse #2, les contours qui sont les plus susceptibles de représenter une microcalcification sont ceux qui entourent un maximum local. Tous les autres peuvent donc être rejetés sans crainte de perdre de l'information significative.

Cette étape, tel que démontré par les figures qui suivent, est celle qui retire une partie importante des contours qui ne sont pas pertinents.

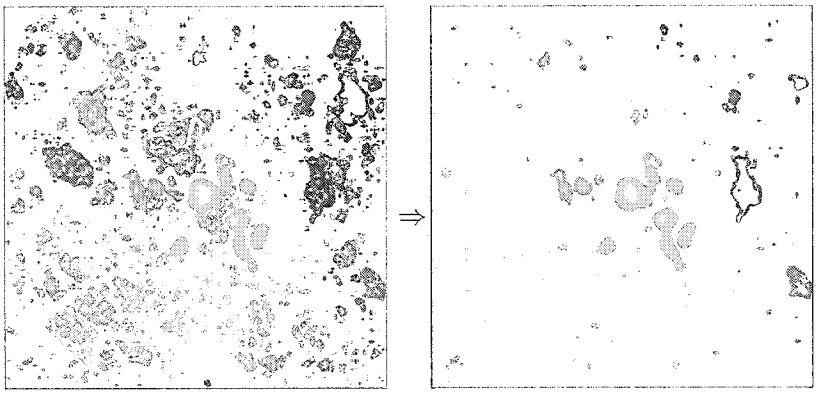


Image Contours Indice de Circularité < 3.0

Image Contours entourant Maximum Local

Figure 4.39 Retrait des contours qui n'incluent pas au moins un maximum local.

(e) Retrait des contours dont le centre de gravité est trop éloigné de la position du maximum local

Puisqu'on considère que les contours doivent circonscrirent un maximum local, on pose également l'hypothèse que le centre de gravité du contour doit être situé le plus près possible de la position du maximum local qu'il entoure. On calcule donc la différence de position selon la direction en X (colonne) et en Y (ligne).

Soit I_{int} la somme des intensités de gris de tous les pixels inclus dans la région interne d'un contour :

$$I_{int} = \sum_{y=0}^{Y-1} \sum_{x=0}^{X-1} I(x,y) \tag{4.27}$$

où I(x,y) = Intensité de gris d'un pixel de la région interne d'un contour.

On trouve le centre de gravité en X ($\bar{x}$) et en Y ($\bar{y}$) selon les expressions suivantes :

$$\bar{x} = \frac{1}{I_{int}} \sum_{y=0}^{Y-1} \sum_{x=0}^{X-1} x \cdot I(x,y) \tag{4.28}$$

$$\bar{y} = \frac{1}{I_{int}} \sum_{y=0}^{Y-1} \sum_{x=0}^{X-1} y \cdot I(x,y) \tag{4.29}$$

Selon les résultats obtenus, on peut rejeter tout contour dont la position du centre de gravité est éloignée de la position du maximum local d'une distance supérieure à trois pixels en X et/ou en Y.

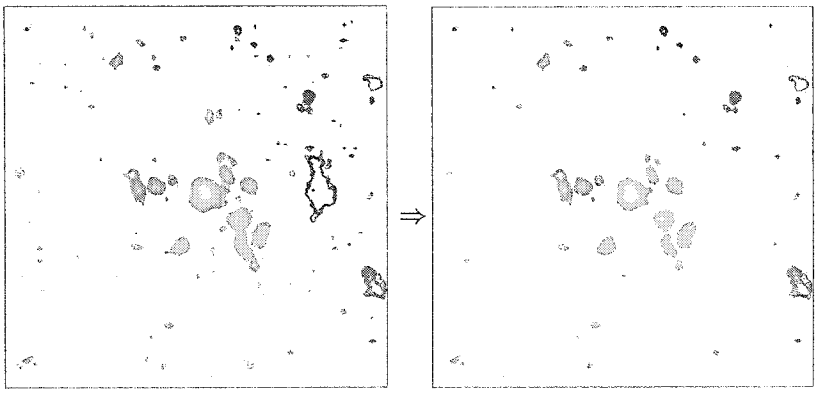


Image Contours entourant Maximum Local

Image Contours centrés sur Maximum Local

Figure 4.40 Retrait des contours non centrés sur un maximum local.

Puisque plusieurs contours ont été retirés depuis les dernières étapes, on réévalue chaque position des maxima locaux, et ceux qui ne sont plus circonscrits par un minimum de 5 contours (Hypothèse #2) sont retirés. Il en va de même pour les contours qui leur sont associés.

(f) Retrait des contours dont le contraste entre le contenu intérieur et l'extérieur n'est pas suffisant

La dernière partie de l'analyse de contour consiste à évaluer le constrate perceptible entre le contenu interne d'un contour et son environnement externe.

La mesure du contraste s'exprime par l'équation suivante :

$$C = \frac{I_{int} - I_{ext}}{I_{int} + I_{ext}} \tag{4.30}$$

où I_{int} = Mesure de l'intensité de gris de l'objet étudié.

I_{ext} = Mesure de l'intensité de gris de l'environnement extérieur à l'objet.

Dans notre cas, la valeur du contraste s'obtient en comparant la région interne à la région externe du plus grand contour qui circonscrit un maximum local. La région interne englobe tous les pixels circonscrits par le contour, y compris les pixels touchés par le contour lui-même, alors que la région externe correspond à tous les pixels extérieurs au contour mais dont la distance euclidienne ne dépasse pas deux pixels.

$$\text{Distance Euclidienne} = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2} \tag{4.31}$$

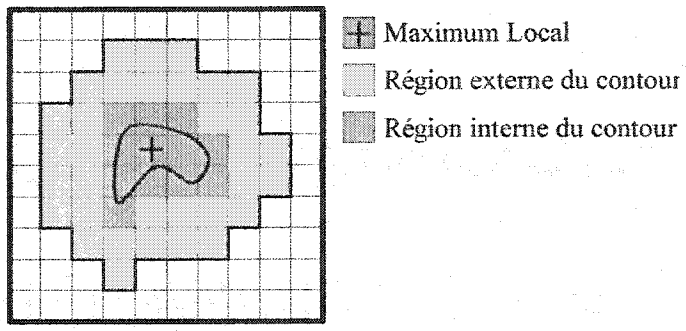


Figure 4.41 Analyse des contrastes de contour.

En fait d'analyse, on calcule, pour chacun des maxima locaux de l'image, trois valeurs de contraste. Pour chacun de ces trois groupes, on cumule les valeurs et on calcule la moyenne.

Tableau 4.12 Valeurs calculées pour l'analyse du contraste.

$C_1 =$	La moyenne des intensités de gris de la région interne du contour (I_{int}) comparée à la moyenne des intensités de gris de la région externe du contour (I_{ext}).
$C_2 =$	La valeur de l'intensité de gris du maximum local (I_{int}) comparée à la moyenne des intensités de gris de la région externe du contour (I_{ext}).
$C_3 =$	La moyenne des intensités de gris de la région interne du contour (I_{int}) comparée à la valeur minimale de toutes les intensités de gris de la région externe du contour (I_{ext}).

La position d'un maximum local ainsi que tous ses contours associés sont conservés seulement si le critère suivant est respecté :

$$C_1 \geq \text{Moyenne}(C_1) \text{ OU } C_2 \geq \text{Moyenne}(C_2) \text{ OU } C_3 \geq \text{Moyenne}(C_3)$$

Cette étape sert donc à retirer tous les contours et les maxima locaux qui pourraient être encore associés au bruit.

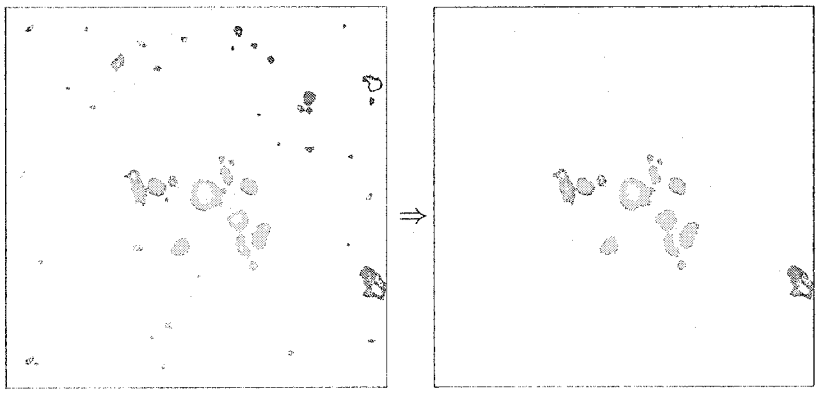


Image Contours centrés sur Maximum Local

Image Contours Contrastés

Figure 4.42 Retrait des contours dont le contraste est insuffisant.

Section 3 : Analyse finale

Avant de pouvoir procéder à l'analyse finale, les deux premières sections de l'algorithme doivent préalablement avoir été exécutées sur les trois images (Image Scout [0°] et Images Stéréo [+15°, -15°].

Ceci est rendu nécessaire puisque que l'analyse finale consiste à mettre en correspondance les contours trouvés dans les trois images. Ceci permettra de vérifier l'hypothèse #5 qui veut que la présence d'une microcalcification se réflète sur les trois images ayant été prises avant d'effectuer la biopsie.

Pour effectuer la mise en correspondance, on compare un contour de l'image prise à -15° avec un contour de l'image prise à +15°. Pour chacun des pixels compris dans la région interne des contours, on compare s'il y a présence d'au moins une concordance au niveau de la position en Y (ligne). Si tel est le cas, on peut continuer l'investigation au niveau des coordonnées en X (colonne). C'est à ce moment que l'image Scout est utile pour valider la correspondance de deux contours puisque la position en X d'un contour sur cette image doit correspondre à la moyenne des positions en X des deux contours des images Stéréo.

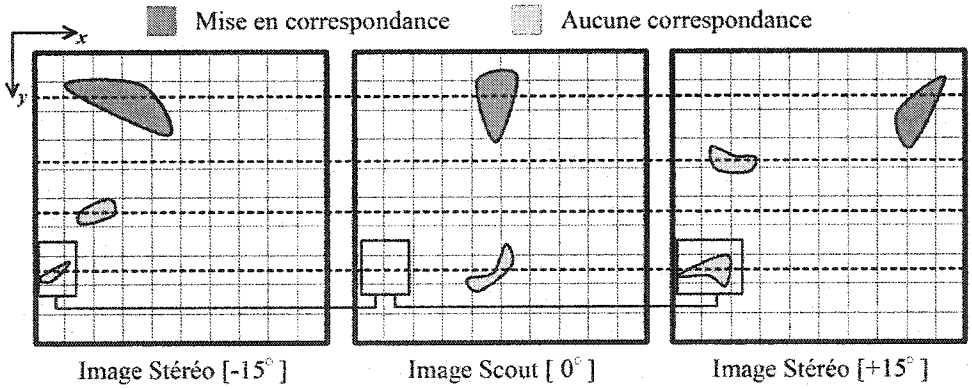


Figure 4.43 Procédure de correspondance des contours.

Tout contour pouvant être mis en correspondance est alors conservé et considéré comme indicateur de la présence d'une microcalcification. Le résultat de l'analyse finale est présenté à la figure suivante :

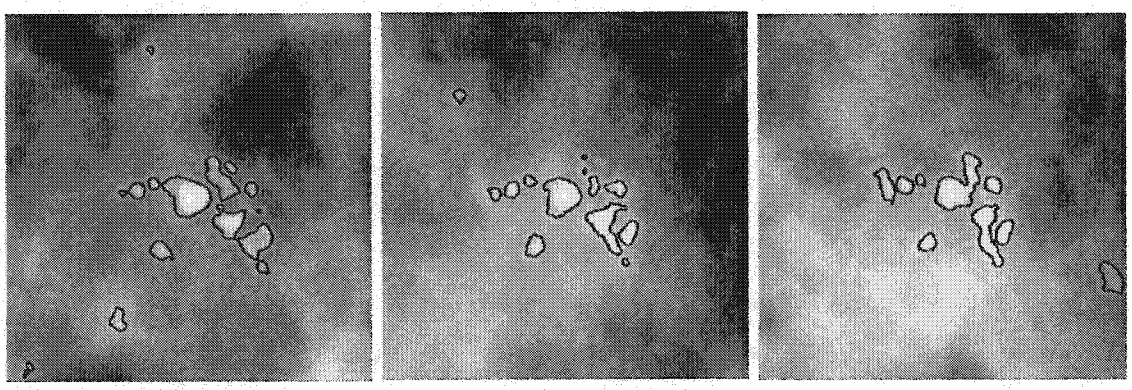


Image Stéréo [-15°] Image Scout [0°] Image Stéréo [+15°]

↓ Mise en Correspondance des contours ↓

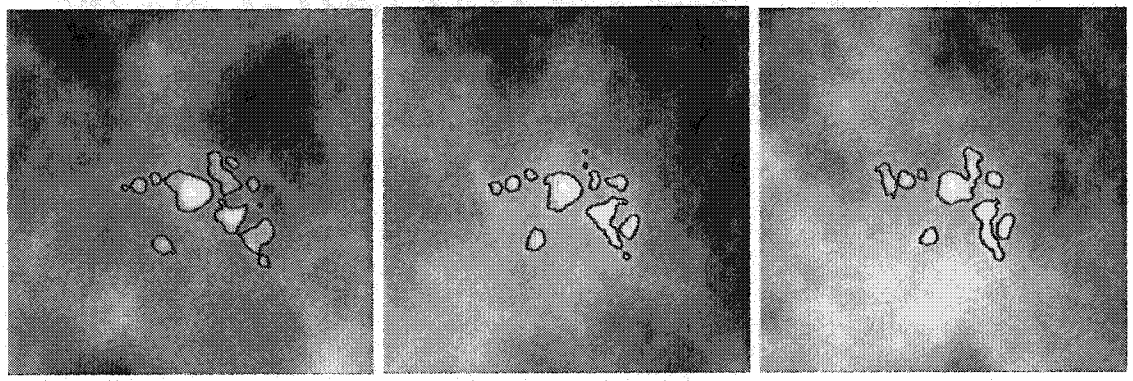


Image Stéréo [-15°] Image Scout [0°] Image Stéréo [+15°]

Figure 4.44 Résultat de l'analyse finale.

Le résultat final de l'algorithme de segmentation vise à présenter la localisation exacte des microcalcifications ainsi que leur contour respectif :

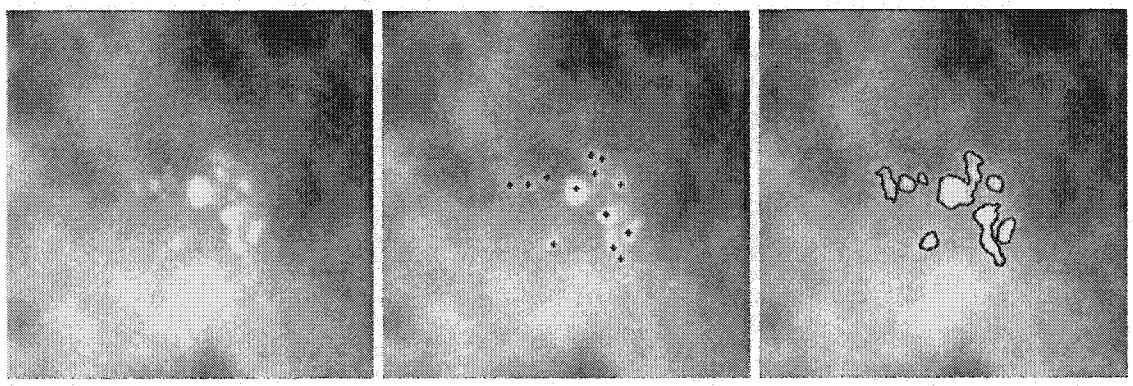


Image Originale | Localisation des microcalcifications | Contours des microcalcifications

Figure 4.45 Résultat final.

4.4.3 Résultats

Un total de 27 cas (81 images) ont été soumis à l'algorithme de segmentation des microcalcifications par analyse de contours. Les résultats graphiques de ces études sont d'ailleurs tous inclus à l'annexe V de ce document.

Pour évaluer l'efficacité de ce nouvel algorithme, les mêmes cas ont été soumis au D^{r} Lucie Lalonde du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). L'exercice demandé visait à identifier la localisation des microcalcifications sur les images mammographiques de biopsies. Pour aider le médecin, nous avons donc développé un logiciel spécialement dédié à cette tâche. Ce logiciel permettait, entre autres choses, la visualisation simultanée des trois images de chacun des cas, l'ajustement du contraste et de l'intensité des niveaux de gris et l'utilisation d'une loupe qui offre la possibilité de grossissement d'une partie de l'image. Parmi toutes ces options, on trouvait également un outil permettant de fixer, à l'aide du curseur de la souris, une croix sur chacune des microcalcifications identifiable sur l'image mammographique.

Les positions de chacune des croix fixées par le D^r Lalonde furent ainsi superposées à l'image comportant les contours conservés par l'algorithme et qui identifiait un candidat potentiel de microcalcification. La compilation des résultats consistait alors à considérer valides tous les contours à l'intérieur desquels on pouvait retrouver la présence d'une croix.

La comparaison entre les résultats fournis par le D^r Lalonde et ceux générés par l'algorithme de segmentation démontre une **sensibilité de 95.29 %** avec un taux de **faux positifs égal à 0.95 par image** et un taux de **faux négatifs égal à 0.91 par image**.

Considérant qu'un système informatisé d'aide à la détection est performant lorsqu'il permet d'atteindre une valeur de sensibilité comprise entre 85 et 90 % et un nombre de faux positifs égal à 1.0 par image (Qian *et al.*, 1998), on peut donc dire que les résultats obtenus pour une première expérience sont très encourageants.

CHAPITRE 5

DISCUSSION ET CONCLUSION

5.1 Discussion

La technique de segmentation par analyse de contour en est à ses premières armes. Loin d'être parfaite, elle nécessite encore quelques ajustements.

Dans un premier temps, il faudrait améliorer l'analyse finale qui consiste à mettre en correspondance les contours des trois images. Certains contours notés comme «faux positif» sont d'ailleurs le résultat des lacunes de la procédure de mise en correspondance. En effet, lorsqu'un contour d'une image est mis en correspondance, ce dernier reste disponible pour le reste de la procédure. Ainsi, un premier contour préalablement associé à une microcalcification peut ensuite être mis en correspondance avec un second contour qui, lui, peut représenter du bruit ou un artéfact. Si par hasard, la combinaison de chacun correspond à un contour valide de l'image Scout, le contour du bruit et conservé alors que le premier contour est mis en correspondance pour une seconde fois.

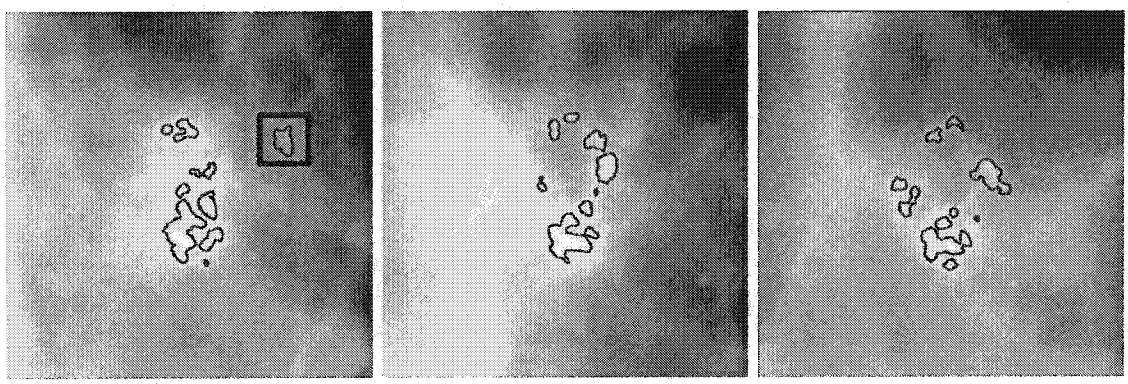


Figure 5.1 Faux positifs incorrectement mis en correspondance.

Il ne faudra pas toutefois perdre de vue le fait que, en raison des différents angles d'acquisition des images, il est possible que deux microcalcifications présentes sur la première image Stéréo deviennent parallèles aux rayons X et soient projetées comme une seule microcalcification sur la seconde image Stéréo.

Dans un deuxième temps, il faudrait revoir l'algorithme servant à générer les contours. Les résultats obtenus démontrent que la définition de certains contours est parfois incorrecte. C'est d'ailleurs l'aspect le plus important qu'on se doit de respecter pour effectuer la reconstruction 3D des microcalcifications la plus fidèle qui soit.

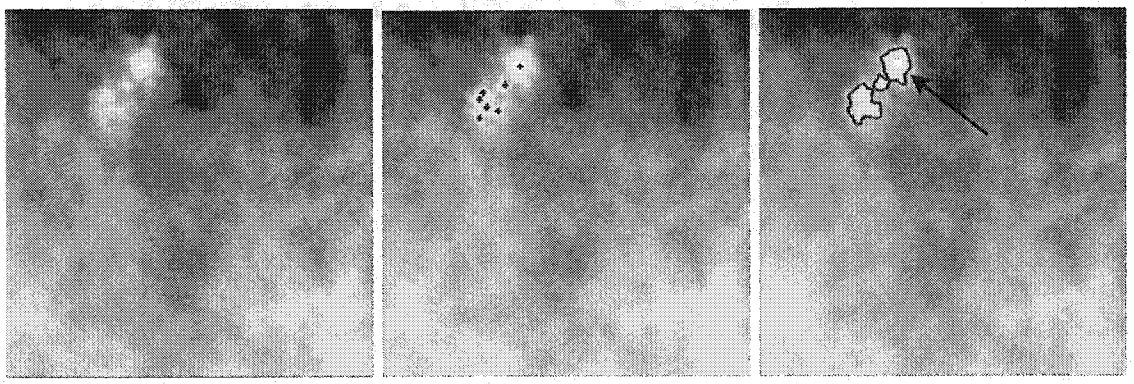


Image Originale | Localisation des microcalcifications | Contours des microcalcifications

Figure 5.2 Contour mal défini.

Mais, malgré ces quelques points à améliorer, cette nouvelle méthode de segmentation par analyse de contours, très efficace pour trouver la localisation des microcalcifications, est d'autant plus intéressante qu'elle répond à tous les critères fixés au départ. Cette méthode ne demande aucune intervention de la part d'un usager et ne requiert aucun paramètre à fixer. Il est clairement démontré que cette approche démontre un bon potentiel pour la segmentation de petites microcalcifications présentant, de plus, un faible niveau de contraste.

Finalement, mentionnons que la vitesse d'exécution de cet algorithme est très impressionnante puisque le temps requis pour traiter une étude (3 images) est, en moyenne, en deçà de 2 minutes 30 secondes.

5.1.1 Travaux futurs

Pour les travaux futurs, il demeure important de corriger la précision des contours et la mise en correspondance des microcalcifications puisque tout le reste du projet en dépend.

L'algorithme de reconstruction ayant déjà été développé, on pourrait alors procéder à la reconstruction 3D des microcalcifications en introduisant les données produites par l'algorithme de segmentation.

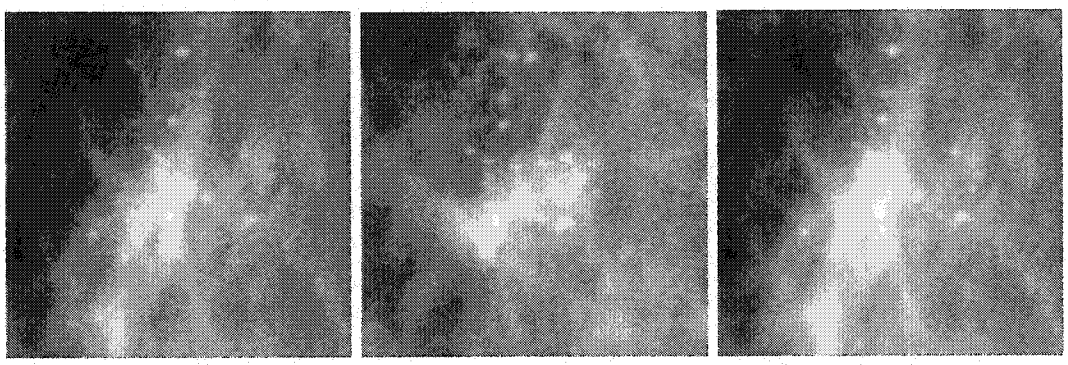


Image Stéréo [-15°] Image Scout [0°] Image Stéréo [+15°]

↓ Reconstruction 3D des microcalcifications ↓

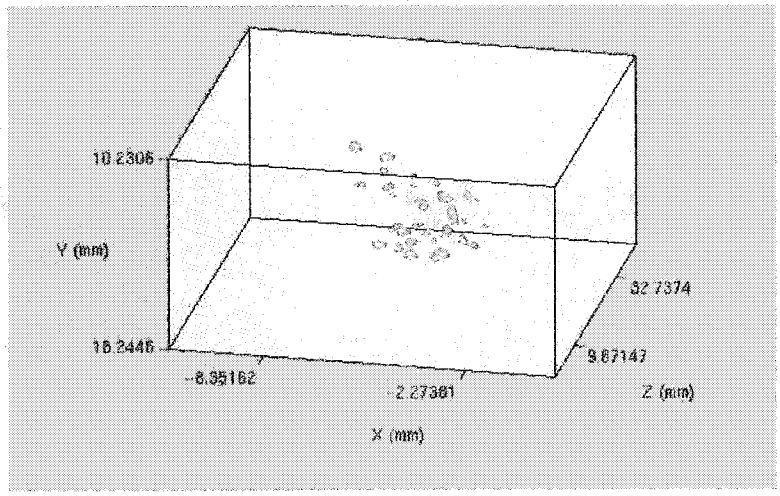


Figure 5.3 Réprésentation 3D des microcalcifications.

Cette manière de regarder les microcalcifications permettra-t-elle une classification plus juste ?

Or, pour conclure cet ambitieux projet il ne restera qu'à répondre à cette question en étudiant les caractéristiques de forme ainsi que la distribution spatiale des microcalcifications.

Si cela s'avérait possible, alors pourrions-nous dire qu'un pas de plus a été franchi vers le but ultime visant à ne traiter que les microcalcifications qui annoncent une pathologie maligne et à réduire au maximum le nombre de biopsies qui s'avèrent négatives.

5.2 Conclusion

La mise en oeuvre d'un système informatisé d'aide au diagnostic pour le cancer du sein est un projet très ambitieux. D'ailleurs, plusieurs groupes de chercheurs travaillent, depuis un bon nombre d'années déjà, à développer de tels outils. Toutefois, aucun système n'est encore parvenu à se démarquer de manière à ce qu'on puisse l'intégrer à la routine normale de l'évaluation des images mammographiques.

Une part importante de l'analyse des images du sein vise à détecter la présence de microcalcifications et interpréter le potentiel de malignité d'une lésion sous-jacente. L'approche généralement privilégiée par les outils informatisés repose sur l'étude des caractéristiques de forme et de distribution de la projection des microcalcifications sur l'image mammographique. Ces microcalcifications sont toutefois des structures volumiques avec une disposition spatiale bien différente de ce qu'une mammographie peut laisser paraître.

Dans le cadre de notre projet, il fut donc proposé d'étudier les mêmes caractéristiques de forme et de distribution mais dans le domaine tridimensionnel. L'hypothèse qui motive notre travail de recherche vise à prouver que l'étude des caractéristiques de forme 3D ainsi que la distribution spatiale des microcalcifications apporteront plus d'information et permettront une meilleure classification des microcalcifications qui émanent des pathologies bénignes de celles qui annoncent une pathologie maligne.

Durant l'implantation de l'algorithme de reconstruction 3D, force était d'admettre que sans l'étape de segmentation des microcalcifications bien réalisée, il s'avérait inutile de poursuivre le travail.

Il fut donc jugé nécessaire et justifié de faire un pas en arrière et de fournir tous les efforts pour trouver une méthode de segmentation la meilleure qui soit. Après avoir effectué l'essai de plusieurs méthodes de segmentation, nous n'avons pu que constater l'incapacité de ces dernières à répondre à tous les critères élevés de performance que nous avions fixés au départ.

C'est la raison pour laquelle une toute nouvelle méthode de segmentation fut investiguée. La segmentation des microcalcifications par analyse de contours est une approche empirique et totalement différente de toutes les autres méthodes de segmentation publiées jusqu'à ce jour. Bien que la définition des contours reste à être raffinée, cet algorithme a démontré sa capacité à bien détecter les microcalcifications. Comme toute première expérience, on doit admettre qu'avec une sensibilité de 95.26 % et une moyenne de «faux positif» de 0.95 par image, l'approche par analyse de contours génère des résultats très prometteurs.

Pour finaliser la mise en oeuvre du système informatisé d'aide à la classification des microcalcifications, il ne restera qu'à intégrer les résultats de la segmentation à l'algorithme de reconstruction 3D déjà réalisé. Par la suite, l'étape importante qui portera sur l'étude des caractéristiques de forme et de distribution des microcalcifications devra soigneusement être réalisée. À la lumière des résultats qui en ressortiront, ainsi pourrons-nous conclure si l'information supplémentaire que l'on peut tirer par cette approche permettra de mieux guider le radiologiste dans sa recommandation pour une biopsie.

Si tel était le cas, ainsi pourrions-nous contribuer à réduire le nombre de biopsies qui s'avèrent négatives, mais parallèlement, et c'est le plus important, à réduire l'inconfort des patientes pour qui il ne serait plus nécessaire de subir une biopsie et d'avoir à vivre dans l'anxiété de l'attente des résultats.

RÉFÉRENCES

ACTION ALLAITEMENT (2002). *Le contenu du sein féminin.* [En ligne]. http ://action.allaitement.free.fr/pages/livre/coupe.html. (Page consultée le 19 juin 2002).

ALTRUIS BIOMEDICAL NETWORK (2002). *The Human Breast - Anatomy & Physiology.* [En ligne]. http ://www.e-breasts.net/. (Page consultée le 19 juin 2002).

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (2002). *Breast Imaging Reporting and Data System : BI-RADS* ®. [En ligne]. http ://www.acr.org/departments/stand_accred/birads/contents.html. (Page consultée le 12 août 2002).

ANASTASIO, M., YOSHIDA, H., NAGEL, R., NISHIKAWA, R. et DOI, K. (1998). A genetic algorithm-based method for optimizing the performance of a computer-aided diagnosis scheme for detection of clustered microcalcifications in mammograms. *Medical Physics*, 25(9), 1613–1620.

ARONOWITZ, R. (2001). Do Not Delay : Breast Cancer and Time, 1900-1970. *Milbank Quarterly*, 79(3), 355–386.

BAKER, J., KORNGUTH, P., LO, J., WILLIFORD, M. et FLOYD, C. (1995). Breast cancer : Prediction with artificial neural network based on BI-RADS standardized lexicon. *Radiology*, 196(3), 817–822.

BANKMAN, I., NIZIALEK, T., SIMON, I., GATEWOOD, O., WEINBERG, I. et BRODY, W. (1997). Segmentation algorithms for detecting microcalcifications in mammograms. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 1(2), 141–149.

BAUM, M. (1993). Breast cancer 2000 BC to 2000 AD. Time for a paradigm shift ? *Acta Oncologica*, 32(1), 3–8.

BETAL, D., ROBERTS, N. et WHITEHOUSE, G. (1997). Segmentation and numerical analysis of microcalcifications on mammograms using mathematical morphology. *The British Journal of Radiology*, 70(837), 903–917.

BLACK, M. (1995). What did popular women's magazines from 1929 to 1949 say about breast cancer ? *Cancer Nursing*, 18(4), 270–277.

BOCCIGNOGNE, G., CHIANESE, A. et PICARIELLO, A. (2000). Computer aided detection of microcalcifications in digital mammograms. *Computers in Biology and Medicine*, 30, 267–286.

BREAST CANCER SOCIETY OF CANADA (2002). *BCSC-History Of Breast Cancer.* [En ligne]. http ://www.bcsc.ca/bcsc_html/about/about_historybc.html. (Page consultée le 1 mai 2002).

BREASTDOCTOR.COM (2002a). *Anatomy of the Breast and its Influences on Breast Cancer.* [En ligne]. http ://www.breastdoctor.com/breast/anatomy.htm. (Page consultée le 19 juin 2002).

BREASTDOCTOR.COM (2002b). *Lymphatics of the Breast and Their Role in Breast Cancer.* [En ligne]. http ://www.breastdoctor.com/breast/lymph.htm. (Page consultée le 19 juin 2002).

BREASTNOTES.COM (2002a). *Anatomy.* [En ligne]. http ://www.breastnotes.com/anatomy/anatomy-lymphatic.shtml. (Page consultée le 19 juin 2002).

BREASTNOTES.COM (2002b). *Anatomy.* [En ligne]. http ://www.breastnotes.com/anatomy/anatomy-inside-nipple.shtml. (Page consultée le 19 juin 2002).

BREASTNOTES.COM (2002c). *Anatomy.* [En ligne]. http ://www.breastnotes.com/anatomy/anatomy-insidebreast.shtml. (Page consultée le 19 juin 2002).

BREASTNOTES.COM (2002d). *Anatomy.* [En ligne]. http ://www.breastnotes.com/anatomy/anatomy.shtml. (Page consultée le 19 juin 2002).

BRISTOW, N. (2002). Battling Breast Cancer. *Reviews in American History*, 30(1), 114–123.

BROWN, J. (1998). Cancer. *The Journal of the South Carolina Medical Association*, 94(6), 286–287.

BRUNTON, G. et WHELDON, T. (1980). The Gompertz equation and the construction of tumor growth curves. *Cell. Tissue Kinet.*, 13, 455–460.

BUCHANAN, E. (1996). A Century of Breast Cancer Surgery. *Cancer Investigation*, 14(4), 371–377.

BUCHBINDER, S., LEICHTER, I., BAMBERGER, P., NOVAK, B., LEDERMAN, R., FIELDS, S. et BEHAR, D. (1998). Analysis of clustered microcalcifications by using a single numeric classifier extracted from mammographic digital images. *Academic Radiology*, 5(11), 779–784.

BUCHBINDER, S., LEICHTER, I., LEDERMAN, R., NOVAK, B., BAMBERGER, P., COOPERSMITH, H. et FIELDS, S. (2002). Can the size of microcalcifications predict malignancy of clusters at mammography ? *Academic Radiology*, 9, 18–25.

BURTIN, F (2002). *Histopathologie Mammaire Bénigne.* [En ligne]. http ://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/immam/rennes/002.html. (Page consultée le 10 juillet 2002).

CARTER, C., ALLEN, C. et HENSON, D. (1989). Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 63, 181–187.

CASTRO, A. et GOMBERGH, R. (1989). *Le Sein - Mammographie, Échographie, Numérisation, Galactographie.* Arnette.

CENTRE DE MÉDECINE ET CHIRURGIE ESTHÉTIQUE (2002). *Anatomie du sein.* [En ligne]. http ://www.esthetique.qc.ca/services_fr/seins/augmentation/anatomie.html. (Page consultée le 19 juin 2002).

CHABAY-DIGABEL, C (2003). *Microcalcifications.* [En ligne]. http ://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/immam/angers/006.html. (Page consultée le 7 avril 2003).

CHABRIAIS, J., KINKEL, K. et THIBAULT, F. (2002). Le système BI-RADS^{tm} en imagerie mammaire : initiation à son utilisation en version française. *Journal de Radiologie*, 83, 531–534.

CHAN, H., DOI, K., VYBORNY, C., SCHMIDT, R., METZ, C., LAM, K., OGURA, T., WU, Y. et MACMAHON, H. (1990). Improvement in radiologists' detection of clustered microcalcifications on mammograms. The potential of computer-aided diagnosis. *Investigative Radiology*, 25(10), 1102–1110.

CHAN, H., LO, S., SAHINER, B., LAM, K. et HELVIE, M. (1995a). Computer-aided detection of mammographic microcalcifications : Pattern recognition with an artificial neural network. *Medical Physics*, 22(10), 1555–1567.

CHAN, H., SAHINER, B., PETRICK, N., HELVIE, M., LAM, K., ADLER, D. et GOODSITT, M. (1997). Computerized classification of malignant and benign microcalcifications on mammograms : texture analysis using an artificial neural network. *Physics in Medicine and Biology*, 42(3), 549–567.

CHAN, H., WEI, D., LAM, K., LO, S., SAHINER, B., HELVIE, M. et ADLER, D. (1995b). Computerized detection and classification of microcalcifications on mammograms. *Proc. SPIE Medical Imaging*, 2434, 612–620.

CHANG, Y., ZHENG, B., GOOD, W. et GUR, D. (1998). Identification of clustered microcalcifications on digitized mammograms using morphology and topography-bases computer-

aided detection schemes. A preliminary experiment. *Investigative Radiology*, 33(10), 746–751.

CHANG, Y., ZHENG, B. et GUR, D. (1997). Computer-aided detection of clustered microcalcifications on digitized mammograms : A robustness experiment. *Academic Radiology*, 4(6), 415–418.

CHAPLAIN, M. et STUART, A. (1993). A model mechanism for the chemotactic response of endothelial cells to tumor angiogenesis factor. *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.*, 10, 149–168.

CHENG, H., LUI, Y. et FREIMANIS, R. (1998). A novel approach to microcalcification detection using fuzzy logic technique. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(3), 442–450.

CLARKE, L., KALLERGI, M., QIAN, W., LI, H., CLARK, R. et SILBIGER, M. (1994). Tree-structured non-linear filter and wavelet transform for microcalcification segmentation in digital mammography. *Cancer Letters*, 77, 173–181.

COLIN, C (2002). *Sénologie.* [En ligne]. http ://www.ulg.ac.be/gynecobs/fsemain.html. (Page consultée le 4 juillet 2002).

CONTESSO, G., MATHIEU, M. et GUINEBRETIèRE, J. (1998). Anatomie pathologique des cancers du sein. *La Revue du Praticien*, 48, 29–35.

COSENDAY, B. (1992). Historique du traitement du cancer du sein. *Revue Médicale de la Suisse Romande*, 112(2), 179–184.

COURS DE CANCÉROLOGIE FONDAMENTALE (2002). *Cours de Cancérologie Fondamentale.* [En ligne]. http ://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/index.html. (Page consultée le 1 mars 2000).

COURS DE CANCÉROLOGIE GÉNÉRALE (2002). *Cours de Cancérologie Générale.* [En ligne]. http ://www.baclesse.fr/cours/generale/index.html. (Page consultée le 1 mars 2000).

CROUÉ, A (2002). *Anatomie Pathologique des Tumeurs Malignes du Sein.* [En ligne]. http ://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/immam/angers/001.html. (Page consultée le 10 juillet 2002).

CROWE, J. J. (1996). An update on breast cancer : evolving treatments and persistent questions. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 63(1), 48–56.

CUNNINGHAM, R. (1976). Management of Breast Cancer : Past, Present, Future. *Southern Medical Journal*, 69(3), 260–265.

DARMON, P. (1993a). Des cancers de l'utérus et du sein aux cancers de l'esprit (XVIIIe-XIXe siècles). *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 21(2), 185–186.

DARMON, P. (1993b). La chirurgie du cancer mammaire de l'Antiquité au XIXème siècle. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 21(3), 259–262.

DE BRUX, J. (1979). *Histopathologie du sein.* Masson.

DE FAYS, E. AND DE RIJCK, G (2002). *Mastectomie.* [En ligne]. http ://users.skynet.be/student-medical/Mastectomie.html. (Page consultée le 19 juin 2002).

DE KORVIN, B (2002). *Tumeurs Béningnes et Tumeurs Rares (ou pseudo-tumeurs).* [En ligne]. http ://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/immam/rennes/021.html. (Page consultée le 10 juillet 2002).

DE LAFONTAN, B., DAURES, J., SALICRU, B., EYNIUS, F., MIHURA, J., ROUANET, P., LAMARQUE, J., NAJA, A. et PUJOL, H. (1994). Isolated clustered microcalcifications : Diagnostic value of mammography - Series of 400 cases with surgical verification. *Radiology*, 190(2), 479–483.

DE MOULIN, D. (1980). Historical notes on breast cancer, with emphasis on The Netherlands. I. Pathological and therapeutic concepts in the seventeenth century. *The Netherlands Journal of Surgery*, 32(4), 129–134.

DE MOULIN, D. (1981). Historical notes on breast cancer, with emphasis on The Netherlands. II. Pathophysiological concepts, diagnosis and therapy in the 18th century. *The Netherlands Journal of Surgery*, 33(4), 206–216.

DE MOULIN, D. (1982). Historical notes on breast cancer, with emphasis on The Netherlands. III. The growth of scientific surgery in the 19th century. *The Netherlands Journal of Surgery*, 34(5), 193–200.

DESROSIERS, S. (2003). *Le jeu de l'oie - Petite histoire vraie d'un cancer.* La courte échelle.

DHAWAN, A., CHITRE, Y., KAISER-BONASSO, C. et MOSKOWITZ, M. (1996). Analysis of mammographic microcalcifications using gray-level image structure features. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15(3), 246–259.

DOTPHARMACY (2002). *Update breast care.* [En ligne]. http ://www.dotpharmacy.co.uk/upbreast.html. (Page consultée le 19 juin 2002).

DUROSIER, C. AND BOUDRY, C (2003a). *Morphologie Mathématique ensembliste.* [En ligne]. http ://web.ccr.jussieu.fr/urfist/image_numerique/chapitre3_1.htm. (Page consultée le 15 mail 2003).

DUROSIER, C. AND BOUDRY, C (2003b). *Morphologie Mathématique fonctionnelle.* [En ligne]. http ://web.ccr.jussieu.fr/urfist/image_numerique/chapitre3_7.htm. (Page consultée le 15 mail 2003).

ELLIS, H. (1987). The treatment of breast cancer : a study in evolution. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 69(5), 212–215.

EMA, T., DOI, K., NISHIKAWA, R., JIANG, Y. et PAPAIOANNOU, J. (1995). Image feature analysis and computer-aided diagnosis in mammography : Reduction of false-positive clustered microcalcifications using local edge-gradient analysis. *Medical Physics*, 22(2), 161–169.

FARROW, J. (1971). Antiquity of Breast Cancer. *Cancer*, 28(6), 1369–1371.

FERRERO, JM. AND NAMER, M (2002). *Cancer du Sein.* [En ligne]. http ://www.medespace.com/cancero/doc/sein.html. (Page consultée le 8 août 2002).

FISHER, B. (1996). Personal Contributions to Progress in Breast Cancer Research and Treatment. *Seminars in Oncology*, 23(4), 414–427.

FLETCHER, C. (1983). Mastectomy in the 1880s. *British Medical Journal*, 286(6369), 966–967.

FLEURY, P (2002). *Les calcifications bénignes.* [En ligne]. http ://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/immam/rennes/018.html. (Page consultée le 10 juillet 2002).

FLORESTAL, J. (2001). Étude prospective de l'application de la tomographie d'impédance électrique à la détection de tumeurs du sein. Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal.

FOLKMAN, J. (1976). The vascularization of tumors. *Scientific American*, 59–72.

FONDRINIER, E. (1999). *Les microcalcifications isolées du sein.* Masson.

FORREST, A. (1989). Breast cancer : 121 years on. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, 34(5), 239–248.

FREUNDLICH, I., HUNTER, T., SEELEY, G., D'ORSI, C. et SADOWSKY, N. (1989). Computer-assisted analysis of mammographic clustered calcifications. *Clinical Radiology*, 40(3), 295–298.

FROUGE, C., GUINEBRETIèRE, J., JURAS, J., FERTIL, B., BENALI, H., CONTESSO, G., DI PAOLA, R. et BLéRY, M. (1996). Polyhedral microcalcifications on mammograms : Prevalence and morphometric analysis. *American Journal of Roentgenology*, 167(3), 621–624.

GALAXY OF HEALTH (2002). *Pectorals.* [En ligne]. http ://forum.galaxyofhealth.com/pectorals.html. (Page consultée le 1 mai 2002).

GAVRIELIDES, M., LO, J., VARGAS-VORACEK, R. et FLOYD, C. (2000). Segmentation of suspicious clustered microcalcifications in mammograms. *Medical Physics*, 27(1), 13–22.

GONZALEZ, R. et WOODS, R. (1992). *Digital Image Processing.* Addison Wesley.

GORDENNE, W. (1995). Radiological Anatomy of the Breast. *J. Belge Radiol.*, 78, 1–5.

GRAU, J., ESTAPé, J. et DIAZ-PADRòN, M. (2001). Breast cancer in Rubens paintings. *Breast Cancer Research and Treatment*, 68(1), 89–93.

GRUMBACH, Y (2002a). *Pathologie Bénigne du sein.* [En ligne]. http ://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/UG/UG33.html. (Page consultée le 10 juillet 2002).

GRUMBACH, Y (2002b). *Pathologie Maligne du sein.* [En ligne]. http ://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/UG/UG32.html. (Page consultée le 10 juillet 2002).

GUILLAUME, MC (2002). *Anatomie.* [En ligne]. http ://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/immam/rennes/007.html. (Page consultée le 19 juin 2002).

GUILLEMET, H., BENALI, H., KAHN, E. et DI PAOLA, R. (1996). Detection and characterization of microcalcifications in digital mammography. Dans DOI, K., editor, *Proceedings 3rd International Workshop on Digital Mammography, Chicago, IL*, 40–51, Amsterdam, The Netherlands. Elsevier Science.

GUINEBRETIÈRE, J. et HASSOUN, J. (1993). Tumeurs du sein. Anatomie pathologique. *La Revue du Praticien*, 43, 1730–1734.

HARALICK, R. et SHAPIRO, L. (1992). *Computer and Robot Vision*, volume 1. Addison Wesley.

HARRIS, J., HELLMAN, S., HENDERSON, I. et KINNE, D. (1991). *Breast Diseases.* J.B. Lippincott Company, second edition edition.

HARRIS, J., LIPPMAN, M., MORROW, M. et HELLMAN, S. (1996). *Diseases of the Breast.* Lippincott - Raven.

HENDEE, W. (1995). History and Status of X-Ray Mammography. *Health Physics*, 69(5), 636–648.

HORTOBAGYI, G. (1997). Chemotherapy of Breast Cancer : A Historical Perspective. *Seminars in Oncology*, 24(5 Suppl 17), S17.1–S17.4.

HUAI, L., LIU, K. et LO, S. (1997). Fractal modeling and segmentation for the enhancement of microcalcifications in digital mammograms. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(6), 785–798.

IBRAHIM, N., FUJITA, H., HARA, T. et ENDO, T. (1997). Automated detection of clustered microcalcifications on mammograms : CAD system application to MIAS database. *Physics in Medicine and Biology*, 42(12), 2577–2589.

IMAGINIS (2002). *Breast Anatomy and Physiology.* [En ligne]. http ://imaginis.com/breasthealth/breast_anatomy.asp ?mode=1. (Page consultée le 19 juin 2002).

INSTITUT NATIONAL DU CANCER DU CANADA (2003). *Statistiques Canadiennes sur le cancer, 2002.* [En ligne]. http ://www.ncic.cancer.ca/francais/PDF/e_news&views/e4_news/2002_stats.pdf. (Page consultée le 3 avril 2003).

JIANG, Y., NISHIKAWA, R., WOLVERTON, D., METZ, C., GIGER, M., SCHMIDT, R., VYBORNY, C. et DOI, K. (1996). Malignant and benign clustered microcalcifications : Automated feature analysis and classification. *Radiology*, 198(3), 671–678.

JOURNAUX, S. (1999). *Évaluation de l'endommagement de pièces métalliques par analyse d'images.* Thèse de doctorat, Université de Bourgogne.

KIM, J. et PARK, H. (1999). Statistical Textural Features for Detection of Microcalcifications in Digitized Mammograms. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(3), 231–238.

KIM, J., PARK, J., KS., S., et PARK, H. (1998). Detection of Clustered Microcalcifications on Mammograms Using Surrounding Region Dependence Method and Artificial Neural Network. *Journal of VLSI Signal Processing*, 18, 251–262.

KOPANS, D. (1997). *Breast Imaging.* Lippincott - Raven, second edition edition.

LADO, M., TAHOCES, P., AJ., M., SOUTO, M. et VIDAL, J. (1999). A wavelet-based algorithm for detecting clustered microcalcifications in digital mammograms. *Medical Physics*, 26(7), 1294–1305.

LAINE, A. et HUDA, W. (2000). *Handbook of Medical Imaging. Processing and Analysis*, chapter 3, 33–55. Academic Press.

LAKE MICHIGAN COLLEGE (2002). *Human Anatomy - Reproductive System.* [En ligne]. http ://raptor.lmc.cc.mi.us/liberal/bio/anat/reprod.html. (Page consultée le 19 juin 2002).

LANYI, M. (1988). *Diagnosis and differential diagnosis of breast calcifications.* Springer-Verlag.

Le laboratoire de lutte contre la maladie (1999). Le cancer du sein au Canada. *Canadian Family Physician*, 45, 1942–1944.

LE TREUT, A., BARREAU, B., KIND, M. et DILHUYDY, M. (1992). Les microcalcifications mammaires. *Journal de Radiologie*, 73(10), 527–541.

LEAKE, R. (1996). 100 years of the endocrine battle against breast cancer. *Lancet*, 347(9018), 1780–1781.

LEE, K. et LITHGOW, B. (2000). Detection of microcalcifications using spatial filtering. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 23(2), 62–65.

LEFEBVRE, F., BENALI, H., GILLES, R., KAHN, E. et DI PAOLA, R. (1995). A fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms. *Medical Physics*, 22(4), 381–390.

LEFFAL, L. D. J. (1994). 100 years of breast cancer. Halsted to Fisher. *Bulletin of American College of Surgeons*, 79(8), 12–20.

LEICHTER, I., LEDERMAN, R., BAMBERGER, P., NOVAK, B., FIELDS, S. et BUCHBINDER, S. (1999). The use of an interactive software program for quantitative characterization of microcalcifications on digitized film-screen mammograms. *Investigative Radiology*, 34(7), 394–400.

LEICHTER, I., LEDERMAN, R., BUCHBINDER, S., BAMBERGER, P., NOVAK, B. et FIELDS, S. (2000). Optimizing parameters for computer-aided diagnosis of microcalcifications at mammography. *Academic Radiology*, 7, 406–412.

LERNER, B. (1999). Great Expectations : Historical Perspectives on Genetic Breast Cancer Testing. *American Journal of Public Health*, 89(6), 938–944.

LEWIS, C. (2000). Medical Milestones of the last millenium. *FDA Consumer*, 42(2), 8–13.

LIOTTA, L. A. (1992). Cancer cell invasion and metastasis. *Scientific American*, 54.

LO, J., BAKER, J., KORNGUTH, P. et FLOYD, C. (1999). Effect of patient history data on the prediction of breast cancer from mammographic findings with artificial neural networks. *Academic Radiology*, 6(1), 10–15.

LORTHOLARY, A (2002). *Histoire Naturelle du Cancer du Sein.* [En ligne]. http ://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/immam/angers/002.html. (Page consultée le 4 juillet 2002).

MEDISITE.FR (2002a). *Anatomie du sein.* [En ligne]. http ://pages.infinit.net/trh/anatomie.html. (Page consultée le 19 juin 2002).

MEDISITE.FR (2002b). *Pronostic du Cancer.* [En ligne]. http ://pages.infinit.net/trh/pronostic.html. (Page consultée le 12 août 2002).

MUIR, B., LAMB, J., ANDERSON, T. et AE, K. (1983). Microcalcification and its relationship to cancer of the breast : Experience in a screening clinic. *Clinical Radiology*, 34(2), 193–200.

MURGO, S (2002). *Anatomie.* [En ligne]. http ://www.murgo.yucom.be/anatomie.htm. (Page consultée le 19 juin 2002).

NAGEL, R., NISHIKAWA, R., PAPAIOANNOU, J. et DOI, K. (1998). Analysis of methods for reducing false positives in the automated detection of clustered microcalcifications in mammograms. *Medical Physics*, 25(8), 1502–1506.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (2002). *Breast Case of The Month, Breast Anatomy.* [En ligne]. http ://mammary.nih.gov/reviews/development/human-breast001/. (Page consultée le 19 juin 2002).

NETSCH, T. et PEITGEN, H. (1999). Scale-space signatures for the detection of clustered microcalcifications in digital mammograms. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(9), 774–786.

NISHIKAWA, R., DOI, K., GIGER, M., SCHMIDT, R., VYBORNY, C., MONNIER-CHOLLEY, L., PAPAIOANNOU, J. et LU, P. (1995a). Computerized detection of clustered microcalcifications : Evaluation of performance on mammograms from multiple centers. *Radiographics*, 15(2), 443–452.

NISHIKAWA, R., GIGER, M., DOI, K., VYBORNY, C. et SCHMIDT, R. (1995b). Computer-aided detection of clustered microcalcifications on digital mammograms. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 33(2), 174–178.

NORTON, L. (1988). A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Research*, 48, 7067–7071.

OSBORNE, M. (1996). Hormonal Intervention in Breast Cancer. Past, Present and Future. *Annals of New York Academy of Sciences*, 784, 427–432.

PARKER, J., DANCE, D., DAVIES, D., YEOMAN, L., MICHELL, M. et HUMPHREYS, S. (1995). Classification of ductal carcinoma *in situ* by image analysis of calcifications from digital mammograms. *The British Journal of Radiology*, 68(806), 150–159.

PATRICK, E., MOSKOWITZ, M., MANSUKHANI, V. et GRUENSTEIN, E. (1991). Expert learning system network for diagnosis of breast calcifications. *Investigative Radiology*, 26(6), 534–539.

PLANNING FAMILIAL (2003). *Nouvelles du Planning.* [En ligne]. http ://home.pi.be/planning_familial/nouvde01.html. (Page consultée le 30 avril 2003).

PLEATMAN, MARK A (2002). *About Breast Cancer.* [En ligne]. http ://www.laparoscopy.com/pleatman/breast.htm. (Page consultée le 19 juin 2002).

PRESSMAN, P. (1996). Breast Cancer Surgery : A Century of Change. *Cancer Investigation*, 14(4), 412.

PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN (2002). *Problématique du cancer du sein.* [En ligne]. http ://www.rrsss04.gouv.qc.ca/pqdcs/prob.html. (Page consultée le 7 mai 2002).

QIAN, W., CLARKE, L., SONG, D. et CLARK, R. (1998). Digital mammography : Hybrid four-channel wavelet transform for microcalcifications segmentation. *Academic Radiology*, 5(5).

QIAN, W., KALLERGI, M., CLARKE, L., LI, H., VENUGOPAL, P., SONG, D. et CLARK, R. (1995). Tree structured wavelet transform segmentation of microcalcifications in digital mammograms. *Medical Physics*, 22(8), 1247–1254.

RFV-INSA (2003). *Morphologie Mathématique : Détail.* [En ligne]. http ://telesun.insa-lyon.fr/ telesun/Binaire/L01/detail.html. (Page consultée le 15 mail 2003).

ROBINSON, J. (1986). Treatment of Breast Cancer Through the Ages. *The American Journal of Surgery*, 151(3), 317–333.

ROLLAND, Y., J., B.-W., GESTIN, H., BRUNO, A., DUVAUFERRIER, R., MORCET, N., COLLOREC, R. et COATRIEUX, J. (1995). Analyse de texture en imagerie médicale. Revue de la littérature. *Annales de radiologie*, 38(6), 315–347.

ROÜESSÉ, J. (1998). Tumeurs malignes du sein. Épidémiologie, anatomie pathologique, dépistage, diagnostic, évolution, pronostic, traitement. *La Revue du Praticien*, 45, 781–788.

SCHMIDT, F., SORANTIN, E., SZEPESVàRI, C., GRAIF, E., BECKER, M., MAYER, H. et HARTWAGNER, K. (1999). An automatic method for the identification and interpre-

tation of clustered microcalcifications in mammograms. *Physics in Medicine and Biology*, 44(5), 1231–1243.

SERVICE VIE (2002). *Connaître ses seins pour mieux en prendre soin.* [En ligne]. http ://www.servicevie.com/02Sante/Sante_femmes/Femmes19112001/femmes19112001 .html. (Page consultée le 19 juin 2002).

SHAPIRO, S. (1971). Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA*, 215(11), 1777–1785.

SHAPIRO, S. (1977). Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer*, 39, 2772–2782.

SHAPIRO, S. (1982). Ten-to Fourteen year effect of screening on breast cancer mortality. *JNCI*, 69, 349–355.

SHAPIRO, S. (1985). Selection, follow-up, and analysis in the Health Insurance Plan study : A randomized trial with breast cancer screening. *National Cancer Inst. Monogr.*, 67, 65–74.

SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER (2003a). *Mortalité par type de cancer.* [En ligne]. http ://www.cancer.ca/ccs/internet/standard/0,2939,3649_371851__langId-fr,00.html. (Page consultée le 3 avril 2003).

SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER (2003b). *Nouveaux cas de cancer.* [En ligne]. http ://www.cancer.ca/ccs/internet/standard/0,2939,3649_317124__langId-fr,00.html. (Page consultée le 3 avril 2003).

SOCIÉTÉ CANADIENNE DU CANCER (2003c). *Statistiques sur le cancer du sein.* [En ligne]. http ://www.cancer.ca/ccs/internet/standard/0,2939,3172_14435__langId-fr,00.html. (Page consultée le 3 avril 2003).

SONGYANG, Y. et GUAN, L. (2000). A CAD system for the automatic detection of clustered microcalcifications in digitized mammogram films. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 19(2), 115–126.

SPICER, D., , PIKE, M., PIKE, A., RUDE, R. et RICHARDSON, J. (1993). Peut-on diminuer le risque de cancer du sein chez les femmes utilisant une contraception ? *Contraception*, 47, 427–444.

STEWARTARTITS (2002). *Breast Anatomy 2.* [En ligne]. http ://www.stewartartists.com/Pages/breastxsec.html. (Page consultée le 19 juin 2002).

SUNNYBROOK AND WOMEN'S COLLEGE HEALTH SCIENCE CENTRE (2002). *Tumeurs bénignes du sein.* [En ligne].

http ://www.femmesensante.ca/centres/cancer/breast/description/benign.html. (Page consultée le 10 juillet 2002).

THIELE, D., KIMME-SMITH, C., JOHNSON, T., MCCOMBS, M. et BASSETT, L. (1996). Using tissue texture surrounding calcification clusters to predict benign vs malignant outcomes. *Medical Physics*, 23(4), 549–555.

TRAVADE, A., ISNARD, A. et GIMBERGUES, H. (1994). *Imagerie de la pathologie mammaire*. Masson.

UNIVERSITY OF MARYLAND MEDICINE (2002). *Anatomy of the Breasts - Breast Cancer Health Guide*. [En ligne]. http ://www.umm.edu/breast/anatomy.htm. (Page consultée le 19 juin 2002).

UNIVERSITY OF SOUTH AUSTRALIA (2002). *BlackStarDoc*. [En ligne]. http ://www.medrad.city.unisa.edu.au/Breast/anatomy%202.html. (Page consultée le 19 juin 2002).

UZAN, S. et GAUDET, R. (1998). Cancers du sein. Épidémiologie, anatomie pathologique, dépistage, diagnostic, évolution, principe du traitement. *La Revue du Praticien*, 48, 787–796.

VELDKAMP, W. et KARSSEMEIJER, N. (1998). Accurate segmentation and contrast measurement of microcalcifications in mammograms : A phantom study. *Medical Physics*, 25(7), 1102–1110.

VELDKAMP, W., KARSSEMEIJER, N., OTTEN, J. et HENDRIKS, J. (2000). Automated classification of clustered microcalcifications into malignant and benign types. *Medical Physics*, 27(11), 2600–2608.

WANG, T. et KARAYIANNIS, N. (1998). Detection of microcalcifications in digital mammograms using wavelets. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(4), 498–509.

WEIDNER, N., SEMPLE, J. P., WELCH, W. R. et FOLKMAN, J. (1991). Tumor angiogenesis and metastasis - correlation in invasive breast carcinoma. *The New England Journal of Medecine*, 324(1).

WEST VIRGINIA UNIVERSITY (2002). *Women's Health - Breast Anatomy*. [En ligne]. http ://www.wvhealth.wvu.edu/clinical/womenshealth/brstillu.htm. (Page consultée le 19 juin 2002).

WOMEN'S INFORMATION NETWORK AGAINST BREAST CANCER (2002). *Know Your Body*. [En ligne]. http ://www.winabc.org/yourbody.html. (Page consultée le 19 juin 2002).

WOODS, K., DOSS, C., BOWYER, K., CLARKE, L. et CLARK, R. (1992). A neural network approach to microcalcification detection. *IEEE 1992 Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Orlando, Florida*, 1273–1275.

XU, X. (1987). The biological foundation of the gompertz model. *Int. J. Bio-Medical Computing*, 20, 35–39.

ZARCA, D (2002). *L'envahissement ganglionnaire des cancers du sein.* [En ligne]. http ://pro.gyneweb.fr/sources/congres/jta/99/seno/zarca.html. (Page consultée le 8 juillet 2002).

ZHANG, W., DOI, K., GIGER, M., NISHIKAWA, R. et SCHMIDT, R. (1996). An improved shift-invariant artificial neural network for computerized detection of clustered microcalcifications in digital mammograms. *Medical Physics*, 23(4), 595–601.

ZHANG, W., YOSHIDA, H., NISHIKAWA, R. et DOI, K. (1998). Optimally weighted wavelet transform based on supervised training for detection of microcalcifications in digital mammograms. *Medical Physics*, 25(6), 949–956.

ANNEXE I

PROCESSUS DE FORMATION DU CANCER

Le cancer est sans contredit l'une des maladies prédominantes du 20^{e} siècle et alors qu'au début du siècle, peu de gens survivaient à cette maladie, les pronostics de la fin des années 1990 et début 2000 s'avèrent toutefois beaucoup plus favorables et encourageants grâce aux détections de plus en plus précoce que la technologie permet de réaliser. Il n'en demeure pas moins qu'à ce jour, le cancer est la deuxième principale cause de décès chez l'homme après les maladies cardio-vasculaires et la principale cause de décès chez la femme[1].

Les nombreux travaux de recherche effectués au cours des derniers siècles ont progressivement contribué à la compréhension de cette maladie et compte pour beaucoup en ce qui concerne les progrès observés au niveau du diagnostic et des méthodes de traitement.

Mais qu'est-ce que le cancer au juste ? Comment cette maladie débute-t-elle et comment évolue-t-elle ? Ce chapitre introduit les principales étapes qui caractérisent l'évolution d'un cancer et aide à comprendre le modèle général de la cancérogenèse et de l'angiogenèse.

Le contenu de ce chapitre est inspiré de la lecture des cours de cancérologie générale et fondamentale du centre de lutte contre le cancer François Baclesse.
(Cours De Cancérologie Générale, 2002; Cours De Cancérologie Fondamentale, 2002).

[1]Source : Statistique Canada, Division des statistiques sur la santé.

I.1 Modèle général de la cancérogenèse

I.1.1 Définition du processus de formation du cancer

Le corps humain est composé de plusieurs milliards de cellules. Elles sont la base de toute l'organisation biologique et tous les processus vitaux dépendent d'elles. De multiples divisions cellulaires et différenciations permettent la constitution des divers organes aux fonctions variées mais bien définies. Continuellement, un certain nombre de cellules disparaissent et sont remplacées par des nouvelles.

Ainsi, les cellules normales ont trois évolutions possibles :

⇒ Division : La cellule se divise pour donner deux cellules filles identiques.
⇒ Différenciation : La cellule se divise et acquiert de nouvelles fonctions.
⇒ Mort : La cellule meurt par apoptose*.

*L'apoptose est un processus physiologique qui conduit une cellule à sa mort naturelle.

Alors que la cellule est la base de la vie, nous verrons plus loin que tout déséquilibre homéostatique cellulaire est à l'origine des nombreuses maladies dont l'être humain peut souffrir, en particulier le cancer.

I.1.1.1 Le cycle cellulaire

La croissance et la reproduction cellulaire sont régies par un processus appelé le cycle cellulaire. Ce cycle est constitué de 4 phases :

- Phase G_1 : Croissance métabolique.
- Phase S : Croissance et réplication de l'ADN.
- Phase G_2 : Croissance et fin de la préparation à la division.
- Phase M : Mitose / Division cellulaire.

On dira qu'une cellule est en phase G_0 lorsque cette dernière est à l'état de repos.

Entre ces différentes phases se situent des points de contrôle qui ont pour but de vérifier l'intégrité de la transmission de l'ADN de la cellule mère vers les cellules filles.

Les principaux points de contrôle sont :

Tableau I.1 Points de contrôle du cycle cellulaire.

Contrôle entre la phase G_1 et S	**Contrôle entre la phase G_2 et M**
⇒ Autorise ou non la poursuite de la duplication de l'ADN	⇒ Autorise ou non la division cellulaire

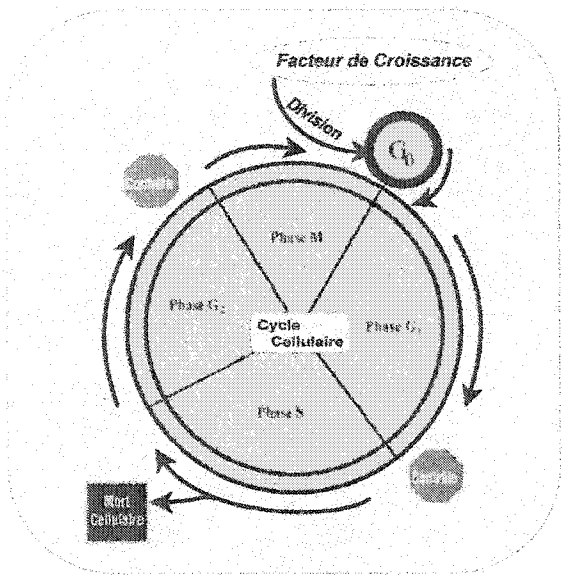


Figure I.1 Le cycle cellulaire.

La figure qui suit montre le contrôle du cycle cellulaire. Initialement, sous l'influence d'un facteur de croissance, la cellule reçoit le signal de se diviser. La cellule sort de son état de repos et progresse dans le cycle. Le premier point de contrôle ne laisse se diviser que l'ADN normal ; il veille à ce que l'ADN se réplique exactement afin que les cellules filles reçoivent une copie intégrale des chromosomes et des gènes. Dans l'éventualité où la réplication de l'ADN s'avère anormale, les systèmes naturels de réparation de l'ADN - Système SOS - s'activent. Lorsqu'ils sont activés, ces systèmes détectent et retranchent les séquences anormales d'ADN et enclenchent la synthèse de portions d'ADN normales. En cas d'anomalie non réparable de l'ADN, la cellule évolue vers la mort par apoptose.

Le deuxième point de contrôle autorise la division cellulaire, la mitose s'accomplit, les cellules filles se séparent et retourne à un état de repos sauf si un stimulus entretient le processus de division.

Cependant, il peut arriver que le mécanisme SOS soit défectueux (1er point de contrôle) ou que la cellule se divise avant la réparation de l'ADN (2^e point de contrôle). La portion d'ADN anormale est alors copiée et les cellules filles héritent des gènes mutants.

Les mutations qui se produisent sont souvent la résultante d'une exposition à des agents cancérigènes qui peuvent être de nature diverse :

- Physique : Radiations ionisantes (rayons X, rayons Gamma, U.V, ...)
- Chimique : Substances cancérigènes (goudron, ...)
- Virale : VIH

Une mutation entraînera un cancer uniquement si elle se produit à un endroit précis d'un gène particulier. Dans le meilleur des cas, la mutation handicapera ou tuera la cellule alors qu'au pire, c'est le premier pas vers le cancer qui s'amorce.

I.1.1.2 Les étapes de la genèse d'un cancer

L'apparition d'un cancer n'est pas attribuable à un phénomène unique mais se présente plutôt comme la résultante d'une succession d'étapes.

Pour que le processus de cancérisation s'installe, on doit retrouver ces trois principales étapes :

Tableau I.2 Les trois étapes de la genèse d'un cancer.

Étapes de la genèse d'un cancer	
Initiation	Lésion rapide et irréversible de l'ADN après exposition à un agent cancérigène (physique, chimique ou viral) et qui sera transmise aux cellules filles.
Promotion	Exposition prolongée, répétée ou continue à un agent cancérigène qui entretient et stabilise la lésion initiée.
Progression	Acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, de l'indépendance de croissance, de la perte de différenciation et finalement, de l'invasion locale et métastatique.

Le cancer correspond donc à la multiplication anarchique de certaines cellules de l'organisme qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication (déséquilibre homéostatique de la division cellulaire). Ces cellules sont capables d'envahir le tissu normal avoisinant, en le détruisant, puis de migrer à distance pour former des métastases.

L'initiation et la promotion sont des phénomènes qui se déroulent à l'échelle cellulaire et dont l'on ne peut vraiment observer. Cependant, l'étape de la progression, soit la croissance de la tumeur, permet l'identification de deux phases distinctes :

⇒ Phase avasculaire (Croissance de la tumeur primaire)
⇒ Phase vasculaire (Croissance de la tumeur par angiogenèse)

I.1.1.2.1 Phase avasculaire

Pendant la phase avasculaire, la tumeur élimine ses déchets et puise son oxygène et ses nutriments par simple processus de diffusion. À cause de cela, la tumeur ne peut croître qu'au-delà de quelques millimètres de diamètre, soit de 1 à 3 mm. Une fois le volume maximal atteint, la tumeur cesse de se développer jusqu'à ce que le processus angiogénique soit induit.

À cette phase-ci, les tumeurs sont nommées *in situ*[2].

[2] *in situ* = Vient du latin signifiant «Dans son propre lieu»

I.1.1.2.2 Phase vasculaire

Pendant la phase vasculaire, la tumeur se relie au réseau capillaire avoisinant ; résultat du phénomène d'angiogenèse enclenché durant la phase avasculaire. Une fois reliée au réseau sanguin, la tumeur élimine ses déchets et puise son oxygène de manière beaucoup plus efficace, soit par un processus de perfusion. L'apport de nutriments, maintenant rendu illimité, permet donc à la tumeur de croître plus rapidement et ce, quasiment sans limite.

Il est à noter que l'invasion tumorale constitue la caractéristique majeure des cancers dits agressifs (tumeurs infiltrantes) et c'est ce qui les distingue des tumeurs cancéreuses dites *in situ* qui elles restent localisées et n'envahissent pas le tissu avoisinant.

La figure qui suit illustre bien chacune des phases de la croissance d'une tumeur.

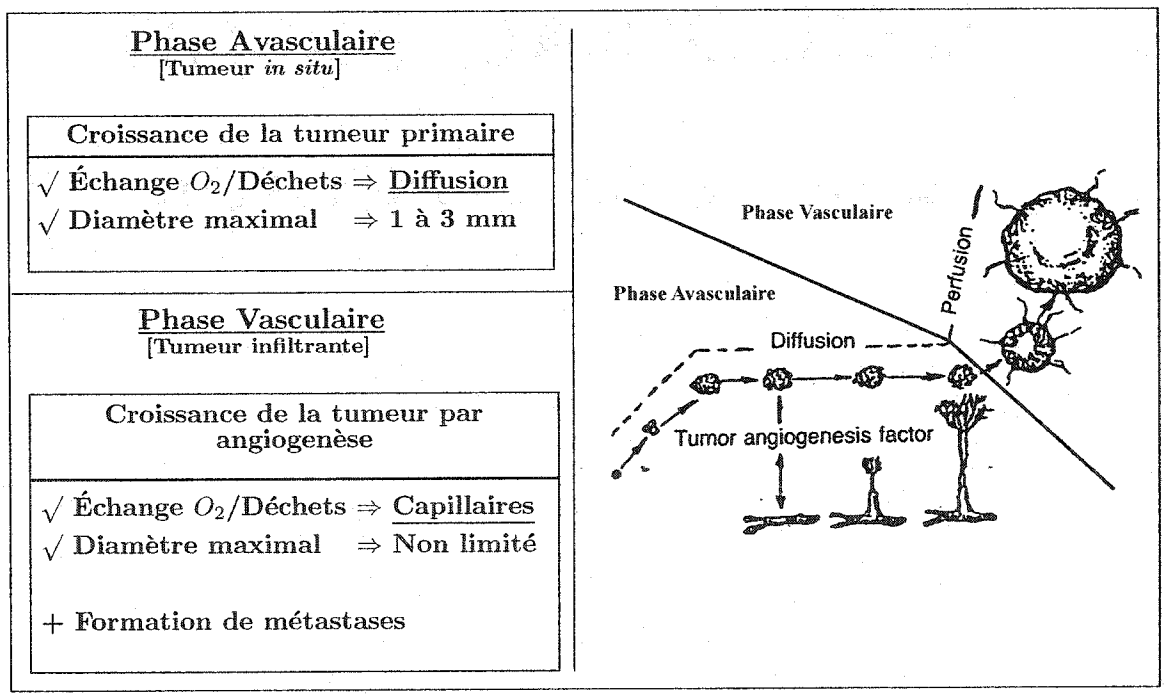


Figure I.2 Les phases de croissance d'une tumeur.

I.2 Modèle général de l'angiogenèse

I.2.1 Définition du processus angiogénique

Comme nous venons de le voir, pour qu'une tumeur puisse survivre, elle doit être capable de susciter la création de nouveaux vaisseaux sanguins, lui permettant ainsi d'obtenir ses nutriments et d'éliminer ses déchets autrement que par le processus limité de diffusion.

L'angiogenèse est un processus par lequel de nouveaux capillaires se forment à partir de vaisseaux sanguins déjà existants.

Aussitôt la tumeur vascularisée, celle-ci croît plus rapidement (voire de façon exponentielle), envahit le tissu et permet la formation de métastases qui iront se loger ailleurs dans le corps via la circulation sanguine.

I.2.1.1 Facteur angiogénique [TAF]

L'angiogenèse est rendue possible lorsque les cellules tumorales diffusent une substance chimique : le *Tumor Angiogenesis Factor* (TAF). Cette substance possède la capacité de stimuler les vaisseaux sanguins situés à proximité dans le but de faire croître de nouveaux capillaires en direction de la tumeur. Une fois ces capillaires connectés à la tumeur, l'échange des nutriments ainsi que des déchets s'effectue alors de façon plus efficace et accrue (Chaplain et Stuart, 1993).

I.2.1.2 Les étapes de l'angiogenèse

Pour l'ensemble du processus d'angiogenèse, le schéma général est le suivant (Folkman, 1976; Liotta, 1992; Weidner *et al.*, 1991) :

Tableau I.3 Le processus de l'angiogenèse.

Processus d'angiogenèse
⇒ Activation des cellules endothéliales par le TAF conduisant à la dégradation de la membrane basale des vaisseaux sanguins avoisinants.
⇒ Migration des cellules endothéliales vers la tumeur.
⇒ Prolifération des cellules endothéliales.

Au contact d'une source de TAF induite par la tumeur, plusieurs cellules endothéliales, présentes sur le pourtour des vaisseaux sanguins avoisinants, se différencient en une structure de type capillaire et migrent vers la tumeur en vue de former un réseau vasculaire. Après un certain laps de temps, les cellules endothéliales entrent dans un processus de prolifération permettant aux capillaires déjà formés de croître et de rejoindre la tumeur. C'est donc ainsi que le réseau capillaire se forme et englobe la tumeur.

En éliminant le processus d'angiogenèse qui assure la croissance des tumeurs, le volume de ces dernières resteraient limité évitant ainsi la formation de métastases car déjà au delà de 5 mm, une tumeur envoie jusqu'à 10 000 cellules cancéreuses par jour partout dans le corps via la circulation sanguine (De Brux, 1979). C'est donc pourquoi plusieurs groupes de chercheurs travaillent à l'élaboration de médicaments bloqueurs d'angiogenèse qui inhiberaient la formation de nouveaux vaisseaux sanguins empêchant ainsi la connexion directe de la tumeur au réseau sanguin.

Dans ces conditions, on ne donnerait donc pas la chance au cancer de se propager et porter atteinte à d'autres organes vitaux nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme.

I.3 Modèle de croissance d'une tumeur

Il est connu que la dimension de la tumeur constitue un facteur important pour l'énoncé d'un pronostic. De ce fait, divers modèles tentent de reproduire les caractéristiques permettant de décrire la croissance tumorale, à savoir leur pouvoir de multiplication. Ces modèles sont produits dans le but de pouvoir développer des guides thérapeutiques et tester des stratégies de chimiothérapie.

La croissance tumorale se calcule en mesurant l'évolution du volume de la tumeur par rapport au temps. On utilisera l'expression «temps de doublement» pour faire référence au temps que prend une tumeur pour doubler son volume.

Un des premiers modèles proposés reposait sur une hypothèse de croissance purement exponentielle. Le temps de doublement de la tumeur était alors constant.

Au cours des années passées, on a toutefois pu démontrer que le modèle de croissance exponentielle n'est pas tout à fait représentatif des données cliniques obtenues de diverses études. Ces études tendent en effet à montrer que la croissance d'une tumeur tend à stagner rendu à un certain volume (probablement dû au manque de nutriments fournis par les tissus avoisinants).

En 1825, Benjamin Gompertz décrit un modèle de croissance où le temps de doublement n'est pas constant, mais diminue au fur et à mesure que la taille de la tumeur augmente (Brunton et Wheldon, 1980; Norton, 1988; Xu, 1987). Cela signifie que le temps de doublement d'un cancer dans la phase pré-clinique est très court alors qu'il tend vers l'infini quand la tumeur dépasse un certain volume.

Bien que ce modèle soit quelquefois remis en question, il demeure un des modèles les plus représentatifs de la croissance d'une tumeur humaine. Il est d'autre part encore un des modèles les plus cités dans la littérature.

Le temps de doublement pour les tumeurs humaines varie entre 1 et 3 mois. Il faut environ 30 doublements avant que la tumeur ne puisse être détectée - soit une tumeur d'environ 1 cm de diamètre composée de 10^9 cellules. Il est donc possible pour une tumeur de croître pendant 8 ans avant qu'elle ne soit perceptible. Il apparaît toutefois que le temps de doublement serait plus court chez une femme de moins de 30 ans mais plus long chez une femme de 60 ans et plus (De Brux, 1979).

Ceci est un modèle général, car sans pouvoir répondre pourquoi, certaines personnes seront touchées par un cancer dont l'évolution est très lente (cancer en général mieux différencié) alors que d'autres, moins chanceuses, devront se battre contre un cancer virulent dont la progression se fait très rapidement (cancer mal différencié).

Face à ses faits, on peut donc dire qu'on en connaît beaucoup plus qu'avant sur cette maladie qu'est le cancer mais malheureusement encore aujourd'hui, beaucoup de questions restent sans réponses.

ANNEXE II

L'ANATOMIE DU SEIN

Tout au long d'une vie, le corps humain est appelé à subir toutes sortes de transformations. Il en est particulièrement ainsi pour le sein de la femme. La connaissance de l'anatomie ainsi que de la fonctionnalité du sein s'avère alors très utile pour comprendre tous les mystérieux changements qui s'y produisent.

II.1 Le sein

Le sein[1] est une glande exocrine dont la principale fonction se résume à produire le lait maternel. Il repose sur un muscle du thorax – le grand pectoral – généralement entre la 2^{e} et la 7^{e} côte et ce, de chaque côté du sternum. Le soutien provient principalement de la peau mais aussi des bandes de tissus fibreux nommés ligaments de Cooper, lesquels procurent surtout la forme et la position du sein (BreastNotes.com, 2002c; Pleatman, 2002; de Fays et De Rijck, 2002; Altruis Biomedical Network, 2002).

II.1.1 Structures internes du sein

L'intérieur du sein est composé d'une masse de tissu glandulaire de coloration blanc bleuâtre, de tissu adipeux et de tissu fibreux (Guillaume, 2002). On y retrouve également le réseau vasculaire et lymphatique lesquels seront décrits plus loin dans ce chapitre.

[1] sein = Vient du mot latin «sinus» signifiant «pli»

La glande mammaire est composée de 8 à 20 lobes disposés en grappe et séparés par des cloisons de tissu conjonctif. Chaque lobe est une glande indépendante possédant son propre canal galactophore. Le tout est entouré d'une couche de tissu adipeux ; c'est ce qui donne la souplesse au sein (Imaginis, 2002; Guillaume, 2002).

Chacun des lobes regroupe entre 20 et 100 lobules d'une dimension approximative de 2 mm. Les unités terminales ductulo-lobulaires de chacun des lobules se terminent par un groupe d'alvéoles dont le nombre varie entre 10 et 100. Les alvéoles sont aussi appelées « acini ». Les acini sont formés de cellules sécrétrices responsables de la production du lait.

Les lobes, lobules et acini sont tous reliés par des canaux galactophores dont le diamètre excède rarement 1 mm. Ce sont eux qui reçoivent le lait produit par les acini et le conduisent jusqu'à la sortie du mamelon. Les plus petites ramifications connectées aux acini – les canalicules intra-lobulaires – se jettent dans les canalicules extra-lobulaires pour ensuite former le canal galactophore qui draine le lobe.

Juste avant de rejoindre la sortie du mamelon, chacun des canaux galactophores s'élargit pour former une sorte d'ampoule : le sinus lactifère. L'ensemble des sinus forme une sorte de réservoir de lait nécessaire lors de la période de l'allaitement. Chaque canal débouche finalement par son propre pore du mamelon (BreastNotes.com, 2002d; Gordenne, 1995).

Les figures qui suivent montrent en détail la région interne du sein, l'agrandissement d'un lobe ainsi qu'une vue microscopique de ce dernier.

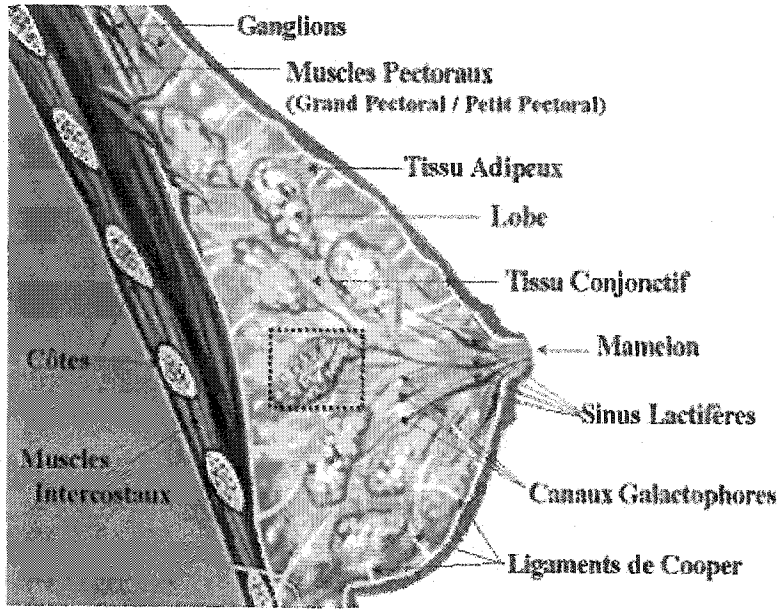


Figure II.1 Anatomie interne du sein (Stewart Artists, 2002).

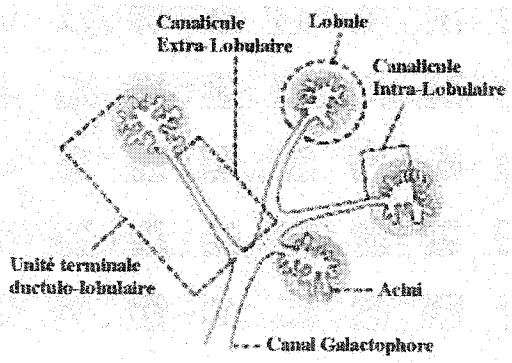


Figure II.2 Anatomie interne d'un lobe (University Of South Australia, 2002).

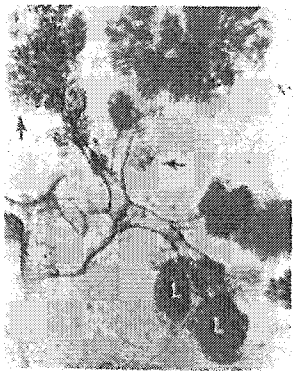


Figure II.3 Vue microscopique d'un lobe.
(L = Lobule, ↑ =Acini) (Gordenne, 1995).

La paroi des acini et des canaux galactophores est constituée d'une couche de cellules épithéliales qui repose sur des cellules myoépithéliales à activité contractile nécessaire pour la propulsion du lait. L'ensemble est disposé sur une membrane basale (Murgo, 2002; Kopans, 1997).

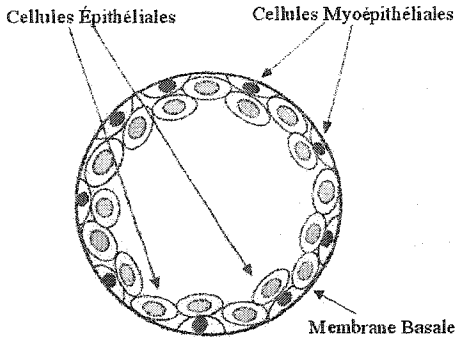


Figure II.4 Paroi des tissus glandulaires (Kopans, 1997).

La plupart des cancers, autant que les anomalies bénignes, se forment dans l'unité terminale ductulo-lobulaire, souvent le long du canalicule intra-lobulaire. Il est à noter que seules les cellules épithéliales sont mises en causes lors des pathologies de cancer (Medisite.fr, 2002a; Kopans, 1997).

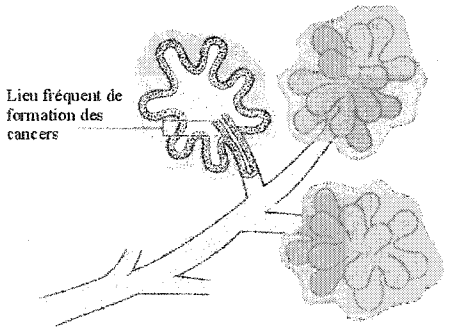


Figure II.5 Lieu de formation des cancers (Kopans, 1997).

Deux termes fréquemment utilisés pour décrire les tissus qui composent le sein sont : le parenchyme et le stroma.

Le parenchyme est le terme utilisé pour définir tous les tissus qui sont impliqués dans la production et le transport du lait alors que le stroma fait référence aux tissus qui jouent le rôle de remplissage et de soutien. Le parenchyme, aussi nommé tissu glandulaire, compose le 2/3 du sein alors que le stroma compte pour 1/3 (Medisite.fr, 2002a; BreastNotes.com, 2002c,d).

L'espace occupé par le tissu glandulaire est somme toute assez constant d'une femme à l'autre ; la variabilité du volume du sein dépend surtout du tissu adipeux présent en plus ou moins grande quantité. Par conséquent, les petits seins possèdent la même capacité de production de lait que les gros seins (BreastNotes.com, 2002d; Action Allaitement, 2002).

La section du sein se divise en quatre quadrants auxquels s'ajoute la région centrale aréolaire :

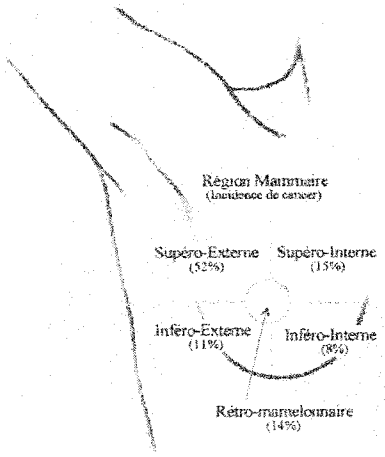


Figure II.6 Les quatre quadrants du sein.
(Centre de Médecine et Chirurgie Esthétique, 2002).

Une grande proportion du tissu glandulaire est située dans le quadrant supéro-externe et dans la région rétro-mamelonnaire contrairement à la région inféro-interne où l'on en retrouve le moins. Ceci se reflète d'ailleurs dans l'incidence des pathologies retrouvées dans chacune de ces régions (National Institutes Of Health, 2002; BreastDoctor.com, 2002a; Kopans, 1997).

II.1.2 Structures externes du sein

La surface externe du sein se compose de trois structures : la peau, l'aréole et le mamelon.

L'aréole est une région circulaire pigmentée qui entoure le mamelon. Les petits structures situées sur l'aréole et ressemblant à de la chair de poule correspondent aux tubercules de Morgagni par lesquelles débouchent les glandes sébacées de Montgomery. Ces glandes sécrètent un liquide cireux nécessaire à la lubrification, à l'hydratation ainsi qu'à la protection de l'aréole et du mamelon. L'aréole contient également l'emplacement de follicules pileux (Lake Michigan College, 2002; BreastNotes.com, 2002b,d).

Le mamelon est une saillie de tissu fibroélastique ferme, souple et mobile situé au milieu de l'aréole. Il contient de 8 à 20 petites ouvertures connectées aux canaux galactophores par où le lait est excrété.

Il est à noter qu'on ne retrouve aucun muscle dans le sein excepté les fibres musculaires lisses, présentes dans l'aréole et qui permettent l'érection du mamelon. On retrouve également d'autres cellules musculaires qui entourent les acini et les canaux galactophores et qui permettent d'acheminer le lait vers le mamelon (University Of Maryland Medicine, 2002; Altruis Biomedical Network, 2002; BreastNotes.com, 2002d; West Virginia University, 2002; BreastDoctor.com, 2002a).

II.2 Le développement

Le développement du sein commence à la puberté sous l'influence de l'œstrogène suivi par la production de progestérone. Ces deux hormones ont un rôle bien précis lors du développement : l'œstrogène est responsable de la croissance du tissu glandulaire alors que la progestérone stimule le développement des cellules productrices de lait (dotPharmacy, 2002).

Le processus prend entre 3 et 4 ans et se termine vers l'âge de 16 ans. Mais ce n'est qu'au terme d'une première grossesse que la glande mammaire atteint vraiment sa pleine maturation. Cette pleine maturation offre d'ailleurs une protection naturelle contre le cancer (National Institutes Of Health, 2002; Service Vie, 2002).

Durant la période où la femme est féconde, le sein est appelé à subir de perpétuels changements qui sont régis par le cycle menstruel. Pendant la première moitié du cycle, la sécrétion de l'oestrogène par les ovaires entraîne la croissance des canaux galactophores, alors que pendant la seconde moitié du cycle, la sécrétion de la progestérone stimule une croissance au niveau des acini. Des milliers de cellules productrices de lait qui composent les acini prolifèrent et grossissent ; entraînant par le fait même une augmentation du volume mammaire qui peut varier de 15 à 20 %. Les seins, plus engorgés, deviennent alors sensibles et douloureux. Dès le début des menstruations, la production d'hormones s'interrompt permettant ainsi au tissu glandulaire de reprendre son volume initial (Altruis Biomedical Network, 2002; Florestal, 2001).

Avec la ménopause, la production d'œstrogène diminue et entraîne une atrophie au niveau du tissu glandulaire au profit du tissu adipeux qui le remplace. Le sein perd alors de sa densité et de son tonus (BreastNotes.com, 2002c; Medisite.fr, 2002a; Service Vie, 2002).

Plus un sein contient du tissu glandulaire, plus l'on dit qu'il est dense, or il serait facile de conclure que la densité du sein varie avec l'âge de la femme, cependant, la pratique montre qu'il existe bel et bien des seins adipeux chez la jeune femme et des seins denses chez la femme âgée (Service Vie, 2002). Ceci vient du fait que le stroma mammaire contribue également à la densité du sein. Ainsi, une femme plus âgée dont la glande mammaire est réduite mais dont le stroma mammaire est encore très fibreux contribuera à produire une mammographie qui démontre beaucoup de densité.

II.3 Les vaisseaux et ganglions lymphatiques

Le sein contient des vaisseaux lymphatiques qui conduisent la lymphe vers les ganglions lymphatiques. Situés sous la surface de la peau, les vaisseaux lymphatiques se comparent à la structure des vaisseaux sanguins. Aucune autre partie du corps humain ne regroupe autant de vaisseaux lymphatiques que le sein (BreastNotes.com, 2002a).

La lymphe est un liquide qui transporte et distribue les globules blancs nécessaires à l'organisme pour contrer les infections. De plus, elle recueille les débris cellulaires lesquels sont drainés dans les vaisseaux lymphatiques jusqu'aux ganglions (Women's Information, 2002).

Les ganglions lymphatiques fonctionnent comme des filtres empêchant les intrus tels que les bactéries et les cellules cancéreuses de se répandre ailleurs dans le corps (BreastDoctor.com, 2002b; Women's Information, 2002). On peut répertorier des ganglions lymphatiques dont la taille varie de la tête d'une épingle jusqu'à la grosseur d'un haricot (BreastNotes.com, 2002a).

Il existe deux types de lymphatiques pour le sein (de Fays et De Rijck, 2002; Guillaume, 2002; Travade *et al.*, 1994; Zarca, 2002) :

Lymphatiques cutanés : Draine la lymphe de la peau mammaire et les graisses sous-cutanées. Ils forment un réseau dense au niveau du mamelon et de l'aréole.

Lymphatiques de la glande : Draine la lymphe de la glande vers les trois groupes de ganglions lymphatiques suivants :

1. **Chaîne mammaire interne**
2. **Groupe sus-claviculaire**
3. **Groupe axillaire :** Draine 75 % à 95 % du flux lymphatique du sein. Ce groupe est constitué de 12 à 30 nœuds répartis en 5 groupes :
   a. **Groupe sous-claviculaire :** Il est la voie de passage vers la région sus-claviculaire.

b. Groupe central : Constitué de 2 à 6 ganglions, il reçoit les vaisseaux des groupes mammaire externe, huméral et scapulaire inférieur.

c. Groupe huméral : Constitué de 1 à 6 ganglions, il reçoit les lymphatiques de tout le membre supérieur. Peu impliqué dans les cas de cancer.

d. Groupe scapulaire inférieur : Constitué de 1 à 5 ganglions, il reçoit surtout les lymphatiques de la partie postérieure du torse.

e. Groupe mammaire externe : Constitué de 5 à 10 ganglions en moyenne et draine l'ensemble du sein, constituant la principale voie lymphatique des 2/3 externes.

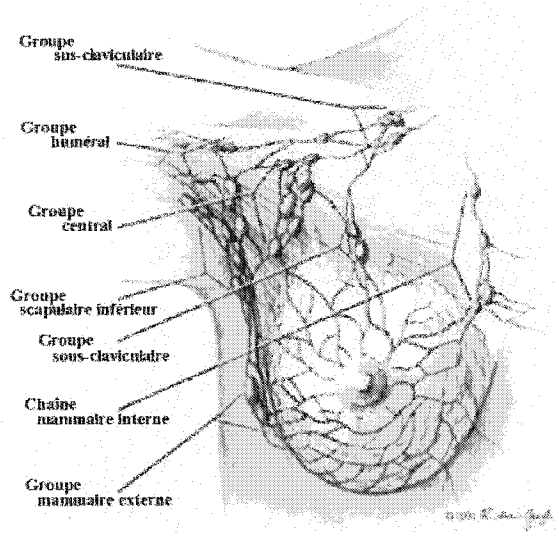


Figure II.7 Réseaux lymphatiques du sein.

La présence de cellules cancéreuses dans un ganglion est une indication que le cancer s'est répandu. Pour vérifier l'étendue d'un cancer, le chirurgien procède à une analyse du ganglion sentinelle qui correspond au premier ganglion où drainent les lymphatiques de la glande à proximité de la tumeur. Ce ganglion est généralement le premier ganglion de la chaîne axillaire, mais peut aussi bien être le premier ganglion de la chaîne mammaire interne. L'absence de cellules cancéreuses dans le ganglion sentinelle laisse supposer que les ganglions situés plus haut dans la chaîne ne sont pas atteints.

Jusqu'à ce jour, les résultats des études confirment cette hypothèse et la technique du ganglion sentinelle pourrait devenir un standard de traitement. Ceci permettrait alors de limiter l'intervention chirurgicale puisque autrement une dissection plus étendue des ganglions s'avèrerait nécessaire (Imaginis, 2002; BreastDoctor.com, 2002b).

II.4 La vascularisation

La vascularisation du sein provient de 3 sources (de Fays et De Rijck, 2002; Guillaume, 2002; University Of South Australia, 2002) :

1. Artères thoraciques internes (branches des artères subclavière)
2. Artères intercostales postérieures
3. Collatérales de l'artère axillaire :
   - Artère thoracique suprême
   - Branches thoraciques de l'artère thoraco-acromiale
   - Artère subscapulaire
   - Artère thoracique externe

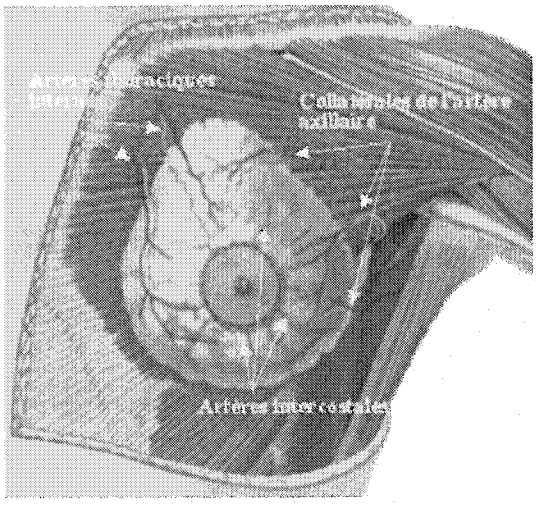


Figure II.8 Réseau artériel et veineux du sein (Harris *et al.*, 1996).

Le retour veineux, quant à lui, est accompli par les veines superficielles et plus profondes parallèles à la course des artères (University Of South Australia, 2002; Murgo, 2002).

ANNEXE III

LES MALADIES DU SEIN

Une femme sur neuf sera atteinte d'un cancer du sein.
Les autres auront peur que ça leur arrive.
(Sylvie Desrosiers, Le jeu de l'oie)

III.1 Épidémiologie

Au cours de sa vie, 1 femme sur 9 devra faire face à un cancer du sein et 1 sur 27 succombera à cette maladie (Société Canadienne Du Cancer, 2003c).

Le cancer du sein est le type de cancer qui est le plus souvent diagnostiqué chez la femme. En 2002, au Québec, le nombre estimé de femmes chez qui l'on a découvert un cancer du sein est de 5200, ce qui représente près de 30 % de tous les cas de cancer. Par ailleurs, on estime à 1450, le nombre de femmes qui en sont décédées. Seul le cancer du poumon devance cette statistique avec un nombre estimé de quelques 2200 décès (Société Canadienne Du Cancer, 2003b,a).

Le cancer du sein chez l'homme compte pour 1 % des cancers mammaires (Travade *et al.*, 1994).

Comme on peut le voir sur les deux graphiques qui suivent, le taux d'incidence du cancer du sein chez la femme n'a cessé d'augmenter depuis les dernières années alors que l'on constate une légère diminution au niveau du taux de mortalité. Ces résultats nous laissent supposer l'efficacité des programmes de dépistage précoce du cancer combiné à l'amélioration des méthodes de traitement.

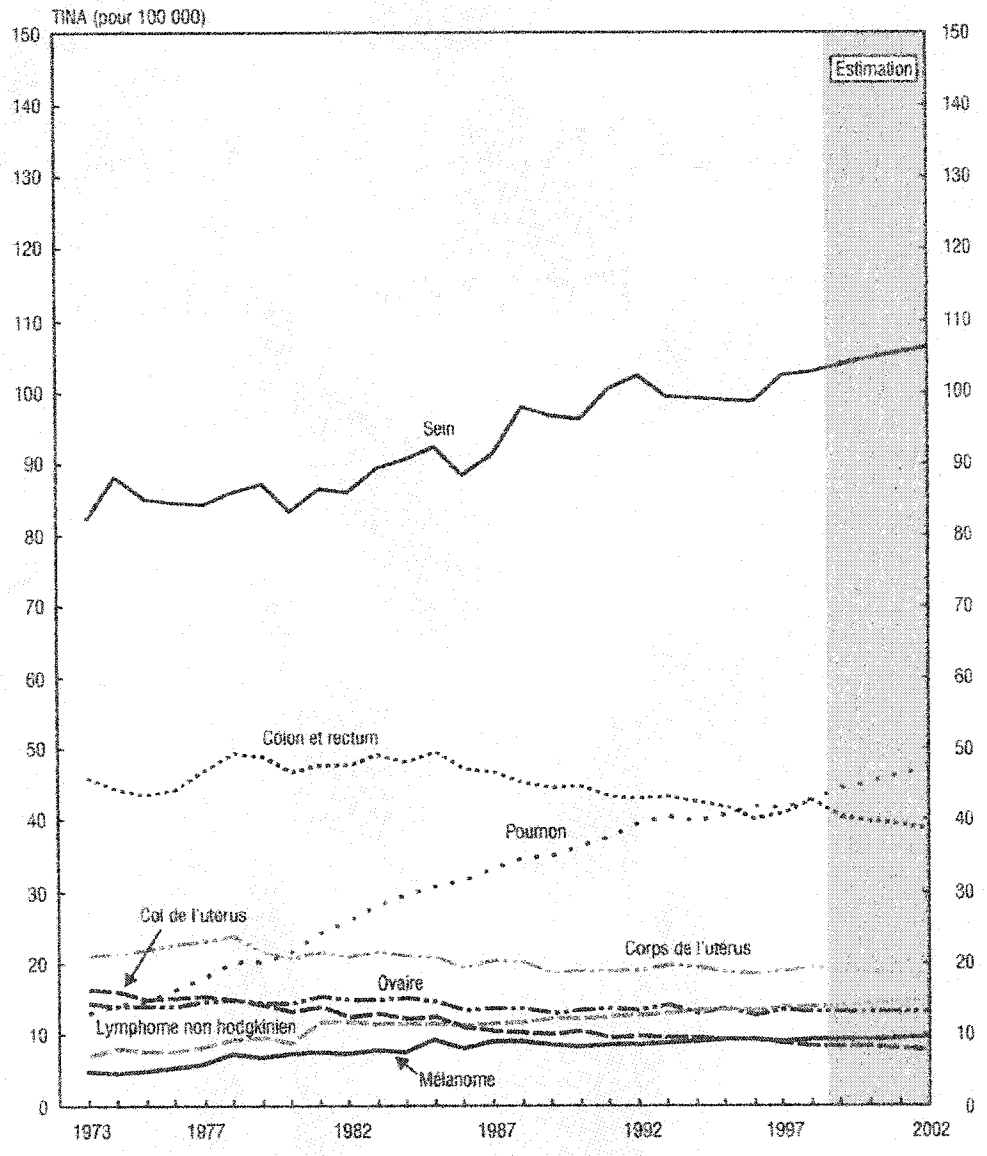


Figure III.1 Incidence du cancer du sein (Institut National du Cancer du Canada, 2003)

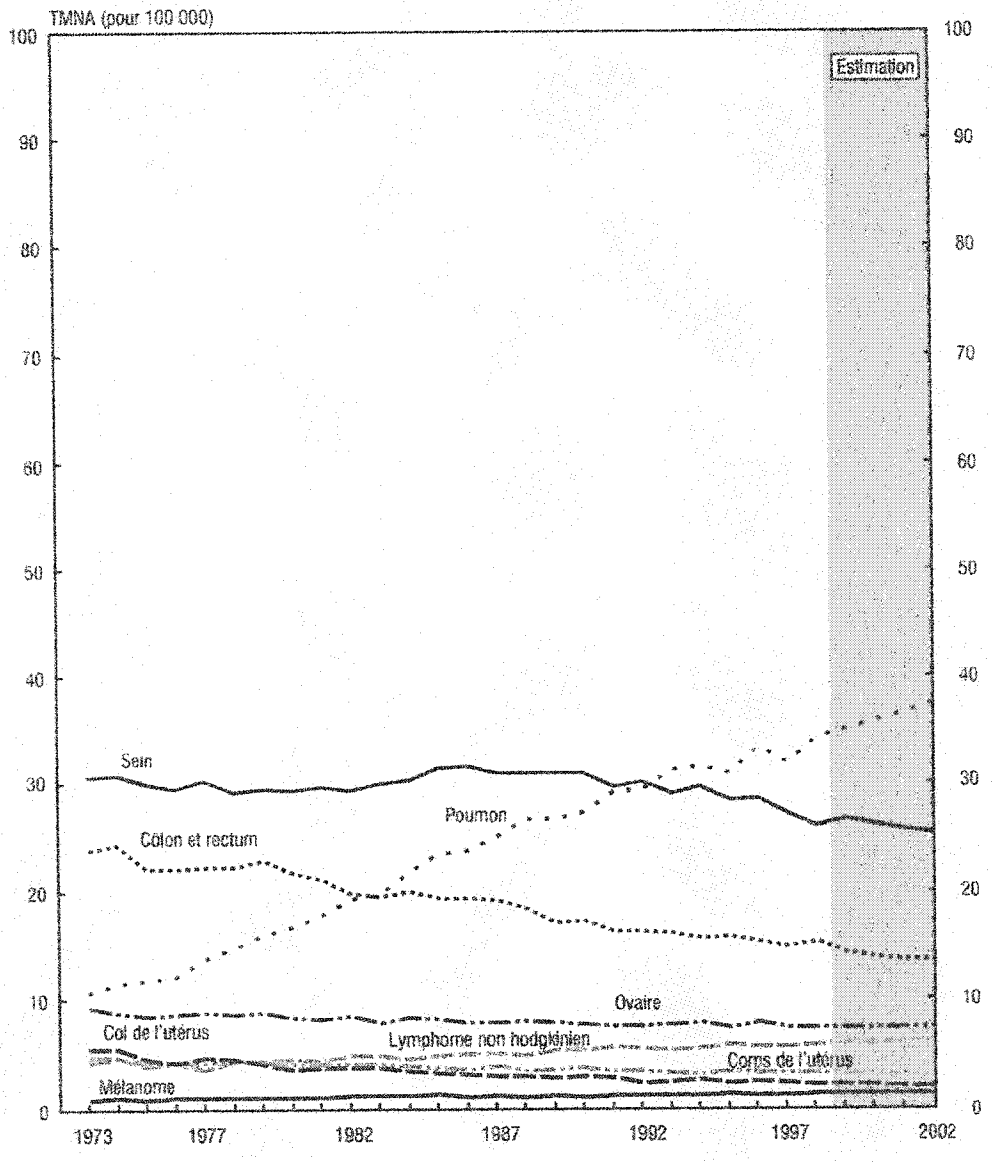


Figure III.2 Mortalité due au cancer du sein (Institut National du Cancer du Canada, 2003)

III.2 Facteurs de risque

La cause du cancer du sein étant à ce jour encore inconnue, il n'existe donc encore aucun moyen de le prévenir. Diverses études ont toutefois démontré plusieurs facteurs de risque qui peuvent accroître les risques de présenter un jour ou l'autre un cancer du sein (Castro et Gombergh, 1989; Lortholary, 2002; Travade *et al.*, 1994; Uzan et Gaudet, 1998). Il faut toutefois demeurer très critique face à cela puisque, excluant l'âge, 70 % des femmes atteintes d'un cancer du sein ne présentent aucun de ces facteurs de risque (Travade *et al.*, 1994). Un consensus semble toutefois se définir pour dire que les deux principaux facteurs de risque sont l'âge et l'hérédité (Programme Québécois De Dépistage Du Cancer Du Sein, 2002).

La liste qui suit présente les facteurs de risque par ordre d'importance :

1. **Âge**

   Il y a augmentation constante du risque à partir de 35 ans. Au-delà de 75 % des femmes atteintes d'un cancer du sein ont plus de 50 ans au moment du diagnostic.

2. **Hérédité**

   - **Antécédents familiaux**

     Le risque de présenter un cancer du sein est 4 à 5 fois plus élevé que la population générale si la mère ou la sœur a déjà été atteinte.

   - **Facteurs génétiques**

     Deux principaux gènes sont à ce jour identifiés pour le cancer du sein : le BRCA1 et le BRCA2. Ils sont responsables de 5 à 10 % de l'ensemble des cas de cancer du sein. Près de 1 % des femmes sont porteuses de ces gènes ce qui augmente leur risque de contracter un cancer du sein de 50 à 86 %.

3. **Antécédent de pathologie mammaire**

   Une femme ayant eu un premier cancer du sein possède 3 à 5 fois plus de risques de développer un cancer dans l'autre sein.

4. **Facteur lié à la reproduction**

- **Puberté précoce** : Risque augmenté si avant l'âge de 13 ans.
- **Ménopause tardive** : Risque augmenté si après l'âge de 55 ans.
- **Ovariectomie** : Procure un rôle protecteur attribuable à l'arrêt de production d'oestrogène.
- **Nulliparité** : Risque augmenté pour une femme n'ayant eu aucun enfant.
- **Nombre d'enfants** : Semble avoir peu d'effet.
- **Allaitement** : Le risque semble diminuer seulement si l'allaitement s'effectue sur une période prolongée.
- **Âge tardif de la 1ère grossesse** : Risque augmenté si la première grossesse menée à terme survient après l'âge de 30 ans, voire même 25 ans.

Il existe une différence notable à ce niveau entre les femmes d'aujourd'hui et celles d'il y a 200 ans. Si on remonte à cette époque, les femmes de cette génération donnaient naissance à plusieurs enfants, parfois de manière consécutive, ce qui avait pour conséquence qu'elles étaient en période d'allaitement quasi continue. Ces femmes pouvaient donc avoir seulement 30 à 50 cycles menstruels au cours de leur vie. Aujourd'hui, avec une puberté plus précoce, une ménopause plus tardive et le nombre de grossesses réduit, une femme peut facilement vivre jusqu'à 450 cycles menstruels (Spicer *et al.*, 1993; Planning Familial, 2003).

Or, nous avons vu précédemment que le processus de cancérisation est associé à des mutations génétiques lesquelles sont d'autant plus probables de se produire que le nombre de divisions cellulaires est élevé.

Sachant qu'un nombre important de divisions cellulaires s'effectue à l'intérieur d'un sein lors d'un seul cycle menstruel, on peut donc en déduire que plus une femme aura de cycles menstruels au cours de sa vie, plus grands seront les risques de mutations génétiques et de formation de tumeurs cancéreuses.

5. **Facteur staturo-pondéral et nutritionnel**
   - **Obésité** : N'est pas un facteur de risque important.
   - **Nutrition** : Les études présentent des résultats contradictoires.
   - **Alcool** : Même modéré, augmente le risque.
   - **Café** : Sans effet.
   - **Tabac** : Sans effet.
   - **Vitamines** : Sans effet.
   - **Stress** : Sans effet.

6. **Risque hormonal exogène**
   - **Contraception oestroprogestative** : Cela semble sans risque.
   - **Traitement hormono-substitutif de la ménopause** : Avant 2002, l'hormonothérapie est utilisée pour soulager les symptômes de la ménopause qui, en même temps, est considérée comme un agent préventif contre l'ostéoporose et les maladies vasculaires cérébrales (AVC). De récentes études tendent à prouver que l'utilisation courante d'une thérapie hormonale présente un risque accru de l'incidence du cancer du sein ainsi que des AVC et augmente le risque de mortalité par cancer du sein. Le risque est d'autant plus grand lorsque le traitement combine oestrogène et progestérone.

7. **Risque environnemental**
   - **Pollution** : Les risques sont encore inconnus.

8. **Irradiation ionisante**
   - **Mammographie** : Moindre risque considérant le bénéfice apporté par la découverte d'un cancer à un stade précoce.
     Toutefois, les rayons X peuvent être délétères chez des jeunes patientes porteuses du gène BRCA1 ou BRCA2.

Les traumatismes, même répétés, ne peuvent engendrer un cancer qu'il soit mammaire ou autre.

III.3 Pathologies du sein

Toutes les tumeurs du sein ne correspondent pas nécessairement à un cancer. Statistiquement parlant, il est prouvé que seulement 20 % des «bosses» découvertes dans un sein correspondent à une pathologie maligne. Bien qu'encourageante, cette information ne doit pas donner un faux sentiment de sécurité et être prise comme un élément dissuasif pour ne pas consulter un médecin ou pour prendre à la légère toute modification pouvant survenir au niveau du sein (Sunnybrook And Women's College Health Science Centre, 2002).

Pour comprendre les différentes pathologies qui peuvent survenir au niveau des différentes structures qui composent le sein, les deux prochaines sections sont entièrement dédiées aux pathologies mammaires bénignes et malignes.

Ce chapitre est inspiré du cours de sénologie du Praticien Claude Colin de l'Université de Liège (Colin, 2002) ainsi que des lectures suivantes :

- (Burtin, 2002)
- (Castro et Gombergh, 1989)
- (Contesso *et al.*, 1998)
- (Croué, 2002)
- (de Korvin, 2002)
- (Ferrero et Namer, 2002)
- (Grumbach, 2002a)
- (Grumbach, 2002b)
- (Guinebretière et Hassoun, 1993)
- (Harris *et al.*, 1996)
- (Harris *et al.*, 1991)
- (Kopans, 1997)
- (Roüessé, 1998)
- (Travade *et al.*, 1994)
- (Uzan et Gaudet, 1998)

III.3.1 Pathologies mammaires bénignes

Les tumeurs bénignes du sein incluses dans les différentes pathologies mammaires sont, par définition, des masses dont le volume demeure restreint et bien limité. Ces tumeurs tendent à refouler les tissus avoisinants sans toutefois les envahir. Elles sont de croissance plutôt lente et n'ont aucune possibilité de métastase.

Parmi les pathologies bénignes du sein, on retrouve :

- Abcès / Lésion infectieuse
- Adénofibrome / Fibroadénome
- Adénomatose érosive du mamelon / Adénome papillaire du mamelon
- Adénome
- Adénose
- Adénose sclérosante
- Angiome
- Centre prolifératif d'Aschoff / Cicatrice Radiaire / Épithéliose infiltrante / Papillomatose sclérosante
- Changements fibrokystiques / Dysplasie fibrokystique / Dysplasie mammaire
- Cytostéatonécrose / Kyste huileux
- Ectasie canalaire / Ectasie galactophorique / Mastite à plasmocytes
- Fibrose
- Galactocèle
- Ganglion intramammaire / Ganglion lymphatique
- Hamartome / Adénofibrolipome / Fibroadénolipome
- Hématome
- Hyperplasie épithéliale
- Kyste
- Lipome
- Maladie de Mondor
- Mastodynie
- Mastopathie
- Mastose
- Mastose microkystique
- Métaplasie apocrine / Hidrosadénoïde
- Papillome
- Papillome intracanalaire solitaire / Adénome dendritique
- Placard de Mastose / Placard dystrophique
- Tumeur phyllode / Adénome phyllode

Le tableau qui suit présente un résumé de chacune de ces pathologies. On peut retrouver, entre parenthèse au côté du nom de la pathologie, le site de développement associé.

Tableau III.1: Pathologies bénignes du sein.

PATHOLOGIES BÉNIGNES DU SEIN

Abcès / Lésion infectieuse (Canaux)

On reconnaît l'abcès ou la lésion infectieuse à l'apparition brutale d'un processus inflammatoire d'origine bactérienne responsable d'un tableau infectieux complet tels que : douleur, rougeur, chaleur et œdème.

Bien que cette pathologie soit fréquente durant la période qui suit l'accouchement, elle peut tout de même survenir à n'importe quel âge. L'évolution de cette lésion peut être simple, avec retour à la normale après traitement antibiotique ou devenir chronique par des récidives multiples.

On réfère aussi cette pathologie à la mastite aiguë ou chronique.

Adénofibrome / Fibroadénome (Lobule)

L'adénofibrome est la tumeur bénigne la plus fréquente chez la jeune femme. Il se présente le plus souvent avant l'âge de 30 ans.

Cette lésion se développe aux dépens de l'unité terminale ductulo-lobulaire avec double prolifération des cellules épithéliales et conjonctives agencées selon une tumeur nodulaire.

Initialement les deux composantes épithéliale et conjonctive de plusieurs lobules prolifèrent, soit spontanément, soit sous l'influence d'un déséquilibre œstro-progestatif. Progressivement, les lobules affectés confluent pour former des nodules adénofibromateux.

Le nodule palpable est indolore, mobile, régulier, de consistance ferme, bien délimité mais de volume variable ; allant de quelques mm à plusieurs cm mais généralement inférieur à 3 cm. Il est incompressible à la différence des kystes qui eux, remplis de liquide, sont compressibles.

Les adénofibromes peuvent être uniques mais sont le plus souvent multiples (*polyadénomatose*). On peut les retrouver dans un seul sein, mais ils sont bilatéraux dans 10 à 15 % des cas. Certains d'entre eux régressent spontanément.

L'évolution de cette lésion s'effectue souvent lentement mais parfois on peut retrouver des situations de croissance importante ; on se retrouve alors en présence d'*adénomefibromes géants*.

L'adénofibrome présente deux formes de développement :

Forme péricanaliculaire : Prolifération simultanée des cellules épithéliales et conjonctives qui conserve la lumière dans les canaux intralobulaires.

Forme intracanaliculaire : Prolifération principalement conjonctive qui comprime et étire les canaux intralobulaires dont la lumière n'est plus identifiable.

Ces deux formes de développement peuvent se retrouver dans une même tumeur. Ce n'est qu'à l'histologie qu'on peut identifier la forme dominante.

Dans l'éventualité ou la prolifération conjonctive devient exubérante, l'adénofibrome peut se transformer en une tumeur phyllode.

Adénomatose érosive du mamelon / Adénome papillaire du mamelon (Canaux)

L'adénomatose érosive du mamelon est une tumeur développée dans le sinus lactifère entraînant des anomalies mamelonnaires à type de lésion croûteuse, érosive ou suintante. Cette lésion se développe suite à une prolifération de cellules épithéliales souvent de type papillaire

Il faut prendre garde de ne pas confondre l'adénomatose - lésion bénigne - à la maladie de Paget qui elle se veut un cancer.

Adénome

Par définition, un adénome est une tumeur bénigne qui se développe à partir d'un tissu glandulaire. Dans le cas d'un adénome pur, seule la prolifération des cellules épithéliales est observée contrairement à l'adénofibrome qui lui procure une prolifération du tissu conjonctif.

La présence d'un adénome ne comporte aucun risque de cancer.

Tableau III.1: Pathologies bénignes du sein. (suite)

PATHOLOGIES BÉNIGNES DU SEIN

Adénose (Lobule)

L'adénose se définit comme étant une augmentation du nombre et de la taille des lobules avec prolifération des constituants qui les composent soient : les cellules épithéliales et myoépithéliales des acini et des canaux terminaux intralobulaires ainsi que du tissu conjonctif.

On peut aussi référer l'adénose à l'hyperplasie lobulaire.

Adénose floride : Prédominance de l'hyperplasie épithéliale.

Adénose sclérosante (Lobule)

L'adénose sclérosante est l'augmentation du nombre et de la taille des lobules avec participation prédominante de la sclérose interstitielle et prolifération des cellules myoépithéliales aboutissant à la désorganisation du lobule.

L'âge de survenu moyen est de 40 ans.

Angiome (Enveloppe du sein)

Tumeur vasculaire qui peut parfois se calcifier.

Centre prolifératif d'Aschoff / Cicatrice radiaire / Épithéliose infiltrante / Nodule d'Aschoff / Papillomatose sclérosante (Lobule)

Le centre prolifératif d'Aschoff ou encore la cicatrice radiaire correspond à une formation étoilée de petite taille (3 à 20 mm) à centre riche en fibres élastiques vers lequel convergent, de façon radiaire, des unités ductulo-lobulaires irrégulièrement distribuées. Cette lésion s'entoure de microkystes et de foyers d'adénose sclérosante.

C'est une lésion que l'on découvre fortuitement à la mammographie.

Changements fibrokystiques / Dysplasie fibrokystique / Dysplasie mammaire / Modifications fibrokystiques (Lobule)

Les modifications fibrokystiques se développent à partir des unités terminales ductulo-lobulaires auxquelles on associe au moins deux des cinq lésions élémentaires suivantes :

1. Adénose sclérosante
2. Fibrose
3. Hyperplasie des cellules épithéliales canalaires et lobulaires
4. Kyste
5. Métaplasie apocrine

Un déséquilibre hormonal entre l'œstrogène et la progestérone est souvent invoqué dans la genèse des modifications fibrokystiques.

L'âge de survenu se situe entre 40 et 50 ans.

Cytostéatonécrose / Kyste huileux (Enveloppe du sein)

(Bulle de savon)

La cytostéatonécrose est une lésion due à la nécrose du tissu adipeux qui peut apparaître suite à un traumatisme mammaire ou une intervention chirurgicale. C'est une lésion qui peut aussi apparaître spontanément.

Cette lésion apparaît essentiellement chez la femme ménopausée.

Tableau III.1: Pathologies bénignes du sein. (suite)

PATHOLOGIES BÉNIGNES DU SEIN

Ectasie canalaire / Ectasie galactophorique / Mastite à plasmocytes (Canaux)

L'ectasie canalaire est une lésion inflammatoire caractérisée par une dilatation des canaux collecteurs, dont le diamètre vient à dépasser 2 mm. Généralement associée à une fibrose et à une inflammation intracanalaire, qui touche essentiellement les galactophores sous-aréolaires. L'ectasie canalaire peut s'exprimer par un écoulement mamelonnaire, généralement unilatéral et unicanalaire d'aspect séreux, hémorragique ou lactescent.

Elle peut être rattachée à l'involution physiologique du sein, ce qui explique sa grande fréquence chez la femme âgée et son caractère souvent asymptomatique. L'âge de survenu moyen est de 55 ans.

Fibrose (Lobule)

La fibrose se caractérise par la transformation fibreuse d'un tissu.

C'est une lésion très fréquente et représentative du phénomène de vieillissement. Elle atteint les tissus conjonctifs intralobulaires et extralobulaires.

La fibrose entraîne les deux conséquences suivantes : l'atrophie et la disparition des canaux et lobules ainsi que la striction des canaux galactophores, duquel peut résulter la formation de microkystes.

Galactocèle (Lobe)

Le galactocèle est un kyste contenant une sécrétion lactée. Il apparaît tel un kyste à contenu plus ou moins épais.

Il survient suite à un accouchement.

Ganglion intramammaire / Ganglion lymphatique (Enveloppe du sein)

Les ganglions se présentent comme des petits nodules isolés du reste de la glande au niveau du prolongement axillaire du sein parfois douloureux et suivant le cycle comme le reste du sein.

Hamartome / Adénofibrolipome / Fibroadénolipome (Enveloppe du sein)

L'hamartome est une tumeur formée par la prolifération des trois types de tissu qui compose le sein normal : le tissu conjonctif, épithélial et graisseux. Cette lésion, de dimension variant entre 5 et 10 cm, est cernée par une pseudo-capsule correspondant au refoulement du tissu normal. C'est un véritable petit sein dans le sein.

L'âge de survenu moyen est de 40 ans mais des cas cliniques démontrent la présence d'hamartome chez des femmes de 15 à 88 ans.

L'hamartome demeure une tumeur qui est rare.

Hématome (Enveloppe du sein)

L'hématome est une masse qui s'accompagne d'une ecchymose cutanée.

C'est une pathologie fréquente consécutive à un traumatisme qui peut être mineur.

Hyperplasie épithéliale (Lobule)

L'hyperplasie correspond au développement excessif d'un tissu par multiplication de ses cellules avec conservation d'une architecture et d'une capacité fonctionnelle normales.

C'est le type de lésion la plus complexe de toute la pathologie mammaire.

Tableau III.1: Pathologies bénignes du sein. (suite)

PATHOLOGIES BÉNIGNES DU SEIN

Il en existe deux types :

Hyperplasies canalaires : Prolifération des cellules de l'épithélium galactophorique presque toujours retrouvée dans l'unité terminale ductulo-lobulaire.

Le degré de l'hyperplasie canalaire peut être :

Léger : où 3 à 4 couches cellulaires recouvre le canal galactophorique.
Modéré : où 5 à 6 couches cellulaires recouvre le canal galactophorique.
Sévère : les nombreuses couches cellulaires comblent la lumière du canal galactophorique.

Hyperplasies lobulaires : Prolifération de cellules épithéliales dans les acini lobulaires et qui peut s'étendre jusque dans les canaux galactophoriques.

On distingue trois type d'hyperplasie :

1- Hyperplasie simple et régulière :
Dystrophie banale sans facteur de risque de cancer.
2- Épithéliose/Papillomatose :
Prolifération plus importante mais sans atypie cellulaire.
3- Hyperplasie épithéliale atypique :
Exubérante, proliférante et comportant de l'atypie cellulaire.
C'est un facteur de risque pour le développement d'un cancer.

Ces trois types d'hyperplasie représentent une dysplasie complexe qui surviennent le plus souvent vers la trentaine.

Kyste (Lobe)

Le kyste est la forme clinique la plus souvent rencontrée lors du processus de changements fibrokystiques. C'est un nodule arrondi, bien limité, aux contours réguliers conséquent d'une anomalie du processus de sécrétion et de réabsorption au niveau d'un canal entraînant une rétention de liquide.

Le pourtour d'un kyste correspond à la paroi d'un canal galactophore présent au niveau d'un lobule.

Ils sont souvent multiples et bilatéraux. On classe les kystes selon deux catégories : les macrokystes dont le diamètre est supérieur ou égal à 3 mm et les microkystes dont le diamètre ne dépasse pas 3 mm.

Ils surviennent à l'âge moyen de la vie (35-50 ans) et intéresse 1 femme sur 2. Ils disparaissent après la ménopause.

Lipome (Enveloppe du sein)

Le lipome est une tumeur isolée, bien limitée et finement encapsulée englobant du tissu purement adipeux.

Le lipome comporte aucun risque et ne requiert aucune intervention thérapeutique.

L'âge moyen de survenu est de 45 ans.

Maladie de Mondor (Enveloppe du sein)

La maladie de Mondor est une phlébite superficielle d'une veine mammaire. Elle survient habituellement au niveau des quadrants supérieurs du sein.

Mastodynie

La mastodynie fait référence aux douleurs mammaires. Ces douleurs sont le plus souvent bilatérales de caractère cyclique, avec recrudescence prémenstruelle. Elles sont généralement causées par la pression du liquide accumulé dans les cavités kystiques due à l'augmentation rapide de la taille des lobules en période prémenstruelle.

Ces douleurs surviennent généralement vers la trentaine.

Mastopathie

On utilise le terme mastopathie en référence pour toutes les affections qui concernent le sein.

Tableau III.1: Pathologies bénignes du sein. (suite)

PATHOLOGIES BÉNIGNES DU SEIN

Mastose

La mastose réfère à toute affection du sein non cancéreuse ni inflammatoire. C'est une déviation de l'évolution anatomique normale des tissus.

Mastose microkystique (Lobule/Canaux)

La mastose microkystique correspond à de l'hyperplasie épithéliale avec dilatation de l'extrémité distale des éléments canalaires.

Métaplasie apocrine / Hidrosadénoïde (Lobule)

La métaplasie se définit par la transformation d'un tissu vivant en un autre, de structure et de fonction différentes. Les métaplasies s'observent au cours des processus inflammatoires ou tumoraux.

La métaplasie apocrine, plus spécifiquement, correspond à la transformation de l'épithélium mammaire normal en épithélium de type sudoripare.

Cette lésion ne présente aucun risque de dégénérescence cancéreuse.

Papillome (Canaux)

Les papillomes correspondent à des lésions proliférantes bénignes des cellules de l'épithélium canalaire et présentent une architecture en forme de papilles.

On retrouve deux grandes familles de papillomes :

- Papillome canalaire multiple (10 à 30 % des cas)
- Papillome intracanalaire solitaire (70 à 90 % des cas)

Papillome canalaire multiple
Le papillome canalaire multiple correspond à la prolifération de multiples papilles dans la lumière de plusieurs canaux présents dans les unités terminales ductulo-lobulaires, avec ou sans extension dans les canaux terminaux adjacents.

Il se manifeste par un écoulement ou une tumeur palpable mal limitée généralement situé en périphérie du sein.

L'atteinte est souvent multifocale et présente le risque de récidive et de cancérisation. Le papille canalaire multiple est, en effet, associé à un carcinome intracanalaire ou infiltrant dans 20 à 39 % des cas.

Cette lésion ne doit pas être confondue avec la papillomatose ou l'épithéliose qui correspond aux hyperplasies épithéliales siégeant dans l'unité terminale ductulo-lobulaire et qui entrent dans le cadre des changements fibrokystiques.

L'âge de survenu est de 40 ans.

Papillome intracanalaire solitaire / Adénome dendritique

Le papillome intracanalaire solitaire est une petite tumeur pédiculée développée à l'intérieur d'un canal proximal de la région sous-aréolaire et prenant une forme allongée selon l'axe du canal.

Il se manifeste souvent par un écoulement unipore récidivant, séreux ou sanglant.

Cette lésion est sans risque de dégénérescence en cancer.

L'âge moyen de survenu se situe entre 50 et 54 ans.

Placard de Mastose / Placard dystrophique

Le placard de mastose correspond à une densification localisée généralement située dans le quadrant supéro-externe du sein.

Il subit souvent une recrudescence prémenstruelle douloureuse parfois sensible à un traitement médical.

Tableau III.1: Pathologies bénignes du sein. (suite)

PATHOLOGIES BÉNIGNES DU SEIN	
Tumeur phyllode / Adénome phyllode / Sarcome phyllode (Lobule) La tumeur phyllode est le résultat d'une prolifération exubérante de cellules à prédominance conjonctive, la participation des cellules épithéliales étant très restreinte. Ces tumeurs sont habituellement volumineuse (plus grandes que 3 cm), unilatérale, solitaire et dont la croissance des cellules, très rapide, refoule les tissus voisins. Elles se présentent dans le quadrant supéro-externe dans 30 % des cas. Selon leur degré de croissance, on leur associe un système de classification de I (bénigne) à IV (sarcome phyllode). C'est une lésion qui survient très rarement et qui compte pour 0.3 à 4 % des tumeurs du sein de la femme. Exceptionnel avant 20 ans, les 3/4 des cas surviennent entre l'âge de 40 et 50 ans.	

III.3.2 Pathologies mammaires malignes

Contrairement aux pathologies mammaires bénignes, les tumeurs malignes sont des masses de cellules anormales qui ont perdu leur mécanismes normaux de division cellulaire et qui se multiplient d'une manière rapide et anarchique. Ces cellules ont le pouvoir d'envahir le tissu avoisinant et de se détacher de la tumeur primaire pour former, via la circulation sanguine ou lymphatique, d'autres masses cancéreuses secondaires aussi appelés métastases.

Le cancer du sein est un mal sournois puisqu'il est plus souvent qu'autrement asymptomatique (Castro et Gombergh, 1989).

Le cancer du sein comporte deux catégories :

1. **Le cancer non infiltrant (*in situ*[1,2]) :**

   Dans le carcinome *in situ*, la prolifération des cellules carcinomateuses gagne de proche en proche les canaux mais ne dépasse pas la membrane basale et n'envahit pas le tissu conjonctivo-adipeux. Le risque de dispersion ou de propagation paraît donc nul.

   Les carcinomes *in situ* représentent environ 25 % des cancers du sein dont 80 % sont canalaires et 20 % sont lobulaires. Il est à noter qu'un carcinome lobulaire n'est pas considéré comme une lésion cancéreuse mais plutôt comme un marqueur qui indique que la patiente est plus à risque de développer un cancer.

   Ces tumeurs sont les formes de cancer les moins développés et les plus traitables.

2. **Le cancer infiltrant :**

   Dans le carcinome invasif ou infiltrant, les cellules néoplasiques franchissent la membrane basale pour pénétrer dans le tissu adipeux ou conjonctif et il y a donc le risque d'envahissement ganglionnaire et de métastase à distance.

La figure de la page suivante présente un schéma de ces deux types de cancer.

---

[1] ***in situ*** **= Mot latin signifiant «Dans son propre lieu»**

[2] **En anglais, le cancer *in situ* est appelé DCIS pour «Ductal Carcinoma In Situ»**

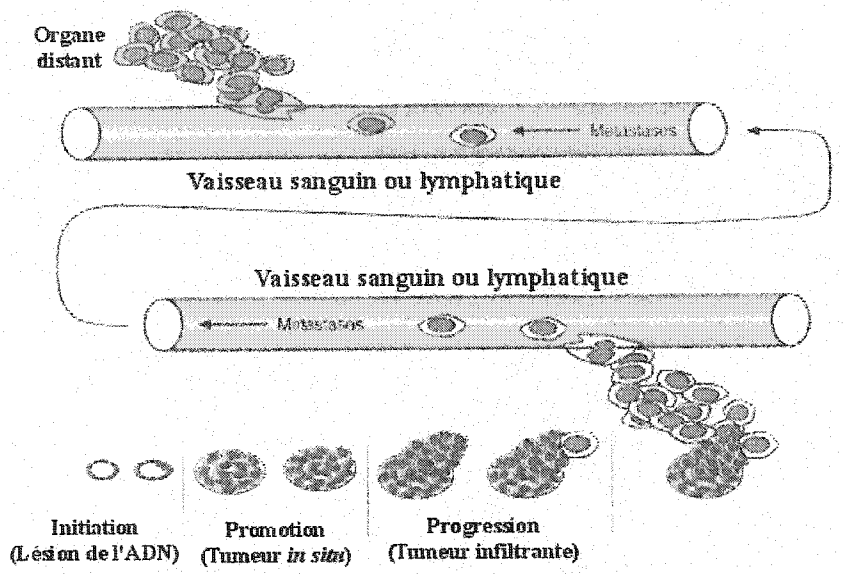


Figure III.3 De la tumeur *in situ* à la tumeur infiltrante.(Kopans, 1997).

Lorsqu'un cancer du sein est dit hormonodépendant, cela signifie que les œstrogènes interviennent comme promoteurs dans le développement du cancer du sein. Ces cancers représentent environ 30 % des cas cliniques. Un des recours de traitement se situe au niveau du tamoxifène. Ce dernier, une fois fixé au récepteur œstrogénique, inhibe la production de certains facteurs de croissance avec pour conséquence un ralentissement de la multiplication cellulaire et une régression de la masse tumorale.

L'importance du cancer du sein est due à sa fréquence et à sa mortalité. Les carcinomes mammaires canalaires ou lobulaires représentent à eux seuls 98 % des tumeurs malignes du sein. Les sarcomes, les lymphomes ainsi que les métastases comptent pour les 2 % restants.

Un résumé des différentes formes de cancer du sein est présenté dans le tableau qui suit.

Nous utiliserons l'expression « multicentrique » pour définir un cancer répandu dans plus qu'un quadrant du sein ainsi que l'expression « multifocal » pour définir un cancer présenté sous la forme de plusieurs foyers dans un seul quadrant du sein.

Tableau III.2: Pathologies malignes du sein.

PATHOLOGIES MALIGNES DU SEIN

Carcinome canalaire *in situ*

Le carcinome canalaire *in situ* se définit par la prolifération de cellules épithéliales malignes confinées à l'intérieur d'un canal galactophore et qui n'infiltrent pas le tissu conjonctif avoisinant. Ce sont des lésions très hétérogènes qui n'évoluent pas toutes vers le carcinome infiltrant. Ce cancer peut toutefois s'étendre par aux lobules (cancérisation lobulaire).

L'histoire naturelle des carcinomes canalaires *in situ* est encore très mal connue.

Ce type de cancer est révélé par une masse palpable, un écoulement mamelonnaire, la maladie de Paget ou par une lésion radiologique infraclinique. Le plus souvent, il est annoncé par un foyer de microcalcifications.

On distingue deux types :
Type comédo-carcinome avec nécrose : Ce type de carcinome évolue rapidement vers l'invasion. Il a tendance à envahir plusieurs lobes jusqu'aux canaux collecteurs.
Type non comédo : Présente un meilleur pronostic. Il est souvent multifocal mais rarement multicentrique. On lui reconnaît une croissance continue à l'intérieur des lobes.

Le carcinome canalaire *in situ* compte pour 2 % des cas.

Carcinome lobulaire *in situ*

Le carcinome canalaire *in situ* se définit par la prolifération des cellules épithéliales malignes confinées au lobe et qui n'infiltrent pas la membrane basale et le tissu conjonctif avoisinant. Seul 20 % des carcinome lobulaire in situ deviennent invasifs dans les 5 ans suivant le début de la pathologie.

La découverte de lésions de carcinome lobulaire *in situ* est très souvent fortuite sur du tissu glandulaire biopsié pour une autre raison. Elle ne présente, en effet, aucun signe radiologique spécifique qui fait qu'on puisse le détecter sur une mammographie. Cette lésion est toutefois souvent rencontrée en association avec un carcinome lobulaire ou canalaire infiltrant s'accompagnant de microcalcifications.

La présence de carcinome lobulaire *in situ* est plus considérée comme facteur de risque de développer un cancer que comme lésion pré-cancéreuse. Avec un suivi prolongé, les patientes présentant des lésions de carcinome lobulaire *in situ* ont un risque augmenté de développer un cancer infiltrant dans le même sein ou dans le sein controlatéral.

Ce type de cancer est d'évolution lente, dont la localisation est multiple et fréquemment bilatérale. Il est typiquement hormonodépendant.

Le carcinome lobulaire *in situ* compte pour 1 % des cas.

Tableau III.2: Pathologies malignes du sein. (suite)

PATHOLOGIES MALIGNES DU SEIN

Carcinome canalaire infiltrant / Adénocarcinome infiltrant

Le carcinome canalaire infiltrant résulte de la prolifération de cellules épithéliales malignes situées à l'intérieur d'un canal galactophore et qui possède la capacité d'envahissement du tissu conjonctif avoisinant.

De croissance rapide, ces tumeurs produisent généralement des métastases aux ganglions axillaires. Le pronostic est le moins bon de tous les types de cancers canalaires.

On constate une recrudescence d'apparition de ce type de cancer dans la période pré et post-ménopausique.

Le carcinome canalaire infiltrant est la forme la plus fréquente des tumeurs malignes du sein et compte pour 75 à 80 % des cas.

Carcinome lobulaire infiltrant

Le carcinome lobulaire infiltrant survient primitivement sur l'épithélium lobulaire ou secondairement par extension d'un carcinome galactophorique.

Ces tumeurs sont variables : parfois multifocales, multicentriques ou bilatérales. Elles sont souvent associées à des foyers de carcinomes lobulaires *in situ*.

La recherche des récepteurs en œstrogènes est positive dans 90 % des cas alors qu'elle ne l'est dans 55 % des cas pour les autres carcinomes mammaires invasifs.

Le carcinome lobulaire infiltrant compte pour 5 à 10 % des cas.

Carcinome médullaire

Le carcinome médullaire se définit par une tuméfaction à croissance rapide d'aspect pseudo-kystique ou parfois pseudo-inflammatoire lorsqu'elle s'associe à une infiltration des plans cutanés simulant alors un abcès. Il est riche en cellules lymphocytaires.

Il est rarement associé à la présence d'un foyer de microcalcifications.

Ce type de cancer offre un bon pronostic, meilleur que le carcinome canalaire invasif.

Le carcinome médullaire est un type de cancer rare comptant pour 1 à 7 % des cas.

Carcinome mucineux / Carcinome colloïde / Carcinome mucoïde)

Le carcinome mucineux est un type de cancer peu cellularisé mais riche en mucus extra-cellulaire dont l'évolution s'effectue très lentement.

Il n'est pas du tout associé à la présence d'un foyer de microcalcifications.

De bon pronostic, on rencontre ce cancer chez la femme âgée ($\approx$ 63 ans) post-ménopausée.

Le carcinome mucineux est un type de cancer rare comptant pour 2 à 3 % des cas.

Tableau III.2: Pathologies malignes du sein. (suite)

PATHOLOGIES MALIGNES DU SEIN

Carcinome tubuleux

Le carcinome tubuleux est une lésion de type cicatrice radiaire ou centre prolifératif d'Aschoff dont les cellules sont disposées en tubule.

De pronostic favorable, il produit rarement de métastases axillaires.

Le carcinome tubuleux compte pour 2 % des cas.

Carcinome papillaire

Le carcinome papillaire est caractérisé par une architecture infiltrante surtout faite de structures papillaires et d'évolution plus lente que le carcinome canalaire.

Il est révélé par un écoulement anormal ou par la présence de végétation intrakystique.

Ce type de carcinome peut présenter des foyers de microcalcifications périphériques.

De bon pronostic, il se présente surtout chez la femme post-ménopausée.

Le carcinome papillaire est un type de cancer rare comptant pour moins de 1 % des cas.

Maladie de Paget

Invasion cutanée mamelonnaire par migration des cellules cancéreuses le long des canaux galactophores principaux avec irritation du revêtement cutané mamelonnaire.

Invariablement associée à un carcinome intracanalaire et moins souvent à un carcinome infiltrant.

Ce type de pathologie compte pour 1 % des cas de cancer du sein.

Sarcomes

On distingue deux types :

Sarcome phyllode : D'origine mammaire, le sarcome phyllode provient de la dégénérescence du contingent conjonctif d'une tumeur phyllode. Elle touche principalement la jeune femme.

Autres sarcomes : Plus rares, les autres formes de sarcome proviennent de la dégénérescence du tissu conjonctif palléal : fibrosarcome, lipo-sarcome, hémangio-endothélio-sarcome, angiosarcome, leiomyosarcome, mélanosarcome. Elle touche la femme d'âge moyen (45-50 ans).

Les sarcomes sont la complication de tumeurs phyllodes récidivantes.

Les sarcomes compte pour 1 % de tous les cancers du sein.

Lymphome

La localisation mammaire des lymphomes malins hogkiniens ou non est rare. Il compte pour 0.12 à 1.1 % des tumeurs mammaires.

Le lymphome n'est jamais associé à la présence de microcalcifications.

Métastases

Le cancer du sein peut provenir de métastases provenant d'une tumeur primaire localisée ailleurs dans le corps. On compte parmi les cancers responsables :

- Mélanome malin
- Carcinomes pulmonaires
- Carcinomes urogénitaux (ovaire,utérus)
- Carcinomes digestifs.

La localisation des métastases peut être multiple et bilatérale.
Les métastases ne sont jamais associées à la présence de microcalcifications.
Les métastases compte pour 1 % des tumeurs malignes du sein.

III.4 Système de classification des tumeurs

La classification des tumeurs malignes s'effectue pour les trois raisons suivantes :

- Définir un pronostic pour la patiente.
- Déterminer le type de traitement à prescrire.
- Évaluer les résultats obtenus et comparer entre les différentes méthodes de traitement.

Il existe plusieurs systèmes de classification des tumeurs, mais le principal est : La classification TNM

III.4.1 La classification TNM

La première version du système de classification TNM fut décrite par Denoix en 1943. Quatre éditions revues et améliorées ont été proposées depuis ; la dernière datant de 1987.

L'acronyme TNM est emprunté aux trois termes : Tumeur, Node (ganglion) et Métastase. Ce système permet dont de classifier les tumeurs selon leur degré d'évolution en plus d'indiquer la présence de ganglions axillaires envahis par les cellules cancéreuses et l'existence de métastases ailleurs dans le corps (Kopans, 1997; Uzan et Gaudet, 1998).

Le tableau présenté à la page suivante résume ce système de classification :

Tableau III.3 Système de classification TNM (Uzan et Gaudet, 1998).

Classification TNM	
T0	Absence de tumeur palpable
Tis	Carcinome canalaire ou lobulaire*in situ*, Maladie de Paget sans tumeur.
T1	Tumeur $\leq$ 2 cm.
T1a	Tumeur $\leq$ 0.5 cm.
T1b	Tumeur de 0.5 à 1 cm.
T1c	Tumeur de 1 à 2 cm.
T2	Tumeur supérieure à 2 cm et inférieure à 5 cm.
T3	Tumeur > 5 cm. Tumeur multiple ou multifocale sur le plan clinique ou mammographique.
T4	Tumeur s'accompagnant d'une infiltration cutanée.
NX	Appréciation impossible du creux axillaire.
N0	Absence de ganglion axillaire palpable.
N1a	Présence d'au minimum un ganglion axillaire qui paraît bénin.
N1b	Présence d'au minimum un ganglion axillaire qui paraît envahi.
N2	Présence d'au minimum un ganglion axillaire envahi et fixé.
N3	Atteinte des ganglions au-delà des ganglions axillaires.
MX	Détermination impossible de la présence de métastases.
M0	Il n'y a pas de signe de métastases à distance.
M1	Présence de métastases, y compris les métastases ganglionnaires sus-claviculaires.
La localisation des métastases est décrit par les suffixes suivants :	
pul (Poumon) **oss** (Os) **hep** (Foie) **bra** (Cerveau) **lym** (Ganglion)	
mar (Moelle épinière) **ple** (Plèvre) **per** (Péritoine) **ski** (Peau) **oth** (Autre site)	

III.5 Lexique de sémiologie radiologique

III.5.1 La classification BI-RADS®

Le système BI-RADS® est un acronyme utilisé pour désigner "Breast Imaging Reporting and Data System". C'est une référence nord américaine pour la classification des termes utilisés dans les comptes rendus d'imagerie mammaire (American College Of Radiology, 2002; Chabriais *et al.*, 2002). Le système complet propose :

Tableau III.4 Contenu du système BI-RADS®.

- Un lexique de terme
- Un guide pour la rédaction des comptes rendus
- Une classification globale de l'examen
- Un outil d'auto-évaluation

III.5.1.1 Le lexique

Le lexique fut défini dans le but de rendre standard les terminologies utilisées pour la description des résultats radiologiques. Ceci permet la compréhension des comptes rendus et facilite la compréhension des examens successifs.

Les terminologies utilisées sont résumées dans le tableau de la page 156.

III.5.1.2 Le système de compte rendu

Le compte rendu doit être concis et suivre la structure suivante :

- Le contexte clinique
- Les résultats : Ils présentent une description de l'aspect du sein (densité) ainsi que des anomalies si présentes.
- La conclusion selon la classification BI-RADS® 0 à 5.

Le compte rendu doit indiquer si l'examen actuel est comparé à un résultat de mammographie antérieur.

Tableau III.5 Lexique du système de compte rendu de BI-RADS®(Chabriais *et al.*, 2002).

Caractéristiques	**Descripteurs**	**Termes**
Masses	- Forme	a)Ronde b)Ovale c)Lobulaire d)Irrégulière e)Distorsions Architecturales
	- Contour	a)Bien défini/Circonscrit b)Microlobulé c)Obscur/Masqué d)Flou/Dégradé e)Spiculé
	- Densité	a)Hyperdense b)Isodense c)Peu dense d)Densité adipeuse
Calcifications	- Typiquement bénin	a)Sébacées b)Vasculaires c)Macrocalcification en popcorn d)Galactophorique e)Ronde f)Annulaire à centre claire g)En coquille d'oeuf h)Sédiment calcique/En tasse de thé i)Après chirurgie j)Dystrophique k)Punctiforme
	- Aspect intermédiaire	a)Sans forme/Non distincte
	- Haute probabilité de malignité	a)Polymorphe/Hétérogène (Granuleuse) b)Fine/Linéaire/Branchée (Vermiculaire)
	- Modificateurs en fonction de leur distribution	La description tient compte de : la taille, la distribution (groupée, linéaire, segmentaire, régionale, diffuse) et de leur morphologie. Le tout amène à une caractérisation bénin/malin.
Désorganisations architecturales	- Absence de masse visible - Convergence de spicules avec rétraction locale - Distorsion du bord du parenchyme	
Éléments spéciaux	- Densité tubulaire / Galactophore dilaté isolé - Ganglion intrammaire - Asymétrie du tissu mammaire - Asymétrie localisée de densité	
Signes associés	- Rétraction cutanée - Rétraction mamelonnaire - Épaississement cutané (focal ou diffus) - Épaississements trabéculaires (des fibres) - Lésions cutanées - Adénopathies axillaires - Désorganisations architecturales - Microcalcifications	
Localisation de la lésion	- Localisation - Profondeur	

III.5.1.3 La classification

La classification BI-RADS® inclut six catégories qui permet de classer l'examen soit positif (suspicion de cancer) ou négatif.

Ces six catégories sont résumées dans le tableau qui suit :

Tableau III.6 Classification BI-RADS®.

Classification	Signification	Examen considéré
BI-RADS 0	Analyse incomplète; nécessite des images supplémentaires.	Positif
BI-RADS 1	Aucune présence de lésions.	Négatif
BI-RADS 2	Présence d'une ou plusieurs lésions bénignes.	Négatif
BI-RADS 3	Présence d'une lésion probablement bénigne.	Négatif
BI-RADS 4	Présence d'une anomalie suspecte.	Positif
BI-RADS 5	Présence d'une ou plusieurs anomalies hautement suspectes de malignité	Positif

III.6 Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostics sont des indications qui informent sur l'avancement de la maladie et qui permet d'évaluer les chances de survie de la patiente concernée ainsi que les risques de récidives à long terme.

Un bon pronostic indiquera que la maladie du sein s'est peu propagée et laisse donc une bonne chance à la patiente de s'en tirer. À l'opposé, un pronostic dit moins favorable indiquera l'avancement de la maladie avec une chance de survie moins bonne.

On reconnaît principalement les quatre facteurs suivants (Medisite.fr, 2002b) :

Tableau III.7 Facteurs pronostiques.

- L'atteinte des ganglions axillaires
- La taille de la tumeur
- L'invasion tumorale
- La présence des récepteurs hormonaux

1- L'atteinte des ganglions axillaires

On parle de l'atteinte d'un ganglion axillaire lorsque des cellules cancéreuses d'une tumeur primaire du sein se sont détachées et sont venues se fixer au ganglion via le réseau lymphatique. L'envahissement des ganglions est donc un bon indicateur de l'ampleur de la propagation du cancer. Lorsque qu'un ganglion démontre la présence de cellules cancéreuses, on dit également que c'est un ganglion «positif».

Or, si la présence de cellules cancéreuses n'est retrouvé dans aucun des ganglions axillaires, cela laisse supposer que la propagation du cancer est encore à ce niveau très restreinte. Alors que le meilleur des pronostics s'avère dans le cas où aucun ganglion axillaire n'est atteint, on peut aussi dire que plus l'envahissement métastatique des ganglions est prononcé, moins bonnes sont les chances de survie (Carter *et al.*, 1989).

Tableau III.8
Taux de survie après 5 ans selon
le nombre de ganglions axillaires atteints.

Nombre de ganglions axillaires positifs	**Taux de survie après 5 ans**
0	93 %
Entre 1 et 3	80 %
4 et plus	57 %

2- La taille de la tumeur

La taille de la tumeur est également un autre bon indicateur de l'ampleur du cancer. Comme nous l'avons vu au chapitre portant sur le processus de formation du cancer, une tumeur dont le diamètre dépasse 3 mm a déjà commencé à induire les facteurs d'angiogenèse qui lui sont nécessaires pour se connecter au réseau sanguin et lymphatique pour ainsi assurer sa croissance et sa propagation ailleurs dans le corps.

Un des premiers site de propagation sont les ganglions. Un rapport du programme du "Surveillance, Epidemiology and End Results" (SEER) de l'Institut Nationale du Cancer démontre d'ailleurs la relation logique et directe qui existe entre la taille de la tumeur et la possibilité qu'un ou plusieurs ganglions axillaires soient atteints (Carter *et al.*, 1989).

Tableau III.9
Probabilité d'atteinte des ganglions axillaires
selon la taille de la tumeur.

Taille de la tumeur	**Probabilité d'atteinte des ganglions axillaires**
Plus petite que 1 cm	20.6 %
Entre 1 et 2 cm	33.2 %
Entre 2 et 3 cm	44.9 %
Entre 3 et 4 cm	52.1 %
Entre 4 et 5 cm	60.0 %
Plus grande que 5 cm	70.1 %

Ainsi, plus la taille d'une tumeur est grande, plus élevées sont ses chances de se propager ou de causer une récidive. Pour compléter les statistiques précédentes, le tableau présenté à la page suivante démontre les chances de survie après 5 ans en mettant en relation la taille de la tumeur et le degré d'atteinte des ganglions axillaires (Carter *et al.*, 1989).

Tableau III.10
Taux de survie après 5 ans selon
la taille de la tumeur et le degré d'atteinte ganglionnaire.

	Degré d'atteinte ganglionnaire		
Taille de la tumeur	**0**	**1 à 3**	**4 ou plus**
Plus petite que 0.5 cm	99.2 %	95.3 %	59.0 %
Entre 0.5 et 1 cm	98.3 %	94.0 %	54.2 %
Entre 1 et 2 cm	95.8 %	86.6 %	67.2 %
Entre 2 et 3 cm	92.3 %	83.4 %	63.4 %
Entre 3 et 4 cm	86.2 %	79.0 %	56.9 %
Entre 4 et 5 cm	84.6 %	69.8 %	52.6 %
Au-delà de 5 cm	82.2 %	73.0 %	45.5 %

3- L'invasion tumorale

Le caractère invasif d'une tumeur, c'est-à-dire sa capacité à envahir les tissus avoisinants influence beaucoup l'énoncé d'un bon ou d'un mauvais pronostic.

Par exemple, une tumeur cancéreuse *in situ*, du fait qu'elle ne présente aucune invasion tumorale, offre le meilleur des pronostics puisqu'une fois retirée, le risque de récidive de ce cancer est pratiquement nul (en autant que la tumeur ait bien été réséquée). Par contre, une tumeur cancéreuse qui possède la capacité de se propager au-delà des limites du lobule ou du canal où elle prit forme devient plus problématique. Le risque de récidive dépend alors de l'étendue de la propagation mais également du type d'invasion.

Il existe plusieurs types d'invasion, soit par le système lymphatique du sein, les lymphatiques de la peau ou par les muscles de la poitrine. Dans les deux derniers cas, le risque de propagation du cancer ailleurs dans le corps devient alors plus important.

La poursuite ou non des traitements dépend grandement de l'ampleur et l'étendue de l'invasion tumorale.

4- La présence des récepteurs hormonaux

Le tissu glandulaire du sein est stimulé par deux hormones : l'oestrogène et la progestérone. Les cellules qui composent ce tissu glandulaire sont classées selon deux catégories : les cellules différenciées (matures) ainsi que les cellules indifférenciées (immatures).

Les cellules du sein venues à maturité présentent les caractéristiques suivantes : elles ne se multiplient pas beaucoup et de plus, elles ont la capacité de produire de grandes quantités de récepteurs d'oestrogène. En contrepartie, les cellules indifférenciées produisent peu de récepteurs hormonaux mais possèdent un plus grand potentiel de multiplication.

Les cellules immatures présentes dans une tumeur, en plus de ne plus pouvoir se différencier (passer au stade mature), conservent leur plein pouvoir de multiplication permettant ainsi à une tumeur de croître beaucoup plus rapidement.

Lorsqu'une tumeur est testée positive aux récepteurs hormonaux, cela indique la présence d'une grande proportion de cellules matures et par conséquent un pouvoir de multiplication moindre. C'est pourquoi la présence des récepteurs hormonaux offre un meilleur pronostic.

Une femme qui mène à terme une grossesse permet à plusieurs cellules du sein de se différencier et ainsi acquérir leur pleine maturité ; d'où la protection naturelle qu'offre une grossesse contre le cancer du sein.

ANNEXE IV

REVUE DES TECHNIQUES DE DÉTECTION ET DE CLASSIFICATION DES MICROCALCIFICATIONS

MÉTHODES DE SEGMENTATION DES MICROCALCIFICATIONS

Computer-aided detection of microcalcifications in digital mammograms.

Boccignone, G. *et al.* (2000)
[Computers in Biology and Medicine]

In this paper, a new method for computer-aided detection of microcalcifications in digital mammograms is presented. Proposal is made for a multi-scale detection of microcalcifications based on a wavelet representation of the digital mammogram.

Data

40 mammogram from Nijmegen database

Image Size: 2048 x 2048 pixels
Gray Scale: 4096 (12 bits)
Resolution: 0.1 mm

Method

The detection is performed on the wavelet-transformed image. The calcifications are separated from the background by exploiting the evaluation of Renyi's information at the different decomposition levels of the wavelet transform.

Algorithmic implementation:

Wavelet transformation
Average sub-band formation
Coefficient quantization
Computation of the threshold values
Thresholding
Final microcalcification detection

1. Computation of the wavelet transform of the digital mammogram
2. For each decomposition level the following sub-steps are repeated:
   2.1. A weighted average of all the details images is formed.
   2.2. The average detail image is quantized.
   2.3. The threshold selection is accomplished by using Renyi's entropy.
   2.4. The quantized image is thresholded and the binary map formed as an estimation of the microcalcification position.

3. The multi-resolution supports that are produced at the various levels of the decomposition are combined in the detection map according to a majority vote policy.

When all the steps are completed, the connected regions of the latter map represent the detected microcalcifications.

Results

TP = 66% with FP = 0.7 / image

Segmentation of suspicious clustered microcalcifications in mammograms.

Gavrielides, MA. *et al.* (2000)
[*Medical Physics*]

A multistage computer-aided diagnosis scheme for the automated segmentation of suspicious microcalcification clusters in digital mammograms is being developed. Focus is set on segmenting only suspicious clusters and not those with typically benign characteristics.

Data

98 mammograms (48 mammograms containing 1 or more microcalcification clusters)
(55 proven malignant, 42 proven normal, 8 proven benign)

Training set : 24 images (10 malignant, 10 normal, 4 benign)
Testing set : 74 images (38 malignant, 32 normal, 4 benign)

Resolution : 105µm x 105µm
Gray Scale : 4096 (12 bits)

Method

The scheme consists of three main processing steps.

First, the breast region is segmented and its high-frequency content is enhanced using unsharp masking (median filter 11x11 then subtracted from the original image).

Second, individual microcalcifications are segmented using local histogram analysis on overlapping subimages (16x16 pixels). Subimages with very small std of pixel intensities (less than 20) were assumed to have no microcalcifications present. Eight histogram features are extracted for each subimage and are used as input to a fuzzy rule-based classifier that identifies subimages containing microcalcifications and assigns the appropriate thresholds to segment any microcalcifications within them.

These eight features are defined by :

(i) Area of the first mode of the man lobe, a_1: $a_1 = \sum_{x=h_1}^{v} f(x)$ where $f(x)$ is the histogram function and x denotes the gray-levels of the image.

(ii) Area of the second mode of the main lobe, a_2: $a_2 = \sum_{x=v+1_1}^{h_2} f(x)$

(iii) Area of the outer lobe, a_3: $a_3 = \sum_{x=h_2+1_1}^{h_{max}} f(x)$ where h_{max} denotes the maximum gray-level

(iv) Valley to peak ratio, *vtpr*: $vtpr = \dfrac{f(v)}{\max \text{ of } f(x) \text{in } [h_1, h_2]}$

It is a measure of bi-modality. The value is related to the separation between the modes and goes to zero for complete separation or in the case when no valley is found on the histogram.

(v) Mean contrast of the second mode of the main lobe relative to the first, $con_{1,2}$:

$$con_{1,2} = \frac{m_2 - m_1}{m_2 + m_1}$$

where $m_1 = \dfrac{1}{a_1} \sum_{x=h_1}^{v} x \cdot f(x)$ and $m_2 = \dfrac{1}{a_2} \sum_{x=v+1}^{h_2} x \cdot f(x)$

(vi) Ratio of the std of the two modes of the main lobe, $\sigma_{1,2}$:

$$\sigma_{1,2} = \frac{\sigma_1}{\sigma_2}$$

where $\sigma_1 = \sqrt{\dfrac{1}{a_1} \sum_{x=h_1}^{v} f(x) \cdot (x - m_1)^2}$ and $\sigma_2 = \sqrt{\dfrac{1}{a_2} \sum_{x=v+1}^{h_2} f(x) \cdot (x - m_2)^2}$

(vii) Mean contrast of the outer lobe relative to the first mode of the main lobe, $con_{1,3}$:

$$con_{1,3} = \frac{m_3 - m_1}{m_3 + m_1}$$

$$\text{where } m_3 = \frac{1}{a_3} \sum_{x=h_2+1}^{h_{max}} x \cdot f(x)$$

(viii) Ratio of the std of the first mode of the main lobe and the outer lobe, $\sigma_{1,3}$:

$$\sigma_{1,3} = \frac{\sigma_1}{\sigma_3}$$

$$\text{where } \sigma_3 = \sqrt{\frac{1}{a_3} \sum_{x=h_2+1}^{h_{max}} f(x) \cdot (x - m_3)^2}$$

Third, clusters the segmented microcalcifications and extracts the following features for each cluster:

- Number of microcalcifications
  A value of numc < 10 result in an 82% chance for a cluster to be benign
  A value of numc > 10 result in an 56% for the cluster to be benign

- Average distance between microcalcifications
  A value of mcd > 1mm result in an 92% chance for a cluster to be benign

- Average number of times pixels in the cluster were segmented in the second step

Fuzzy logic rules incorporating the cluster features were designed to remove non-suspicious clusters, defined as those with typically benign characteristics.

The output of the algorithm is in the form of a binary image containing the suspicious microcalcification clusters.

Results

Training set : TP rate: 90.9% with FP of 0.54 / image
Testing set : TP rate: 93.2% with FP of 0.73 / image

Detection of microcalcifications using spatial filtering.

Lee, KL. *et al.* (2000)
[Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine]

This paper studies the feasibility of applying a spatial filter, called the iris filter, in microcalcification detection.

Data

Two images: Single object image
Multiple object image

Method

The iris filter has the ability to differentiate between circular and line-like objects. It computes the convergence of nearby gradient vectors relative to the center of the filter.

The iris filter evaluates the degrees of convergence of the gradient vectors in the neighbourhood surrounding the pixel of interest. The gradient convergence function at point Q(x',y') is defined as:

$$f(g|x',y') = \begin{cases} \cos\theta & if\ |g| \neq 0 \\ 0 & if\ |g| = 0 \end{cases}$$

where θ = Orientation of the gradient vector g(x',y') with respect to the line PQ (12 o'clock)

The filter output and convergence index are defined respectively as:

$$C(x,y) = \frac{1}{N}\sum_{i=0}^{N-1} C_i(x,y) \qquad \text{and}$$

$$C_i(x,y) = \max_{Q_i} \frac{\int_P^{Q_i} \cos\theta_i dl}{PQ_i}$$

The output of the iris filter has values between ±1.

Results

The decrease in the constraint factor, which is an inner limit of the support region of the filter, also leads to a decrease in the detection ability of the filter. Hence, this filter is not ideal for detection of microcalcifications.

Optimising Parameters for Computer-aided Diagnosis of Microcalcifications at Mammography.

Leichter, I. *et al.* (2000)
[*Academic Radiology*]

The purpose of this study is to optimise selection of the mammographic features most useful in discriminating benign from malignant clustered microcalcifications.

Data

134 mammograms → 79 malignant
→ 55 benign

Resolution : 42µm
Gray Scale : 256 (8 bits)

Method

The CAD system automatically extracts from digitized mammograms 13 quantitative features characterising microcalcification cluster:

Morphology	Mean brightness
	Mean area
	Mean length
	Mean shape factor
Heterogeneity of morphology	Variability of brightness
	Variability of area
	Variability of length
	Variability of shape factor
Distribution within cluster	Mean distance to nearest microcalcification
	Mean number of neighbors
	Mean distance between neighbouring pairs
	Variability of distance between neighbouring pairs
	Cluster density

Stepwise discriminant analysis selected the features best discriminating benign from malignant microcalcifications.

Results

Six of 13 variables extracted by the CAD were selected:

Morphology	Mean shape factor
Heterogeneity of morphology	Variability of brightness Variability of area Variability of shape factor
Distribution within cluster	Mean distance to nearest microcalcification Mean number of neighbors

Az = 0.98
Sensitivity = 98%
Specificity = 83.64%
Positive Predictive Value = 89.53%
Accuracy = 91.79%

A CAD System for the Automatic Detection of Clustered Microcalcifications in Digitized Mammogram Films.

Songyang, Y. *et al.* (2000)
[*IEEE Transactions on Medical Imaging*]

This paper presents a computer-aided diagnosis system for the automatic detection of clustered microcalcifications in digitized mammograms.

Data

40 mammograms containing 105 clusters of microcalcifications

Resolution : 0.1mm
Gray Scale : 256 (8 bits)

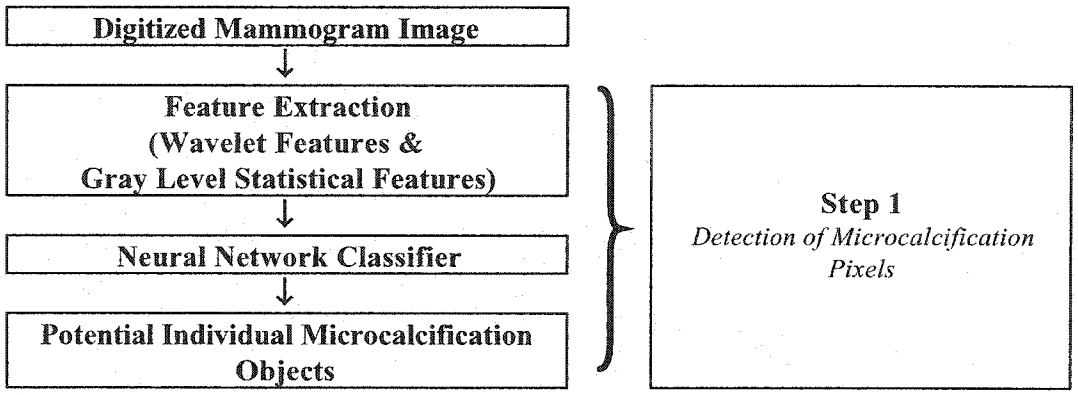
Method

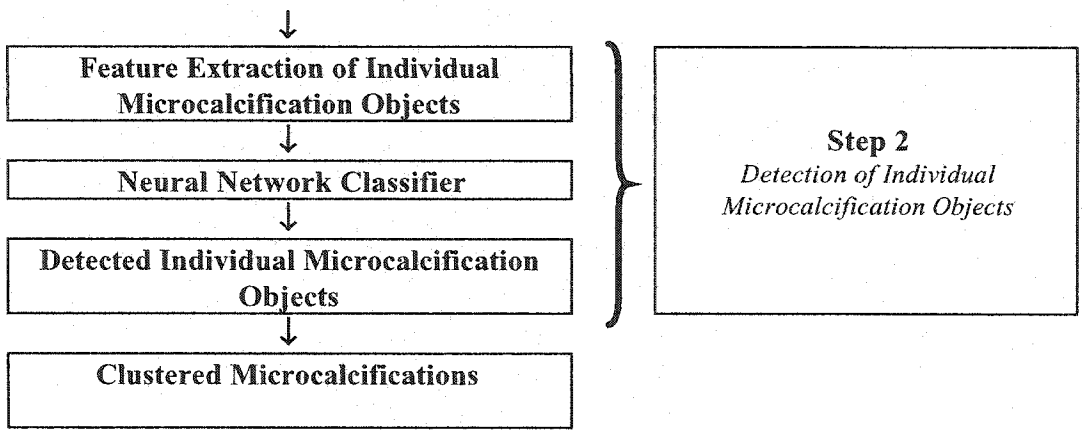
Breast area is segmented out with morphological and thresholding techniques.

Fist step: Potential microcalcification pixels in the mammogram are segmented out by using mixed features consisting of wavelet features and gray-level statistical features, and labelled into potential individual microcalcification objects by their spatial connectivity.

Second step: Individual microcalcifications are detected by using a set of 31 features extracted from the potential individual microcalcification objects.

The discriminatory power of these features is analysed using general regression neural networks via sequential forward and sequential backward selection methods





Feature	*Name*	*Description*
1	Mean	Average gray-level, standard deviation of gray-level, edge strength and background gray-level of each object.
2	Standard Deviation	
3	Edge	
4	Background (bac)	
5	Foreground Background Ratio (fbr)	fbr = mean / bac
6	Foreground Background Difference (fbd)	fbd = mean – bac
7	Difference Ratio (dr)	dr = (mean – bac) / (mean + bac)
8	Area	Size of the object
9	Compactness	C = perimeter^2 / area
10	Elongation	E = max. axis / min. Axis
11-14	Shape Moment I-IV	4 shape moment features
15-21	Invariant Moment I-VII	7 invariant moments
22	Contrast	Second order histogram related features
23	Entropy	
24	Angular Second Moment	
25	Inverse Different Moment	
26	Correlation	
27	Variance	
28	Sum Average	
29	Sum Entropy	
30	Sum Variance	
31	Difference Entropy	

Results

90% mean true positive detection rate with 0.5 FP / image

Statistical Textural Features for Detection of Microcalcifications in Digitized Mammograms.

Kim, JK. *et al.* (1999)
[IEEE Transactions on Medical Imaging]

In this paper, a comparative study of texture-analysis methods is performed for the surrounding region-dependence method and conventional texture-analysis methods, such as the spatial gray-level dependence method, the gray-level run-length method and the gray-level difference method.

Data

120 mammograms : 172 ROIs (128x128) 72 Positive / 100 Negative

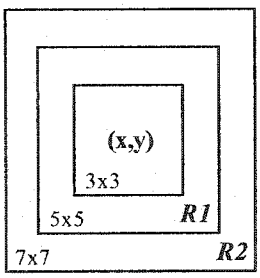
Resolution : 100µm x 100µm
Gray Scale : 4096 (12 bits)

Method

Textural features extracted by these methods are exploited to classify ROIs into positive or negative ones. A three-layer backpropagation neural network is used as a classifier.

Surrounding Region-Dependence Method

The SRDM is based on a second-order histogram in two surrounding regions.



Surrounding region-dependence matrix: $M(q) = [\alpha(i, j)], \quad 0 \le i \le m, \ 0 \le j \le n$

where q = Given threshold
m = Total numbers of pixels in region R1
n = Total numbers of pixels in region R2

and

$$\alpha(i,j) = \#\left\{(x,y) \middle| c_{R1}(x,y) = i \quad \text{and} \quad c_{R2}(x,y) = j, \quad (x,y) \in L_x \times L_y \right\}$$

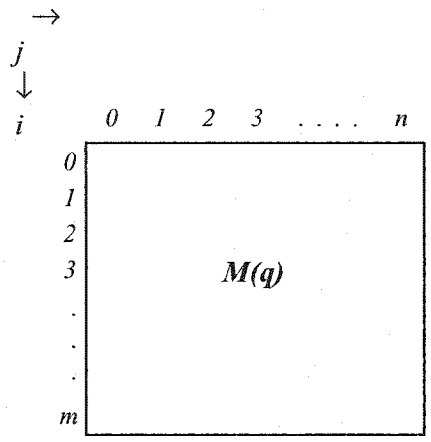
where # = Number of elements in the set
L_x x L_y = Two-dimensional image space

$$c_{R1}(x,y) = \#\left\{(k,l) \middle| (k,l) \in R1 \quad \text{and} \quad \left[S(x,y) - S(k,l)\right] > q\right\}$$
$$c_{R2}(x,y) = \#\left\{(k,l) \middle| (k,l) \in R2 \quad \text{and} \quad \left[S(x,y) - S(k,l)\right] > q\right\}$$

Where $S(x,y)$ = Image intensity of the pixel.

Larger the threshold value q is, the more microcalcifications can be missed
Smaller the threshold value q is, the more sensitive the random noise effect is, so that negative ROIs may be classified as positive.

The texture coarseness or fineness of an image can be interpreted as the distribution of the elements in the matrix $M(q)$.



If a texture is smooth, the distribution of elements should be concentrated on or near upper left corner of the matrix.
If a texture has fine details, the distribution of elements should be spread out along the diagonal of the matrix.

The distribution of elements tends to spread to the right and/or lower right corner of the matrix for positive ROIs.

Features extracted are:

1) Horizontal-weighted sum (HWS)

$$HWS = \frac{1}{N}\sum_{i=0}^{m}\sum_{j=0}^{n} j^2 r(i,j)$$

2) Vertical-weighted sum (VWS)

$$VWS = \frac{1}{N}\sum_{i=0}^{m}\sum_{j=0}^{n} i^2 r(i,j)$$

3) Diagonal-weighted sum (DWS)

$$DWS = \frac{1}{N}\sum_{k=0}^{m+n} k^2 \left(\sum_{\substack{i=0 \; j=0 \\ i+j=k}}^{m\;n} r(i,j) \right)$$

4) Grid-weighted sum (GWS)

$$GWS = \frac{1}{N}\sum_{i=0}^{m}\sum_{j=0}^{n} ijr(i,j)$$

N is the total sum of elements in the surrounding region-dependence matrix:

$$N = \sum_{i=0}^{m}\sum_{j=0}^{n} \alpha(i,j)$$

and $r(i,j)$ is the reciprocal of the element:

$$r(i,j) = \begin{cases} \dfrac{1}{\alpha(i,j)} & \text{if } \alpha(i,j) > 0 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

*Good features should have four characteristics: Reliability, Independence, Discrimination, Small numbers

Spatial Gray-Level Dependence Method

The SGLDM is based on an estimation of the second order joint conditional probability density functions $p(i,j \mid d,\theta)$ for θ = 0, 45, 90 and 135°. The function $p(i,j \mid d,\theta)$ is the probability that two pixels, which are located with an intersample distance d and a direction θ, have a gray-level i and a gray-level j:

$$p(i,j|d,0°) = \#\{((k,l),(m,n)) \in (L_x \times L_y) \times (L_x \times L_y) : k = m \ |l-n| = d,\ S(k,l) = i,\ S(m,n) = j\} / T(d,0°)$$

$$p(i,j|d,45°) = \#\{((k,l),(m,n)) \in (L_x \times L_y) \times (L_x \times L_y) : (k-m = d,\ l-n = -d), \text{ or } (k-m = -d,\ l-n = d),\ S(k,l) = i,\ S(m,n) = j\} / T(d,45°)$$

$$p(i,j|d,90°) = \#\{((k,l),(m,n)) \in (L_x \times L_y) \times (L_x \times L_y) : |k-m| = d, l = n,\ S(k,l) = i,\ S(m,n) = j\} / T(d,90°)$$

$$p(i,j|d,135°) = \#\{((k,l),(m,n)) \in (L_x \times L_y) \times (L_x \times L_y) : (k-m = d,\ l-n = d), \text{ or } (k-m = -d,\ l-n = -d),\ S(k,l) = i,\ S(m,n) = j\} / T(d,135°)$$

where # = Number of elements in the set
$S(x,y)$ = Image intensity of the pixel
$T(d,\theta)$ = Total number of pixel pairs within the image having the intersample distance d and direction θ

Spatial gray-level dependence matrix: $\Phi(d,\theta) = [p(i,j|d,\theta)] \quad 0 \le i,j \le N_g$

Where N_g is the maximum gray-level.

If a texture is coarse and d is small compared to the sizes of the texture elements, this means that the probability distribution in the matrix is concentrated on or near its diagonal.

If a texture is fine, the probability distribution is away from its diagonal.

Thirteen textural are measured:

1) Energy
2) Entropy
3) Correlation
4) Local homogeneity
5) Inertia
6) Sum average
7) Sum variance
8) Sum entropy
9) Difference average
10) Difference variance
11) Difference entropy
12) Information measure of correlation 1
13) Information measure of correlation 2

Gray-Level Run-Length Method

The GLRLM is based on computing the number of gray-level runs of various lengths. A gray-level run is a set of consecutive and collinear pixel points having the same gray-level value.

Gray-level run-length matrix is: $R(\theta) = [g(i, j|\theta)], \quad 0 \le i \le N_g \quad 0 \le j \le R_{Max}$

Where N_g = Maximum gray-level
R_{Max} = Maximum run length which is equal to max $\{L_x, L_y\}$
$g(\cdot)$ = Estimated number of times that a given picture contains a run length j for a gray-level i in the direction of the angle θ.

Five textural are measured:

1) Short-run emphasis
2) Long-run emphasis
3) Gray-level non-uniformity
4) Run-length non-uniformity
5) Run percentage

Gray-Level Difference Method

The GLDM is based on the occurrence of two pixels that have a given absolute difference in gray-level and which are separated by a specific displacement δ.

For any displacement vector $\delta = (\Delta x, \Delta y)$ let $S_\delta(x,y) = | S(x,y)-S(x+\Delta x, y+\Delta y) |$ and $D(i|\delta)$ be the estimated probability-density function:

$$D(i|\delta) = \text{Prob}[S_\delta(x,y) = i]$$

Four possible forms of the vector δ are considered: (0,d), (-d,d), (d,0), (-d,-d) where *d* is the intersample spacing.

Five textural are measured:

1) Contrast
2) Angular second moment
3) Entropy
4) Mean
5) Inverse difference moment

Results

Jack-knife method:

SRDM : Az = 0.93 (0.65 seconds)
SGLDM : Az = 0.88 (681.60 seconds)
GLDM : Az = 0.74 (8.75 seconds)
GLRLM : Az = 0.68 (0.30 seconds)

Round-Robin Method:

SRDM : Az = 0.92
SGLDM : Az = 0.86
GLDM : Az = 0.73
GLRLM : Az = 0.67

The surrounding region-dependence method (SRDM) is shown to be superior to the conventional texture-analysis methods with respect to classification accuracy and computational complexity.

A wavelet-based algorithm for detecting clustered microcalcifications in digital mammograms.

Lado, MJ. *et al.* (1999)
[Medical Physics]

A computerized scheme to detect clustered microcalcifications in digital mammograms has been developed.

Data

55 mammograms containing 95 clusters of microcalcifications.
→ 16 fatty
→ 39 dense

Resolution : 87.5µm / pixel
Gray Scale : 1024 (10 bits)

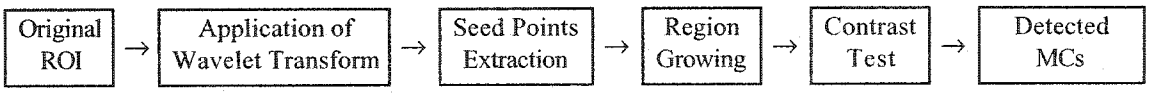
Method

The mammograms were previously classified into fatty and dense, according to their breast tissue. The most appropriate wavelet basis and reconstruction levels were selected.

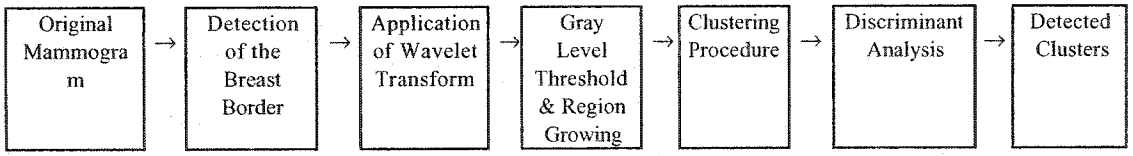
For fatty tissue, symlets with a basis of length 8 were chosen.
For dense tissue, the Daubechies' wavelets with a four-element basis were employed.

Two methods to detect individual microcalcifications were evaluated:
(a) Two-dimensional wavelet transform
(b) One dimensional wavelet transform

General scheme to detect individual microcalcifications in ROIs:



General scheme to detect clustered microcalcifications in mammograms:



Results

One dimensional wavelet transform yielded the best results and was used to detect clustered microcalcifications in the complete mammogram.

When detecting individual microcalcifications

(a) Two-dimensional wavelet transform

Fatty: Sensitivity = 71.11% with FP = 7.13 / image Az = 0.33 ± 0.04

Dense: Sensitivity = 60.76% with FP = 7.33 / image Az = 0.28 ± 0.02

(b) One dimensional wavelet transform

Fatty: Sensitivity = 80.44% with FP = 6.43 / image Az = 0.39 ± 0.03

Dense: Sensitivity = 62.17% with FP = 5.82 / image Az = 0.37 ± 0.02

When detecting clusters of microcalcifications in the entire image

Fatty: Sensitivity = 80.00% with FP = 0.94 / image Az = 0.77 ± 0.09

Dense: Sensitivity = 72.85% with FP = 2.21 / image Az = 0.64 ± 0.07

Globally

Sensitivity = 76.43% with FP = 1.57 / image

Scale-Space Signatures for the Detection of Clustered Microcalcifications in Digital Mammograms.

Netsch, T. *et al.* (1999)
[IEEE Transactions on Medical Imaging]

A method is described for the automated detection of microcalcifications in digitized mammograms.

Data

Nijmegen database : 40 mammograms containing 105 clusters.

Resolution : 0.1 mm / pixel
Gray Scale : 2048 (12 bits)

Method

The method is based on the Laplacian scale-space representation of the mammogram.

First, possible locations of microcalcifications are identified as local maxima in the filtered image on a range of scales. For each finding, the size and local contrast is estimated, based on the Laplacian response denoted as the scale-space signature. A finding is marked as a microcalcification if the estimated contrast is larger than a predefined threshold that depends on the size of the finding.

Scale-space representation of an image f is the convolution of the Laplacian filter and the image for the scale $h = 1, \ldots h_{max}$:

$$[L \circ G_h * f](x,y)$$

$$L \circ G_h(x,y) = n(\sigma)\frac{1}{\pi\sigma^4}\left(1 - \frac{x^2+y^2}{2\sigma^2}\right)e^{-(x^2+y^2)/2\sigma^2}$$

where $-n(\sigma)$ = Normalisation factor = $\frac{1}{16}eh^2$

Methods concerning the scale of objects to be detected by using convolution for different kernel sizes are referred to as scale-space approaches.

Results

Sensitivity = 0.84 with 1.0 FP / image.

Identification of Clustered Microcalcifications on Digitized Mammograms Using Morphology and Topography-Based Computer-Aided Detection Schemes. A Preliminary Experiment.

Chang, YH. *et al.* (1998)
[Investigative Radiology]

A mathematical morphology-based computer-aided detection scheme for the identification of clustered microcalcifications was developed and tested. The potential for improving either sensitivity or specificity by combining the results with those previously reported was investigated.

Data

105 mammograms (Training set)	(144 clusters / 60 malignant, 84 benign)
191 mammograms (Testing set)	(239 clusters / 63 malignant, 176 benign)

Resolution : 100µm x 100µm
Gray Scale : 4096 (12 bits)

Method

Given a digitized mammogram, I, the resulting image obtained from morphology dilation and subtraction is defined as:

$$\hat{I} = I \oplus S - I$$

where $\oplus$ = Morphology dilation
S = Structuring element

For each pixel, a maximum pixel value from among itself and all the surrounding pixels within a derived structuring element is used to substitute the original pixel value. The morphology dilation image is treated as underlying background information for potential microcalcifications.

After the morphology filtering and subtraction, a local thresholding process is used to identify suspicious pixels and to remove background pixels:

$$\bar{I} = \begin{cases} 1 & \text{if } \hat{I} \geq (I \oplus S) \times C \\ 0 & \text{if } \hat{I} < (I \oplus S) \times C \end{cases}$$

where C = Contrast

The result of these operations is a binary image that depicts all suspicious pixels that may be located within a microcalcification.

After the identification of suspicious pixels, simple rule-based criteria are used to identify clusters of microcalcifications:

- Local minimum searching: Preserve candidate pixels for potential microcalcifications while removing pixels that are unlikely to be located within microcalcifications.
- Blob labelling and clustering: Label all the candidate pixels to "blobs" (or connected components) that may correspond to an individual microcalcification, and remove blobs unlikely to represent microcalcifications.
- Clustering analysis: Group or cluster all the labelled blobs so that the clusters of components may correspond to clustered microcalcifications. Then remove the clusters unlikely to represent true-positive cluster microcalcifications of interest (e.g., linear or elongated clusters)

Results

Morphology-based:	Sensitivity 82.9%	FP 1.3 / image
Topography-based:	Sensitivity 89.5%	FP 0.4 / image
With logical OR	Sensitivity 95.4%	
With logical AND	Sensitivity 76.2% with no FP on 93% of images.	

A genetic algorithm-based method for optimising the performance of a computer-aided diagnosis scheme for detection of clustered microcalcifications in mammograms.

Anastasio, MA. *et al.* (1998)
[*Medical Physics*]

In this study, we address the problem of identifying the optimal overall performance by developing an automated method for the determination of the parameter values that maximise the performance of a mammographic CAD scheme.

Data

89 mammograms containing 82 clusters of microcalcifications.

Resolution : 0.1 x 0.1 mm^2
Gray Scale : 1024 (10 bits)
Optical density from 0.2 to 2.75 linearly quantized.

Method

The method utilises a genetic algorithm to search through the possible parameter values (filter weights, threshold levels, and ROI sizes), and provides the set of parameters that minimise a cost function which measures the performance of the scheme.

Three steps:

1. The original mammogram is pre-processed by linear filtering to increase the signal-to-noise ratio of the microcalcifications. This is accomplished by use of a difference-image technique or wavelet transform.

2. The potential microcalcifications are identified in the second step by use of gray-level thresholding and morphological filtering.

3. Extraction of various features of the identified signals to reduce the number of false detections. The signals that remain after feature analysis are subjected to a clustering routine, which groups the detected microcalcifications into clusters.

Ten parameters important for false positive elimination:

- Local threshold value used to extract candidate signals.
- Threshold for the first moment of the power spectrum using a ROI centered about the candidate signal.
- Threshold value for the radiographic contrast (thickness) of the signal.
- Threshold values for the linearity of the signal (parameters #4 & #5).
- Threshold values for the area of the signal (parameters #6, #7 & #8).
- Threshold values for the gradient of the candidate signal (parameters #9 & #10).

Genetic algorithm: selection, genetic operation, and replacement.

Results

Sensitivity : 87%
FP : 1.0 / image

A Novel Approach to Microcalcification Detection Using Fuzzy Logic Technique.

Cheng, HD. *et al.* (1998)
[IEEE Transactions on Medical Imaging]

In this study, a novel approach to microcalcification detection based on fuzzy logic technique is presented.

Data

75 mammograms → 60 abnormal cases
→ 15 normal cases

Image size : 2510 x 2000 pixels
Resolution : 0.1mm / pixel
Gray Scale : 1024 (10 bits)

ROIs : Dimension : 256 x 256 pixels
Gray Scale : 256 (8 bits)

Method

The essential idea of the proposed approach is to apply a fuzzified image on a mammogram to locate the suspicious regions and to interact the fuzzified image with the original image to preserve fidelity.

The major advantage of the proposed method is its ability to detect microcalcifications even in very dense breast mammograms.

The digital mammographic images are the only inputs of the proposed algorithm and no other information is required.

- Image fuzzification
  - The intensities of the image are transformed to an interval [0,1] using a π function. The value of the π function represent the degrees of the closeness of being microcalcifications in terms of intensities.

    The fuzzy region of the π function is chosen as the range from the mean intensity to the maximum intensity of the image, since the proposed approach assumes that the intensities of microcalcifications are higher than the average intensity of the breast tissues.

- Image enhancement
  - Microcalcifications are first enhanced based on their brightness and non-uniformity.

- Irrelevant breast structure removal
  - A curve detector excludes irrelevant breast structures.

- Segmentation
  - Microcalcifications are located using an iterative threshold selection method.

- Image reconstruction
  - The shapes of microcalcifications are reconstructed and the isolated pixels are removed by employing the mathematical morphology technique.

Reflection:

$$\hat{B} = \{x | x = -b, \quad \text{for} \quad b \in B\}$$

Dilation:

$$A \oplus B = \left\{x \middle| \left(\hat{B}\right)_x \cap A \neq 0\right\}$$

Erosion:

$$A \ominus B = \left\{x \middle| (B)_x \subseteq A\right\}$$

where A = Image
B = Small image called structure element (Here = 2x2)

Opening: (Smooth the contour and eliminate thin protrusions of an image)

$$A \circ B = (A \ominus B) \oplus B$$

Closing: (Fill small holes and gaps in the contour of an image)

$$A \bullet B = (A \oplus B) \ominus B$$

The microcalcification reconstruction is performed by the combined operator called close-opening:

$$(A \bullet B) \circ B$$

After performing close-opening, the microcalcifications will be reconstructed to make the holes in microcalcifications be filled, and the isolated pixels be extinguished. However, opening operator may delete some spots, which are not isolated. Spot-finding procedure needs to be applied to undelete sub-region having more than one pixel.

Results

The experiments aptly show that the microcalcifications can be accurately detected even in very dense mammograms using the proposed approach.

1. The microcalcifications are accurately detected even in mammograms of very dense breasts.
2. The irrelevant breast-structures can be easily identified and removed.
3. Processing time is very fast since the major computation is for global thresholding.
4. Some parameters can be adjusted in order to find out different levels of TP and FP rates.

TP = 96% with FP = 4.0 / image

Analysis of methods for reducing false positives in the automated detection of clustered microcalcifications in mammograms.

Nagel, RH. *et al.* (1998)
[*Medical Physics*]

This paper concerns the feature analysis stage of the computer scheme, which is designed to remove some of the false-computer detections. The goal of the research is to develop a computerized scheme for the detection of clustered microcalcifications on mammograms. The purpose of this scheme is to reduce the chance that a radiologist will miss a cancer

Data

39 mammograms (Training set)
50 mammograms (Testing set)
Contains 41 clusters of microcalcification

Resolution : 0.1 x 0.1 mm / pixel
Gray Scale : 1024 (10 bits)

Method

Three methods have been investigated:

1. Rule based method
2. Artificial Neural Network
3. Combined method

In the detection scheme, FPs are removed by feature analysis based on the physical characteristics of potential microcalcifications. Five features of the detected signals are used:

- Area
- Contrast
- First moment of the power spectrum
- Mean pixel value
- Edge gradient

Detection

The computerized method detects clustered microcalcifications by a series of four steps:

(1) Difference-Image technique
A linear filter is used to increase the signal-to-noise ration of microcalcifications by suppressing normal background structure in the mammograms.

(2) Signal-Extraction technique
Morphological erosion and a global and local adaptive gray-level thresholding are applied to the processed difference image to identify all potential microcalcifications.

(3) Feature Analysis
Five different features are identified for each signal detected and are used to eliminate FP signals.

(4) Shift-Invariant Artificial Neural Network (SIANN)
After feature analysis, the detected clusters are used as input into the SIANN. The SIANN further eliminates some false-positive clusters.

Results

Sensitivity: 83%

1. Rule based network 1.9 FP / image
2. Artificial Neural Network 1.6 FP / image
3. Combined method 0.8 FP / image

Combined method is the best because of elimination of different types of false positives.

Digital Mammography: Hybrid Four-Channel Wavelet Transform for Microcalcification Segmentation.

Qian, W. *et al.* (1998)
[*Academic Radiology*]

The authors evaluated an algorithm for the automatic segmentation of microcalcification clusters at digital mammography. Two- and four-channel wavelet transforms were evaluated to determine whether sensitivity if the detection of microcalcification clusters can be improved and if the selective reconstruction of the high-order M^2 subimages allows better preservation of the segmented microcalcification , which is required for their classification

Data

100 mammograms:
- 52 cases with at least one microcalcification cluster
  ➥ 46 malignant, 6 benign
- 48 normal cases

Resolution : 105µm
Gray Scale : 4096 (12 bits)

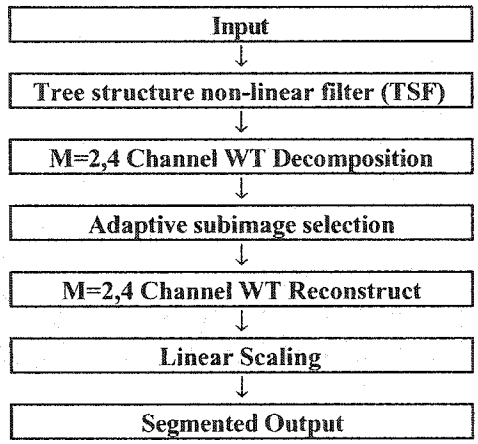
Method

The hybrid method involved the use of a non-linear filter for noise suppression coupled with wavelet transforms for image decomposition and an adaptive method for selective subimage reconstruction as a basis for segmentation of microcalcification clusters.

The four-band analysis filters Hk(z), where k = 0,1,2 and 3, split the input image into 16 subband images that, in turn were decimated by 4.

At the synthesis filter bank, all selected subband images were interpolated and recombined by using the synthesis filter Gk(z)

Block diagram of modules used for segmentation of MCCs



Results

The two- and four-channel wavelet transforms yielded:

Sensitivity	: 93%	94%
FP	: 1.58	1.35 / image

Accurate segmentation and contrast measurement of microcalcifications in mammograms: A phantom study.

Veldkamp, WJH. *et al.* (1998)
[*Medical Physics*]

In this article, performances of different methods for segmentation of microcalcifications are compared. The authors are developing a computer-aided diagnostic method to assist radiologists in differentiating between malignant and benign clustered microcalcifications in mammograms.

Data

Phantom
Resolution : 50µm / pixel
Gray Scale : 4096 (12 bits)

Method

Chan et al. : Local noise-based threshold for region growing with background trend correction
Lefebvre et al. : Local noise-based threshold for region growing in a signal enhanced image without background trend correction.
Jiang et al. : Background trend correction and use a signal dependent threshold for region growing.

SEGMENTATION METHODS

1. Thresholding methods

A global technique applies a single threshold to the entire image
In a local technique, thresholds are determined for each pixel or for small subimages.

a) Local noise dependent threshold

When the background region contains a lot of noise, regions of thresholded background pixels may be linked to the segmented object. To prevent thresholding noisy pixels in the neighbourhood of a microcalcification it might be beneficial to increase the segmentation threshold with the noise level in the background.

High frequency noise n in the background region B can be estimated by calculating local contrast c_i of pixels at site i:

$$c_i = y_i - \frac{1}{N}\sum y_i \quad \text{for } i \in B,$$

Measure for local high frequency noise n is defined by:

$$n = \frac{1}{M} \sum_{i=0}^{M-1} |c_i|$$

A pixel is marked if its value exceeds a certain noise dependent level T_n:

$$T_n = y_B + a_n n$$

with y_B = Mean pixel value of the background
a_n = Constant

b) Fixed contrast threshold

In the fixed contrast method, pixels are thresholded when their contrast to the background exceeds a certain level. Pixel contrast is calculated by taking the difference in pixel intensity and the mean background intensity.

After digitisation and using a logarithmic scaling, pixel value y_i are related to optical density OD by:

$$y_i = c_0 [\log I_0 - OD]$$

with I_0 and c_0 constants related to calibration of the film digitiser.

$$T_C = y_B + a_C$$

with y_B = Mean pixel value of the background
a_C = Constant

c) Local signal dependent threshold

For thin objects, the threshold value should be close to y_B. For thick objects, this might not be a good choice. A low threshold value may result in overestimation of object size for thicker objects since blurring leads to higher intensity of pixels adjacent to the object region. The local signal dependent criterion is expected to be insensitive for this. The threshold level will be increased with the signal strength.

The mean intensity $\bar{y}$ is calculated as a measure for signal intensity:

$$\bar{y} = \frac{1}{N}\sum_{i=0}^{N-1} y_i$$

A pixel is marked if its value exceeds a certain level T_s defined as:

$$T_s = y_B + a_s(\bar{y} - y_B)$$

with a_s = Constant with values between 0 and 1.

2. Iterative method

To reduce the influence of noise on segmentation, an iterative segmentation approach based on a Markov random field is used. In a Markov random field (MRF) for each pixel, a neighbourhood is defined. The MRF model is specified by giving the conditional probability distribution of a pixel label given its gray-level and the labels of its neighbors.

CONTRAST MEASUREMENT

Object contrast of microcalcification is calculated by computing the mean of the contrast values for all pixels in the segmented region and by taking a correction term (A_0/A) for the MTF into account:

$$C^{mc} = (A_0/A)\frac{1}{N}\sum_{i=0}^{N-1} C_i^{mc}$$

with A = Area of the object

$$A_0 = \left(\iint |T(f)|^2 \, |MTF_s(f)|^2 \, df_x df_y\right)^{-1}$$

where $T(f)$ = Fourier Spectrum of the object

MTF_s = Combined modulation transfer function of the screen/film system and digitiser.

Results

Thresholding methods based on a local-noise dependent threshold or a fixed contrast threshold give very poor results yielding size and contrast measurements that can hardly be used for classification purposes.

By using a signal dependent threshold or the iterative method, based on a Markov random field model, much better results could be obtained.

Detection of Microcalcifications in Digital Mammograms Using Wavelets.

Wang, TC. *et al.* (1998)
[*IEEE Transactions on Medical Imaging*]

This paper presents an approach for detecting microcalcifications in digital mammograms employing wavelet-based subband image decomposition.

Data

N/A

Method

Given that the microcalcifications correspond to high-frequency components of the image spectrum, detection of microcalcifications is achieved by decomposing the mammograms into different frequency subbands, suppressing the low-frequency subband and finally reconstructing the mammogram from the subbands containing only high frequencies.

Wavelets

Wavelet-based image decomposition can be interpreted as an image filtering process.

In signal analysis, a signal $f(t)$ is often represented by a weighted sum of building blocks, or *basis functions*:

$$f(t) = \sum_i c_i \psi_i(t)$$

where $\psi_i(t)$ = Basis functions
c_i = Coefficients or weights.

Since the basis function $\psi_i(t)$ are fixed, the information about the signal is carried by the coefficients.

A signal can be represented in wavelet domain, or a wavelet decomposition, as:

$$f(t) = \sum_a \sum_b c_{ab} \psi_{ab}(t) \qquad \text{where } \psi_{ab}(t) = 2^{a/2}\psi(2^a t\text{-}b)$$

Results

Further studies are needed to investigate the potential of wavelet-based subband image decomposition as a tool for detecting microcalcifications in digital mammograms.

Optimally weighted wavelet transform based on supervised training for detection of microcalcifications in digital mammograms.

Zhang, W. *et al.* (1998)
[*Medical Physics*]

In this paper, a technique for optimising the weights at individual scales in the wavelet transform to improve the performance of CAD scheme based on the supervised learning method is developed.

Data

39 mammograms containing 41 clusters

Resolution : 0.1mm x 0.1mm
Gray Scale : 1024 (10 bits)

Method

- Digitized mammograms are processed by a noise-reduction filter based on mathematical morphology for removal of small spikes.
- Resulting mammograms are then transformed by means of the wavelet transform.
- The enhanced images are processed by existing procedures in CAD scheme, including gray-level thresholding, feature extraction and clustering tests for detection of clustered microcalcifications.
- Clusters obtained by the partial reconstruction method are combined with the clusters reported by the difference-image technique through a logical OR operation to yield the final clustered microcalcifications.

The 8-tap Least Asymmetric Daubechies' wavelet (Symlet) is used as the mother wavelet.

In this study, the emphasis is made on finding an optimal combination of weights at various scales to obtain a better performance.

Results

Az = 0.92
Sensitivity : 87%
Specificity : 80%

Segmentation Algorithms for Detecting Microcalcifications in Mammograms.

Bankman, IN. *et al.* (1997)
[*IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*]

In this paper, a new segmentation algorithm is presented and comparison is made with the multi-tolerance region growing algorithm and the active contour. The new algorithm operates without statistical models, local statistics or thresholds to be selected.

Data

6 mammograms containing 15 clusters for a total of 124 microcalcifications.

Resolution : 25µm
Gray Scale : 4096 (12 bits)

Method

A. Multi-tolerance Region Growing

A region is grown around a seed pixel by appending 4-connected pixels that satisfy:

$$(1+\tau)(F_{Max}+F_{Min})/2 \geq p \geq (1-\tau)(F_{Max}+F_{Min})/2$$

where τ = Tolerance parameter
F = Current maximum and minimum values in the region grown that far

Three features are extracted from each region grown with a different tolerance level:

- Shape compactness
- Center of gravity
- Size

The algorithm determines the value of τ that results in the minimal change in the vector of three features with respect to the previous τ value in the sequence by computing a normalised distance between consecutive vectors. The vector minimal distance indicates the best choice of τ.

B. Active contours

The dynamics of the original active contour model parametrized by $v(s)=(x(s),y(s))$ are obtained by minimising the energy functional:

$$E[v(s)] = \int_{\Omega} E_{int}[v(s)] + P[v(s)] + E_{ext}[v(s)]ds$$

where E_{int} = Internal energy due to the elasticity and the rigidity
P = Potential energy obtained from the image data
E_{ext} = Energy of external forces that can be applied to the contour
Ω = Contour

The internal energy is expressed by:

$$E_{int} = w_1|v'(s)|^2 + w_2|v''(s)|^2$$

where w_1, w_2 = Coefficients that control the elasticity and rigidity.
Prime (') = Denote differentiation.

The active contour that minimises $E(v)$ satisfies the Euler-Lagrange equation:

$$-(w_1 v')' + (w_2 v'')'' = F(v)$$

where $F(v)$ = Force due to the combined effects of the potential energy and external energy.

In this study, the balloon forces and the image force normalisation are implemented:

$$F(v) = k_1 n(s) - k_2 \frac{\nabla P}{\|\nabla P\|}$$

where $n(s)$ = Unit vector normal to the contour at point $v(s)$, oriented toward the outside of the contour.
k_1 = Magnitude of the balloon inflation force
k_2 = Coefficient of the normalised image force.

The value of k_2 is selected to be slightly larger than k_1 to allow edge points to stop the inflation force.

C. New Algorithm

The segmentation algorithm that is presented is based on the fact that in a given image $f(x,y)$, the edge of a microcalcification to be segmented is a closed contour around a known pixel (x_0,y_0), the local intensity maximum. For each pixel is defined a slope value $s(x,y)$ referred to $f(x_0,y_0)$ such that:

$$s(x,y) = \frac{f(x_0,y_0) - f(x,y)}{d(x_0,y_0,x,y)}$$

where $d()$ = Euclidean distance between the local maximum pixel and pixel (x,y).

The line search is applied in 16 equally spaced directions originating from the seed pixel. For each direction, the edge pixel and all pixels between the local maximum and the edge pixel are labelled. All labelled pixels are used as seeds for growing a region. To identify all pixels lying within a contour defined by the edge points, the region should grow essentially on pixels with increasing intensity and toward the local maximum.

Discrimination Potential

Four features were used to assess the discrimination potential:

1) *Contrast* was measured as the gray-level difference between the maximal pixel in the structure and the mean of pixels around its edge.
2) *Relative contrast* was computed as the ratio of the *contrast* to the maximal pixel value.
3) *Area* was computed as the number of pixels in the grown region.
4) *Edge sharpness* was the mean of the gradient computed with the Sobel operator across all edge pixels.

Results

Az	Multi-tolerance Region Growing	Active Contours	Hill Climbing
Contrast	0.80	0.83	0.83
Relative Contrast	0.83	0.90	0.90
Area	0.63	0.60	0.54
Edge Sharpness	0.80	0.85	0.85

Segmentation and numerical analysis of microcalcifications on mammograms using mathematical morphology.

Betal, D. *et al.* (1997)
[*The British Journal of Radiology*]

The top-hat and watershed algorithms of mathematical morphology have been applied to detect automatically and segment microcalcifications on mammograms.

Data

38 mammograms: 19 benign
19 malignant

Resolution : 40µm / pixel

Method

Further mathematical morphology algorithms were applied to describe microcalcification shape in terms of the presence or absence of infoldings, elongation, narrow irregularities and wide irregularities.

Detection and segmentation of microcalcifications

They are four stages in the image analysis routine:

Top-hat algorithm is used to detect each microcalcification
Watershed algorithm is used to segment the detected microcalcification
Numerical analysis of the segmented microcalcification

First, shape properties of individual microcalcification is considered
Second, properties of the cluster as a whole is incorporated

4.1) Shape analysis of microcalcification

Microcalcification shape has been described as one of the major criteria for distinguishing malignant & benign clusters.

Four shape features were analysed:

- Presence / absence of infolding
- Elongation
- Narrow irregularities
- Wide irregularities

4.2) Cluster feature analysis

Global features refer to properties of the cluster such as total number cluster shape and spatial distribution of microcalcifications.

The cluster shape was determined by constructing a convex hull enclosing the microcalcifications.

Cluster features measured are:

Feature	Description
Number in cluster	Number of microcalcifications within convex hull
Cluster area	Area of polygon enclosed by convex hull
Cluster perimeter	Length of convex hull enclosing cluster
Cluster density	Ratio of number of microcalcifications in cluster to cluster area
Roundness	Percentage of round microcalcifications in cluster
Elongation	Percentage of elongated microcalcifications in cluster
Irregularity	Percentage of irregular microcalcifications in cluster
* Distance to center	Mean distance of individual microcalcifications to cluster center
* Distance to nearest neighbour	Mean distance between neighbouring microcalcifications
* Microcalcification area	Area of segmented binary objects
* Background std	Std of gray-level in local background region
* Circularity	Compactness measure, a value of 1.0 indicates a circular object
* Contrast	Ratio of gray-level within microcalcification to local background
* Edge strength	Average gray-level along microcalcification boundary
* Smoothness	Gray-level fluctuation within microcalcification

Classification was made using the KNN classifier with the "jack-knife" technique.

Two ROC analysis were made:

- ROC analysis based on the shape of individual microcalcifications
- ROC analysis based on cluster features

Results

2162 microcalcifications → 681 benign
→ 1481 malignant

Malignant microcalcifications had a greater range of areas (0.043-1.32 vs 0.012-0.93)
had a greater median areas

	Malignant	Benign
Round	74%	85%
Elongated	15%	10%
Irregular	11%	5%

The best performance was found using the four features of irregularity, roundness, cluster number and interquartile range of microcalcification.

⇒ Az = 0.84 when both views are considered.

Computer-aided Detection of Clustered Microcalcifications on Digitized Mammograms: A Robustness Experiment.

Chang, YH. *et al.* (1997)
[*Academic Radiology*]

The authors assessed the performance of an existing computer-aided diagnosis (CAD) scheme for the detection of clustered microcalcifications in a large image database.

Data

386 mammograms: 191 images depicted 239 microcalcification clusters.
195 images without microcalcification clusters.

Resolution : 100 x 100 µm
Gray Scale : 4096 (12 bits)

Method

A previously developed, rule-based system was used to assess detectability of microcalcification cluster.

The CAD scheme for microcalcification cluster detection includes the following steps:

a) Image filtering and thresholding
b) Local minimum search
c) Labelling and clustering
d) Topographic feature analysis
e) Reclustering

Results

Sensitivity : 89.5%
FP : 0.39 / image (75% of all images had no FP)

Fractal Modelling and Segmentation for the Enhancement of Microcalcifications in Digital Mammograms.

Huai, L. *et al.* (1997)
[*IEEE Transactions on Medical Imaging*]

The objective of this research is to model the mammographic parenchymal, ductal patterns and enhance the microcalcifications using deterministic fractal approach. In this paper, a methodology based on fractal image modelling is developed to analyse and model breast background structures.

Data

30 mammograms
Image Size : 1792 x 2560
Resolution : 100 µm x 100 µm
Gray Scale : 4096 (12 bits)
ROI : 512 x 512

Method

General mammographic parenchymal and ductal patterns can be well modelled by a set of parameters of affine transformations. Therefore, taking the difference between the original image and the modelled image can enhance microcalcifications.

The basic idea is that if we can tell the different properties of disease patterns (microcalcification) and background pattern in both spatial and frequency domains, then we can separate the whole image into different layers using different models according to the difference in patterns.

II. ENHANCEMENT TECHNIQUES

Review of
1. Enhancement by contrast stretching
2. Enhancement by histogram modelling
3. Convolution mask enhancement
4. Fixed-neighbourhood statistical enhancement
5. Region-based enhancement
6. Morphological operations
7. Partial wavelet reconstruction

Evaluation of Enhancement

In order to evaluate the enhancement results, they computed:

- Contrast
- Contrast improvement index (CII)
- Background noise level
- Peak signal-to-noise ratio (PSNR)
- Average signal-to noise ratio (ASNR)
-

Contrast: $C = \frac{f - b}{f + b}$

with f = mean gray-level of the object
b = mean gray-level of the background

Contrast improvement index (CII): $CII = \frac{C_{processed}}{C_{original}}$

Background noise level: $\sigma = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(b_i - b)^2}$

with b_i = Gray-level of a surrounding background region.

Peak signal-to-noise ratio (PSNR): $PSNR = \frac{p - b}{\sigma}$

with p = maximum gray-level value of foreground

Average signal-to noise ratio (ASNR): $ASNR = \frac{f - b}{\sigma}$

Results

Compared to methods based on morphological operations and partial wavelet reconstruction, in term of contrast, CII, noise level, PSNR and ASNR, the fractal approach was the best.

An improved shift-invariant artificial neural network for computerized detection of clustered microcalcifications in digital mammograms.

Zhang, W. *et al.* (1996)
[*Medical Physics*]

A shift-invariant artificial neural network (SIANN) has been applied to eliminate the false-positive detections reported by a rule-based computer aided-diagnosis scheme.

Data

39 mammograms (Training set)
50 mammograms (Testing set)

Resolution : 0.1 mm x 0.1 mm
Gray-level : 1024 (10 bits)

Method

Regions of interest (ROIs) are selected around the centres of the rule-based CAD detections and analysed by the SIANN. Image-feature (area, linearity) analysis is employed to the output of the SIANN in an effort to eliminate some of the false detections.

$$\text{Linearity of a signal} \Rightarrow LS = 1 - \frac{S_{dct}}{S_{sqr}}$$

where S_{dct} = Area of the detected signal
S_{sqr} = Area of a square for which the length of its side is equal to the longest axis of the signal.

Results

Az = 0.90 for the testing set

Approximately 62% of false-positive clusters detected by the rule-based scheme were eliminated without any loss of the true positive clusters by using the improved SIANN with image feature analysis technique.

Detection and Characterisation of Microcalcifications in Digital Mammography.

Guillemet, H. *et al.* (1996)
[Proceedings 3rd International Workshop on Digital Mammography]

In this study, a method is proposed where clusters are both automatically detected and given a malignancy index.

Data

150 mammograms

Resolution : 83µm
Gray Scale : 4096 (12 bits)

Method

Each step of the method, a reduction is achieved by rejecting some parts of the image in which clusters are unlikely to lie.

Steps are :

Breast segmentation	: Uses of simple histogram classification coupled with topological considerations on the resulting labelled image.
Gray scale transformation	: Means to uniformly distribute the useful information on the whole gray scale and to reduce the image depth.
Suspicious area detection	: Models the parenchyma by a stochastic fractal texture model.
Microcalcification recognition	: Computes of isophote maps. A microcalcification model is defined by imposing topological and morphological constraints on the isophotes. The isophotes satisfying the constraints are selected as candidate microcalcification contours.
Cluster detection	: Uses of a hierarchical clustering algorithm. Only the areas of the image containing aggregated candidate microcalcifications are retained.
Microcalcification classification	: Fourier descriptors are computed from the closed contours and feed a supervised classifier in order to reproduce a standard radiological classification of microcalcifications.
Cluster classification	: A second supervised classifier, using the distribution of the microcalcifications in each class together with general cluster features, is in charge of estimating a degree of malignancy.

Results

Detection of microcalcification : Sensitivity 58% with 1.5 FP / mammogram
Localisation of clusters : Sensitivity 95%

Computer-aided detection of mammographic microcalcifications: Pattern recognition with an artificial neural network.

Chan, HP. *et al.* (1995)
[*Medical Physics*]

In this study, investigation is made about the effectiveness of a signal classifier based on a convolution neural network (CNN) approach for improvement of the accuracy of the detection program.

Data

52 mammograms
Training Set = Average (16) and subtle (22) groups
Testing Set = Average (16) and subtle (22) groups OR Obvious group (14)

Resolution : 0.1 mm / pixel
Gray Scale : 4096 (12 bits)

Method

The CNN is different from the commonly used back-propagation neural network in that its input is a ROI from the image instead of extracted image features. It includes individual microcalcification instead of a cluster. The output of the CNN is a decision score for determination of the presence of a microcalcification instead of a processed image ROI. No further image processing techniques such as thresholding and region growing have to be applied to an output ROI to determine if a microcalcification is present.

ROIs containing potential individual microcalcifications are first located on each mammogram by the automated detection program:

- Pre-processing

  Edge detector detects the breast boundary and divides the image into two regions:
  → Intern and external to the breast

  A signal-enhancement filter (1x1 kernel) is employed to enhance the microcalcifications

  A signal-suppression filter (box-rim filter with an 8x8 kernel of constant weights around the rim and a 4x4 central area of zero weights) is employed to remove or suppress the microcalcifications and smooth the noise.

Subtracting the two filtered images results in an SNR-enhanced image in which the low-frequency structured background is removed and the high frequency noise is suppressed. (Difference-image technique)

* When both the signal-enhancement filter and the signal suppression filter are linear, (as used here) the difference-image is equivalent to bandpass filtering.

➢ Segmentation

Gray-level histogram of the pre-processed image within the breast region is computed. A gray-level thresholding technique is used to locate potential signal sites above a global threshold. The threshold is changed iteratively until the number of sites obtained falls within the chosen input maximum (4000) and minimum (3000) numbers.

At each potential site, a locally adaptive gray-level thresholding technique in combination with region growing is performed to determine the number of connected pixels above a local threshold, which is calculated as the product of the local RMS noise and an input SNR threshold.

The signal characteristics to be used in the classification step are obtained here:

- Size
- Maximum contrast
- SNR
- Location

➢ Classification

Three test are performed to distinguish signals from noise or artefacts:

- A lower/upper bound is imposed on the size of the extracted signal
- A upper bound is set on contrast
- Regional clustering

  A signal is kept if the number of signals found within a neighbourhood of a chosen input diameter (1 cm) around that signal is greater than an input minimum number.

The ROIs from one set of the mammograms are used to train CNNs of different configurations with a back-propagation method. The generalisation capability of the trained CNNs is then examined by their accuracy of classifying the ROIs from the other set and from the obvious group.

Results

Az = 0.9

By incorporating a trained CNN into the detection program:

The CNN classifier could reduce the number of FP by more than 70%.

Obvious cases: TP = 100% FP = 0.1 / image
Average cases: TP = 90% FP = 1.5 / image

Tree structured wavelet transform segmentation of microcalcifications in digital mammography.

Qian, W. *et al.* (1995)
[*Medical Physics*]

A novel multistage algorithm is proposed for the automatic segmentation of microcalcification clusters in digital mammography.

Data

100 mammograms (single view) : 50 malignant → 8 benign / 42 normal

Resolution : 105µm
Gray Scale : 4096 (12 bits)

Method

First, a tree structured non-linear filter is proposed for suppressing image noise, while preserving image details, to potentially reduce the false positive detection rate for microcalcification clusters.

Second, a tree structured wavelet transform is applied to the images for microcalcifications segmentation. The TSWT is designed to zoom into desired frequency channels and perform selective decomposition and reconstruction of mammographics features such as the microcalcification clusters.

Third, automatic linear scaling is used to display the image of the segmented microcalcification clusters on a computer monitor for interpretation.

Scaling the input image gray-level to 0 → L:

$$y_{out}(i,j) = L[x_{in}(i,j) - \min] - (\max - \min)$$

Better image enhancement can be achieved if:

a) A CWMF (Central Weighted Median Filter) is used instead of a standard median filter
b) Variable shape (curved and linear) filter windows are employed instead of a conventional square linear window
c) Several CWMFs are implemented in a multistage structure. (Adjustable to the requirements of a particular problem)

Results

Sensitivity : 94% with 1.62 FP / image.

A fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms.

Lefebvre, F. *et al.* (1995)
[*Medical Physics*]

The study presents a computerized method for the automated segmentation of individual microcalcifications in a ROI known to contain a cluster in digital mammograms.

Data

408 mammograms
81 simulated clusters

Area : 26 x 35 mm^2 (512 x 512)
Resolution : 0.051 x 0.068 mm^2
Gray Scale : 256 (8 bits)

Method

Mammographic parenchyma can be accurately modelled with the fractal approach, but not areas with microcalcifications. The digitized image is divided into 16x16-pixel overlapping windows and those accurately modelled by the fractal model are eliminated. Then, local thresholding of the ROIs using an iterative method, the elimination of some of the artefacts and identification of the clustered microcalcifications using a clustering algorithm are done.

General scheme of the detection method :
Digitized mammogram
Feature enhancement
Fractal selection
Local thresholding
Preliminary selection of the objects
Objects clustering

Feature enhancement

The aim of feature enhancement is to refine image signals so that the microcalcifications can be better extracted by an automatic analysis system. That can be achieved by enhancing the contrast of the microcalcifications or by reducing the background intensity fluctuations.

Our results demonstrated that the mammographic background could not be accurately fitted to a plane and the relative contrast of the microcalcifications was not enhanced.

Best results are obtain using the specific filter developed by Chan:

1. Image is obtained by the difference between a signal-enhanced image and a signal-suppressed image.
2. Signal-enhanced image is obtained using a matched filter with a 3x3 kernel.
3. The signal-suppressed filter is a contrast-reversal filter applied to the original image. Since the low-frequency components are practically the same in both images, the background intensity fluctuations are reduced in the difference image.

Fractal selection

The main parameter of the fractal model is the fractal dimension which can be any real value between the topological dimension Dt and Dt+1. D characterises the roughness: when D=2.0, the surface is a flat plane; the more its value approaches 3, the rougher the surface.

A fractal surface can be defined as a surface whose area A_r complies with the following equation which is derived from the self-similarity property: $A_r = K \times r^{2-D}$.

r = elementary ruler area (here r = 1 to 6)
K = scaling constant
D = fractal dimension (2 D3)

$$u_0(i,j) = p(i,j)$$

$$u_r(i,j) = \max\left\{ \begin{array}{ll} u_{r-1}(i,j)+1 & \max\ u_{r-1}(k,l) \\ \|(k,l)-(i,j)\| \le 1 & \end{array} \right\}$$

Blanket Volume

$$V_r = \sum_{(i,j)} [u_r(i,j) - p(i,j)]$$

$$A_r = V_r - V_{r-1}$$

$$\log(A_r) = (2-D)\log(r) + K'$$

A_r computed for $r = 1,2,...$

Results

Simulated clusters: 59% FP = 4.3 / image
Mammograms : 69% FP = 6.0 / image

Image feature analysis and computer-aided diagnosis in mammography: Reduction of false positive clustered microcalcifications using local edge-gradient analysis.

Ema, T. *et al.* (1995)
[*Medical Physics*]

To improve the performance of a computerized scheme for detection of clustered microcalcifications, causes of detected false-positive microcalcification signals were analysed.

Data

First : 39 mammograms (Training set)
Second : 50 mammograms (Testing set)

Each contains 41 clusters of microcalcifications.

Resolution : 0.1 x 0.1 mm
Gray Scale : 1024 (10 bits)
Optical density from 0.2 to 2.75 linearly quantized.

Method

The current scheme uses the first moment of the power spectrum and the distribution of microcalcification signals to eliminate false-positive microcalcification signals.

The false positives were grouped into four categories:
- → Microcalcificationlike noise patterns
- → Artefacts
- → Linear patterns
- → Others

In an edge-gradient analysis, local edge-gradient values at signal-perimeter pixels of detected microcalcification signals were determined to eliminate false positives that look like subtle microcalcifications or are due to artefacts.

In a linear-pattern analysis, the degree of linearity for linear patterns was determined from local gradient values from a set of linear templates oriented in 16 different directions. This analysis can eliminate false-positive microcalcification signals that are caused by bright linear patterns from normal breast anatomy.

A. Detection of clustered microcalcifications

The locations of clusters, which contain three or more microcalcification signals within a given region area, were detected with an automated scheme. For a digitized mammogram, a difference image was created by subtracting a signal-suppressed image from a signal-enhanced image. Global thresholding technique and an adaptive local thresholding technique were then employed to identify candidates of individual microcalcification signals. Feature analysis, including the first moment of the power spectrum, were applied to eliminate some false-positive microcalcification signals.

B. Determination of local edge gradients along signal-perimeter pixels

Use of a ROI (32x32) placed on the centroid of a microcalcification. The non-uniform background (low spatial frequency trend) was corrected by using a two-dimensional surface-fitting technique with a third degree polynomial. In the background corrected ROI, a pixel having the local maximum value was searched and employed to identify pixels representing the detected signal.

Absolute values of edge gradients, g, were calculated at each signal-perimeter pixel of the signal.

$$g = \sqrt{g_x^2 + g_y^2}$$

C. Determination of physical measure of linear pattern

In the linear-pattern analysis, we used three linear templates in 16 different orientations. Local gradient values were calculated for each set of corresponding pixel along the templates except for the five central elements.

$$G_i = 2A_i - B_i - C_i$$

where A_i, B_i and C_i are average pixel value for the ith element of the three columns.

Calculated local gradient values were thresholded using a level equal to the std of the pixel values for the pixel in a box-rim (outer: 21x21; inner 15x15) region surrounding the signal.

Results

- First (39 mammograms) Training Set

Edge gradient / Linear pattern analysis : Elimination of 59% / 25% of FP with loss of 3% of TP
Both methods : Elimination of 73% of FP with loss of 3% of TP

Best: Sensitivity: 83% with FP = 0.64 / image

- Second (50 mammograms) Testing Set

Edge gradient / Linear pattern analysis : Elimination of 62% / 31% of FP with loss of 3% of TP
Both methods : Elimination of 80% of FP with loss of 3% of TP

Best: Sensitivity: 88% with FP = 1.1 / image

Best of best: Sensitivity: 85% with FP = 0.9 / image

The edge-gradient analysis and the linear-pattern analysis can reduce the false-positive detection rate, while maintaining a high level of the sensitivity.

Computerized Detection of Clustered Microcalcifications: Evaluation of performance on Mammograms from Multiple Centres.

Nishikawa, RM. *et al.* (1995)
[*Radiographics*]

The study investigates the performance of a computerized method for the automated detection of clustered microcalcifications in digitized mammograms from a variety of screening centres.

Data

39 mammograms containing 41 clusters

Resolution : 0.1 mm / pixel
Gray Scale : 1024 (10 bits)

Method

First, breast area is extracted from the digitized mammogram by using histogram analysis of local gray values, morphologic erosion and region growing with four-point connectivity.

Second, spatial linear filtering is performed to enhance the signal-to-noise ratio of microcalcifications by suppressing the appearance of the normal background structure of the breast.

Third, potential microcalcifications are identified by using both global and local gray-level thresholding and a morphologic erosion operator. Gray-level thresholding eliminates pixels whose values are less than some threshold value. In global thresholding, the threshold value is set so that only 2% of the brightest pixels are kept. The local threshold value is chosen to be the mean plus a multiple of the std of the pixel value in a 51x51 pixels region.

Fourth, features of the signals are automatically extracted from the image and are used to eliminate false signals from further consideration. Features used are:

- Area
- Contrast
- Texture
- Spatial distribution

Finally, potential clusters of microcalcifications are used as input to a shift invariant artificial neural network, which eliminates false clusters from the image.

Results

Subtlety rating	Sensitivity	FP Rate
1	0.40	1.40
2	0.69	0.62
3	1.00	0.54
4	1.00	0.22
5	1.00	1.00

Computer-aided detection of clustered microcalcifications on digital mammograms.

Nishikawa, RM. *et al.* (1995)
[*Medical & Biological Engineering & Computing*]

A computer-aided diagnosis scheme to assist radiologists in detecting clustered microcalcifications from mammograms is being developed.

Data

78 mammograms : 39 with no visible clusters.
39 with at least one cluster.

Subset: 30 normal mammograms
30 mammograms with microcalcification clusters

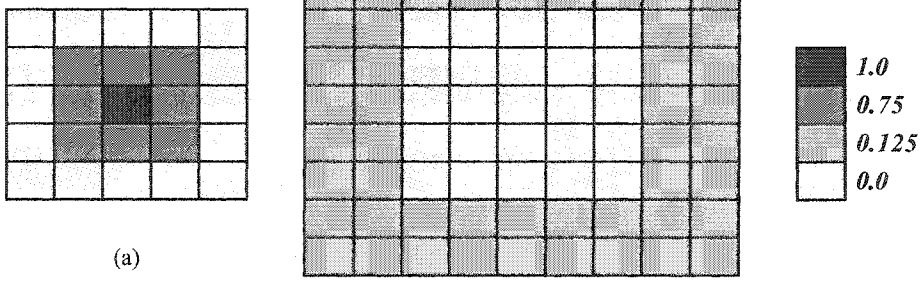
Resolution : 0.1mm / pixel
Gray Scale : 1024 (10 bits)

Method

The scheme consists of three steps:

- The image is filtered so that signal-to-noise ratio of microcalcifications is increased by suppression of the normal background structure of the breast (Difference image technique).

Kernels used for (a) enhancement filter & (b) suppression filter



(a)

(b)

- Potential microcalcifications are extracted from the filtered image with a series of three different techniques:

  - A global thresholding based on the gray-level histogram of the full filtered image
  - An erosion operator for eliminating very small signals
  - A local adaptive gray-level thresholding

- Some false-positive are eliminated by means of a texture analysis technique, and a non-linear clustering algorithm is then used for grouping the remaining signals.

Results

Sensitivity : 85% with FP = 2.0 / image.

Tree-structured non-linear filter and wavelet transform for microcalcification segmentation in digital mammography.

Clarke, LP. *et al.* (1994)
[*Cancer Letters*]

The purpose of this paper is twofold:

- Introduce a novel algorithm based on non-linear filtering and multi-resolution analysis to digital mammography.
- Perform a preliminary evaluation of the proposed method for microcalcification cluster detection.

Data

9 mammograms.

Resolution : 105 µm/pixel
Gray Scale : 4096 (12 bits)

Method

The method includes:

a) Tree-structured central weighted median filters with variable shape windowing to suppress image noise but preserve image details.

b) A quasi range dispersion edge detector to increase edge contrast and definition.

c) Tree-structured wavelets for calcification segmentation.

Results

Sensitivity	: 100%	or	80%
FP	: 4.0 / image		0.6 / image

A Neural Network Approach to Microcalcification Detection.

Woods, KS. *et al.* (1993)
[IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference]

A supervised dynamic neural network is used to detect microcalcifications in digitized mammograms.

Data

24 mammograms : Training set (9 images)
Testing set (15 images)

Resolution : 70 µm

Method

A segmentation process is used to extract candidate objects from the mammograms, then the neural network is used to determine if the candidate object is a microcalcification. A simple post-processing procedure is applied to the results to check for clusters of microcalcifications. The neural network method is compared to the well-known K-Nearest Neighbor method.

Segmentation

A segmentation procedure is used to extract candidates from the images for classification.

A difference image is computed by subtracting from every pixel the average of a 15x15 pixels square region surrounding it. The result of this is an image with only the locally bright spot remaining. Next, region growing is performed on the difference image to group pixels into objects.

Feature Selection

Ten features are used:

(1) Area of object – Number of pixels
(2) Average gray-level of the object
(3) Gradient strength of the objects perimeter pixels
(4) Root mean square (RMS) noise fluctuation in the object
(5) RMS noise fluctuation in the local background of the object
(6) Contrast – Average object gray-level minus the average of a two pixel with layer surrounding the object
(7) A low order moment based shape descriptor
(8) Average gray-level of the local background
(9) Standard deviation of the contrast for each perimeter pixel
(10) Mean of the contrast for the perimeter pixels

Classification

The ANN used for pattern classification is called cascade correlation (CC). The CC network has several advantages over other ANNs currently in use. Since it is self-organising, there is no need to guess the size, depth and connectivity of the network in advance as is required for a standard ANN.

Results

(CC) TP = 73% for individual microcalcifications
92% for non-microcalcifications

(KNN) TP = 80% for individual microcalcifications
84% for non-microcalcifications

Improvement in Radiologists' Detection of Clustered Microcalcifications on Mammograms The Potential of Computer-Aided Diagnosis.

Chan, HP. *et al.* (1990)
[Investigative Radiology]

The authors have studied to determine whether CAD can improve radiologists' performance under controlled but generally realistic circumstances for the task of detection of clustered microcalcifications on mammograms.

Data

60 mammograms (30 containing a single cluster of subtle microcalcifications)

Resolution : 0.1 mm x 0.1 mm
Gray Scale : 1024 (10 bits)

Method

- Digital mammogram is processed by linear or non-linear methods to improve the SNR of microcalcifications on the image.
- Gray-level thresholding techniques, which combine a global gray-level thresholding procedure and a locally adaptive gray-level thresholding procedure, are then employed to extract potential signal sites from the noise background.
- Signal-extraction criteria are imposed on the potential signals to distinguish true signals from noise or artefacts. Computer then indicates locations that may contain clusters of microcalcifications on the image.

A difference-image technique with linear spatial filters for SNR enhancement is employed. The difference filter is composed of a matched filter with a 3x3 pixel kernel and a box-rim filter with an outer width of 9 pixels and an inner width of 5 pixels.

For local gray-level thresholding, the threshold levels were varied as the number of std of the pixel-value variation in a 51x51 pixel region around each potential signal site in the filtered image. An area upper bound of 80 pixels and a contrast upper bound of 10 times the std of the local pixel-value variation were chosen to exclude large-area or high-contrast signals that might be cause by artefacts or by large, benign calcifications.

Results

TP accuracy = 87% with FP = 4 / image.

MÉTHODES DE CLASSIFICATION DES MICROCALCIFICATIONS

Automated classification of clustered microcalcifications into malignant and benign types.

Veldkamp, WJH. *et al.* (2000)
[*Medical Physics*]

The objectives in this study is to design and test a fully automated method for classification of microcalcification clusters into malignant and benign types, and to compare method's performance with that of radiologists.

Data

192 mammograms containing 280 microcalcification clusters → 145 malignant
→ 135 benign

Resolution : 0.1 mm / pixel
Gray Scale : 4095 (12 bits)

Method

A novel aspect of the approach is that the relative location and orientation of clusters inside the breast is taken into account for feature calculation.

1. Microcalcifications are automatically detected by using a statistical method based on Bayesian techniques and a Markov random field model.

   The detected scheme used three different features for representing the image data :
   - Local contrast at two different spatial resolutions
   - Output of a line/edge detector

2. To determine malignancy or benignancy of a cluster, a method based on two classification steps is developed.
   2.1. Classification of clusters is performed
   2.2. Patient based classification is done

16 features is used in this study :

- Distribution features (distribution of individual microcalcification features in cluster)
  - + Number of microcalcifications in a cluster
  - + Mean microcalcification contrast
  - + Mean microcalcification area
  - + Mean microcalcification eccentricity
  - + Mean microcalcification compactness
  - + Mean microcalcification orientation
  - + Std of microcalcification contrast
  - + Std of microcalcification area
  - + Std of microcalcification eccentricity
  - + Std of microcalcification compactness
  - + Std of microcalcification orientation

- Cluster shape features (Cluster area & eccentricity)
  - + Cluster area
  - + Cluster orientation
  - + Cluster eccentricity

- Cluster location features (Location of clusters in mammogram)
  - + Relative distance to pectoral edge
  - + Relative distance to breast edge

Area (a) = Number of pixels in the segmented calcification
Compactness (c) = $p^2/4\pi a$

$$\text{Eccentricity } (e) = \frac{I_{xx} + I_{yy} - \sqrt{(I_{xx} - I_{yy})^2 + 4I_{xy}^2}}{I_{xx} + I_{yy} + \sqrt{(I_{xx} - I_{yy})^2 + 4I_{xy}^2}}$$

where I_{xx}, I_{xy}, *and* I_{yy} = Moments of inertia.

Contrast (C) = $c_0 c_1 (\log e) d_{mc} (\mu_{mc} - \mu_b)$

with
- c_0 = Constant related to the film digitiser
- c_1 = Film curve gradient
- d_{mc} = Microcalcification thickness
- μ_{mc} = Linear attenuation of microcalcification
- μ_b = Linear attenuation of background

Results

Az = 0.83 using nine features

Relative distance to pectoral edge
Relative distance to breast edge
Std of microcalcification area
Std of microcalcification orientation
Std of microcalcification contrast
Mean microcalcification area
Mean microcalcification orientation
Cluster area
Number of calcifications

Sensitivity = 99.5 %
False positive fraction: 0.8

The Use of an Interactive Software Program for Quantitative Characterisation of Microcalcifications on Digitized Film-Screen Mammograms.

Leichter, I. *et al.* (1999)
[*Investigative Radiology*]

This study evaluates the accuracy of mammographic interpretation using quantitative features characterising microcalcifications, which are extracted by a computerized system.

Data

CAD : 262 mammograms (157 malignant, 105 benign)
Radiologist : 45 mammograms (23 malignant, 22 benign)

Resolution : 0.04 mm / pixel
Gray Scale : 256 (8 bits)

Method

A computer-aided diagnosis (CAD) system enabling digitisation of film-screen mammograms and automatic feature extraction was developed. A classification scheme (discriminant analysis) based on these features was constructed and trained on 217 cases with known pathology. The diagnostic performance of the classification scheme was tested against the radiologist's conventional interpretation.

Seven features calculated by the CAD:

Average shape
Variability of brightness
Variability of area
Variability of length
Average proximity
Number of neighbors
Cluster density

Results

Sensitivity : 95.7% CAD vs 84.8% (Radiologist)
PPV : 71.0% CAD vs 59.0% (Radiologist)

An automatic method for the identification and interpretation of clustered microcalcifications in mammograms.

Schmidt, F. *et al.* (1999)
[*Physics in Medicine and Biology*]

The purpose of this study is to investigate a method for a fully automatic identification and interpretation process for clustered microcalcifications in mammograms.

Data

272 mammograms, 100 patients → 46 benign
→ 54 malignant

Resolution : 91.5µm/pixel
Gray Scale : 32768 (15 bits)

Method

The decision system performs the following steps:

[Identification] ⇒
- A) Image processing (Identifies potential microcalcifications)
- B) Filtering out true microcalcifications

[Interpretation] ⇒
- C) Grouping the microcalcifications into clusters
- D) Filtering out clusters that may result in unreliable diagnosis
- E) Making a diagnosis for the remaining clusters
- F) Making a diagnosis for the patients

IDENTIFICATION

A. Detection

In the pre-processing phase of the detection, a regional background correction method is first applied around the pixel. Additionally, a local contrast image is computed.

Both the background-corrected and the local contrast images are combined in order to identify pixels that belong to individual microcalcifications candidates. Connected pixels are grouped to form objects.

B. Filtering

For filtering out false positive microcalcifications, 13 features have been computed:

- Minimum of gray-level
- Maximum of gray-level
- Mean of gray-level
- Standard deviation of gray-level
- Minimum of gradient at border points
- Maximum of gradient at border points
- Mean of gradient at border points
- Standard deviation of gradient
- Minimum of line features
- Maximum of line features
- Mean of line features
- Standard deviation of line features
- Mean gray-level of region points – mean gray-level of surrounding points

These are: Object contrast-value
Descriptive statistic of the gray-level distribution
Line feature distribution (Detect if object is elongated around pixel)

These features serve as the input of an ANN, which is trained to differentiate between true and false microcalcifications.

INTERPRETATION

Ten features are used for the classification of typical/atypical clusters:

- Number of microcalcification in cluster
- Maximum of area
- Maximum – minimum of area
- Maximum of perimeter
- Maximum – minimum of perimeter
- Maximum of shape (shape = circularity)
- Maximum – minimum of shape
- Variance of distances between microcalcifications in cluster
- Area of convex hull
- Perimeter of convex hull

Twelve features used for the classification of benign/malignant clusters:

- Number of microcalcification in cluster
- Maximum of area
- Mean of area
- Standard deviation of area
- Maximum – minimum of area
- Standard deviation of perimeter
- Maximum distances between microcalcifications in cluster
- Standard deviation of distances between microcalcifications in cluster
- Variance of distances between mic rocalcifications in cluster
- Minimum of first shape index
- Area of convex hull
- Perimeter of convex hull

Results

Found 247 clusters of the microcalcifications containing 5349 single microcalcifications

Identification → Sensitivity 100%
False positive 7.4 gr / image

Differentiation between typical / atypical ⇒ Az = 0.8

Patient-based differentiation	⇒	Az	= 0.87		
		Accuracy	= 70 %		
		Sensitivity	= 97 %	Specificity	= 34 %
		PPV	= 67 %	NPV	= 91 %

Typical clusters and Patient-based analysis,					
The automated classification	⇒	Az	= 0.87		
		Accuracy	= 80 %		
		Sensitivity	= 97 %	Specificity	= 47 %
		PPV	= 78 %	NPV	= 91 %

The existence of atypical clusters follows from the fact that the basic physics of the calcification processes underlying different diseases is largely the same at the beginning of the calcification independently of the causes of the calcification. Therefore, there is no way to differentiate in the early stages, nor even in theory, between microcalcification due to cancer and benign disease.

Number of microcalcification within the cluster	Small number (2,3) → Benign Large number → Atypical
Area of microcalcification	Large → Benign Small → Either benign or malignant
Intermicrocalcification distances	Small lags → Benign Big lags → Malignant
Radius of the minimum enclosing circle	Minimum of radii large → Benign Maximum of radii small → Malignant
Size of cluster	Large → Atypical but if typical then benign

Analysis of Clustered Microcalcifications by Using a Single Numeric Classifier Extracted from Mammographic Digital Images.

Buchbinder, SS. *et al.* (1998)
[*Academic Radiology*]

The authors prospectively tested the performance of a single numeric classifier constructed from a discriminative analysis classification system based on automatic computer-extracted quantitative features of clustered microcalcifications.

Data

161 mammograms: 95 malignant, 66 benign

137 archival known reference cases.
24 unknown prospective cases for testing performance.

Resolution : 600 dpi, 0.04mm/pixel
Gray Scale : 256 (8 bits)

Method

A software program was developed to extract features automatically from digitized images to describe the clustered microcalcifications quantitatively. The significance of these features was evaluated by using the Wilcoxon test, the Welch modified two-sample *t* test, and the two-sample Kolmogorov-Smirnov test. A discriminant analysis pattern recognition system was constructed to generate a single numeric classifier for each case, based on the extracted features.

Seven independent feature for constructing the classifier:

- Number of individual microcalcifications in the cluster
- Brightness
- Area
- Length (Distance between the two pixels farthest apart)
- Shape (Ratio of the area and its effective radius), normalised to assign 1 to a circle
- Distance to the nearest neighbouring microcalcification
- Number of nearest neighbors
- Density of the cluster

Results

Thirty-seven extracted parameters demonstrated a statistically significant difference between the values for the benign and for the malignant lesions.

Az = 0.88

Computerized classification of malignant and benign microcalcifications on mammograms: texture analysis using an artificial neural network.

Chan, HP. *et al.* (1997)
[Physics in Medicine and Biology]

The purpose of this study is to investigate the feasibility of using texture features extracted from mammograms to predict whether the presence of microcalcifications is associated with malignant or benign pathology.

Data

86 mammograms → 45 benign
→ 41 malignant

Resolution : 35µm/pixel
Gray Scale : 4096 (12 bits)

Method

A. Background correction

In order to eliminate the variability in the texture feature distributions caused by the factors that are not related to malignancy, a background correction technique to the ROI before texture feature extraction is applied.

B. Texture features [Spatial Gray-Level Dependence matrix (SGLD)]

At least 9-bit gray-level resolution is required for detection of subtle microcalcifications.

The thirteen texture measures are:

- Correlation
- Entropy
- Inertia
- Inverse difference moment
- Sum average
- Sum entropy
- Energy (Angular Second Moment)
- Difference entropy
- Difference average
- Sum variance
- Difference variance
- Information measure of correlation 1
- Information measure of correlation 2

Information measure of correlation gives information about the image characteristics such as:

- Homogeneity
- Contrast
- Presence of organized structures
- Complexity & Gray-level transitions within the image

C. Feature selection

The stepwise procedure in linear discriminant analysis is an established method for selection of useful features for a classification task. Briefly, one feature is added to or removed from the selected feature.

- Feature adding step
  The feature variable that causes the most significant change is included in the feature set.

- Feature removing step
  The feature variable that causes the least significant change is excluded from the feature set.

D. Artificial neural network (ANN)

- Three-layer feed-forward network with a Backpropagation training algorithm
- 6 input nodes, 1 hidden node, 1 output node (0 - 0.2 = benign / 0.2 to 1 = malignant)
- "Jack-knife" method

Results

Az = 0.88

Sensitivity = 100%
Specificity = 39%

Automated detection of clustered microcalcifications on mammograms: CAD system application to MIAS database.

Ibrahim, N. *et al.* (1997)
[Physics in Medicine and Biology]

The authors investigated the detection performance of an automated detection scheme for clustered microcalcifications on mammograms by applying a CAD system to the database of the Mammographic Image Analysis Society (MIAS) in the UK.

Data

Database of the Mammographic Image Analysis Society (MIAS)
Medio-Lateral oblique view
Four sizes:

Small	(4320 x 1600 pixel)
Medium	(4320 x 2048 pixel)
Large	(4320 x 2600 pixel)
Extra Large	(5200 x 4000 pixel)

Resolution : 0.05 mm/pixel
Gray Scale : 256 (8 bits)

Selected:

43 mammograms: 19 with microcalcifications (24 clusters) (8 benign , 11 malignant)
24 normal images

→12 fatty
→12 fatty-glandular
→19 dense

Converted to:

Resolution : 0.1mm /pixel
Gray Scale : 1024 (10 bits)

Method

In the scheme, the breast regions were firstly extracted by determining the skinline. Histograms of the original images were used to extract the high-density area within the breast region as the segmentation from the fatty area around the skinline. Then the contrast technique was employed. Gradient vectors of the image density was calculated on the contrast-corrected images. To extract the specific features of the pattern of the microcalcifications, triple-ring filter analysis was employed. A variable-ring filter was used for more accurate detection after the triple-ring filter. The features of the detected candidate areas were then characterised by feature analysis. The areas, which satisfied the characteristics and specific terms, were classified and displayed as clusters.

The method for the detection of clustered microcalcifications is based on density gradients and a triple-ring filter. Microcalcification is detected from a two-dimensional density-gradient image by analysing vector patterns that are similar to the shape of the microcalcification.

- Extraction of breast region
  The border of the skinline was extracted by investigating the change of density profile.

- Segmentation of skinline area
  Division of the breast region into two areas: skinline without microcalcifications and fatty and mammary gland areas. Threshold set to 70% (from density value histogram)

- Contrast correction
  Contrast: Difference between the minimum pixel value of a microcalcification and its background pixel value.

  Contrast correction curve: $y = s\,(1-a/2)\,\log(ax + b) + c$

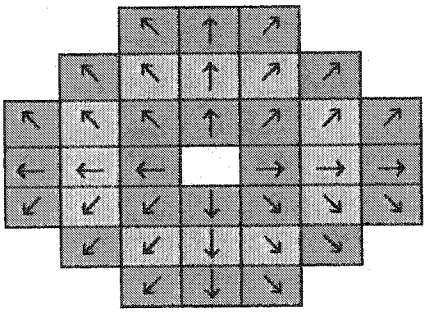
  with $s = 45.0$, $a = 0.18719$, $b = 10.217$
  c = constant.

- Density gradient calculation
  To calculate the components of the gradient vector, a Sobel filter was used on contrast corrected images. The Sobel filter is a type of edge-detection filter and has the advantage of providing both a differencing and a smoothing effect.

  The circular cone structure is the property inherent in microcalcification shadows. It is anticipated the microcalcification pattern can be detected if the region with a structure close to the circular cone is effectively extracted based on the gradient vector of the density fall in the breast area.

- Triple-ring filter analysis

This filter is composed of three different sizes of ring-shape subfilters, which are three pixel (filter A), five pixel (filter B), and seven pixels (filter C). These subfilters are designed corresponding to various sizes of microcalcification .



In this procedure, two features were calculated:

- Directional feature

$$D = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n}(1+\alpha \sin\theta_k)\cos\theta_k$$

where $n = 8$ for filter A

$n = 12$ for filter B

$n = 16$ for filter C

D takes a value from -1 to 1. It approaches 1 when a candidate pattern is closer to the basic pattern and -1 when it is not.

- Magnitude feature

Generally, microcalcifications absorb more x-rays than the glandular tissues or blood vessels. In other words, the degree of decrease of the density gradient, the magnitude value, becomes greater in microcalcifications.

$$I = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n}|V_k|(1+\alpha \sin\theta_k)\cos\theta_k$$

- Detection of possible microcalcifications

Threshold values were determined for detecting candidates microcalcifications.

a = directional feature of (filter A + filter B)/2
b = directional feature of (filter B + filter C)/2
c = directional feature of (filter A + filter B + filter C)/3
d = magnitude feature of (filter A + filter B)/2
e = magnitude feature of (filter B + filter C)/2
f = magnitude feature of (filter A + filter B + filter C)/3

Threshold values for a,b,c,d,e,f = 0.81, 0.81, 0.79, 30, 30, 30.

- Variable-ringfilter analysis

  A variable-ring filter was then surimposed on the candidate microcalcifications, which were detected by the triple-ring filter. A variable-ring filter was used for discriminating between microcalcification and blood vessels or glandular tissue.

- Feature analysis

  To reduce the number of false-positives, feature analysis was employed on microcalcification candidates that were already preserved as binary images. Using these images, two features, area and circularity, were calculated. The contrast feature of the contrast-corrected images was also calculated.

  Threshold value for area : < 50 pixels
  Threshold value for circularity: 0.5 (as circle = 1.0, elimination of blood vessel/mammary duct)
  Threshold of contrast : Lowest value of 30 in terms of pixel value difference.

- Classification of cluster area and display

  A cluster area was automatically extracted when more than three microcalcifications existed in an area of 50mm^2.

  Classification of a cancerous malignant cluster was mainly based on the microcalcifications that are:

  (i) Very small in size
  (ii) Concentrated at a point
  (iii) Numerous
  (iv) Different in size
  (v) Irregular in shape

Results

Sensitivity : 95.8%
FP : 1.8 clusters / image.

70% of the detected clustered microcalcifications were correctly classified.

Analysis of mammographic microcalcification using gray-level image structure features.

Dhawan, AP. *et al.* (1996)
[IEEE Transactions on Medical Imaging]

In this paper, a definition of a set of image structure features for classification of malignancy is done.

Data

191 mammograms → 128 benign
→ 63 malignant

Resolution : 160µm/pixel
Gray Scale : 256 (8 bits)

Method

Mammographic Image Analysis

Three steps: 1) Enhancement of mammographic features
2) Detection and localization of suspicious areas
3) Classification

A. Digitization of mammograms
B. Extraction of microcalcification areas (manually)
C. Global texture features from Second-Order Histogram Statistics
   - Entropy
   - Contrast
   - Angular Second Moment
   - Inverse Difference Moment
   - Correlation
   - Mean
   - Deviation

D. Local texture features from wavelet packets
   - Wavelet transform
   - Extraction of features from wavelet packets

E. Segmentation of microcalcification regions
   - Local contrast

F. Cluster feature representation
- Number of microcalcification
- Average number of pixels per microcalcification (area)
- Standard deviation of number of pixels per microcalcification
- Average gray-levels per microcalcification
- Standard deviation of gray-levels
- Average distance between microcalcification
- Standard deviation of distances between microcalcification
- Average distance between microcalcification and center of mass
- Standard deviation of distances between microcalcification and center of mass
- Potential energy of the system using the product of the average gray-level and the area as an indicator of mass

G. Selection of features
- Probability of error and multivariate clustering analysis
- Selection of best set of features

  PEC Analysis - K-means Analysis

  [Global texture, local texture, First order gray-level histogram-based cluster features]
- GA-based search

H. Classification of features using a backpropagation artificial neural network (ANN)
I. Parametric classification methods
J. K-Nearest neighbors classifier (KNN)

Results

Best results using the neural network classifier and the feature set selected through the GA-based search method provides a maximum ROC area under the curve of Az = 0.86.

It may be noted that the problem of microcalcification classification is highly non-linear in nature and can not be resolved by a linear classifier.

Malignant and benign clustered microcalcifications: Automated feature analysis and classification.

Jiang, Y. *et al.* (1996)
[Radiology]

The purpose is to develop a method for differentiating malignant from benign clustered microcalcifications in which image features are both extracted and analysed by a computer.

Data

53 mammograms :

34 benign	19 malignant
14 Fibrocystic changes or disease (FCD)	3 DCIS
5 Sclerosis adenosis	16 Infiltrating DC
4 FCD + Papillomatosis	
2 FCD + Fibroadenoma	
2 Papillomatosis	
2 Fibrosis	
2 Adenosis	
2 Fibroadenoma	
1 FCD + Sclerosing adenosis	

Resolution : 100µm/pixel
Gray Scale : 1024 (10 bits)

Method

A. Segmentation of individual microcalcification
   - Use of a third-degree polynomial surface to reduce the background structure of breast parenchyma
   - Microcalcification is then delineated with a region-growing technique based on gray-level thresholding. [Location of the candidate microcalcification was identified manually.

B. Irregularity of microcalcification shape
   - Characterized with 12 shape indexes.

C. Cluster margin
   - Used to calculate the circularity of the cluster
   - Evaluated with binary morphologic → dilatation [Enlarges the object]
     → erosion [Shrinks the object]

D. Feature extraction
- Number of microcalcification in a cluster
- Mean area
- Mean effective volume
- Relative std of the effective thickness
- Relative std of the effective volume
- Measure of shape irregularity for individual microcalcifications
- Area of a cluster — Characterize the spatial distribution of the microcalcifications
- Circularity of cluster — as a group. Important for diagnosis

E. Artificial Neural Network (6 hidden nodes)
- "Jack-knife" technique
- Output represents an estimate of the likelihood of malignancy in a given cluster

Results

Az = 0.92

Sensitivity = 100%
Specificity = 82%

Using tissue texture surrounding calcification clusters to predict benign vs malignant outcomes.

Thiele, DL. *et al.* (1996)
[*Medical Physics*]

This study examines the usefulness of computer texture analysis to improve the accuracy of malignant diagnosis. The use of texture analysis complements rather than imitates radiological diagnosis.

Texture analysis has often been based on gray-level co-occurrence matrices. Other work has also shown that fractal measures of texture are useful. Here, the discriminatory power of both co-occurrence matrices and fractal geometry are investigated.

Data

51 mammograms → 28 benign
→ 23 malignant

Resolution : ≈ 48µm/pixel
Gray Scale : 4096 (12 bits)

Method

A. Background correction

Two methods: 1) Equal probability quantization (Histogram equalization)
2) Linear quantization

B. Features used in texture analysis [Derived from the co-occurrence matrices]

- Angular second moment
- Autocorrelation
- Contrast
- Correlation
- Difference average
- Difference entropy
- Difference variance
- Entropy
- Fractal dimension
- Lacunarity (L = 5, 7, 9, 11)
- Information measure of correlation 12

- Information measure of correlation 13
- Inverse difference moment
- Maximal correlation coefficient
- Maximum probability
- Sum average
- Sum entropy
- Sum variance

Fractal dimension represents a measure of the "roughness" of the surface.

C. Discriminant analysis

Two discriminant analysis models are used:

→ Linear discriminant model

→ Logistic discriminant model (* Non-linear model)

"Jack-knife" technique is used

Results

	Linear discriminant analysis		Logistic discriminant analysis	
	Equal Probability	Linear	Equal Probability	Linear
Sensitivity	83%	89%	**89%**	89%
Specificity	86%	81%	**83%**	81%
Accuracy	85%	83%	**85%**	83%

Best five features selected by the logistic discriminant analysis for equal probability and linear quantization methods in order of discriminatory power:

Equal Probability	Linear
Autocorrelation	Autocorrelation
Information measure of correlation 12	Fractal dimension
Lacunarity (L = 7)	Difference variance
Maximal correlation coefficient	Difference average
Difference variance	Angular second moment

In linear discriminant analysis using three / five features: Classification accuracy 84% / 86% respectively.

Computerized detection and classification of microcalcifications on mammograms.

Chan, HP. *et al.* (1995)
[*Proc. SPIE Medical Imaging*]

This paper concerns development of computer-aided diagnosis algorithms to assist radiologists in detection and classification of microcalcifications on mammograms.

Data

Detection : 52 mammograms
Classification : 86 mammograms

Obvious cases : 22 malignant / 16 benign
Subtle cases : 19 malignant / 29 benign

Resolution : 105µm x 105µm
Gray Scale : 4096 (12 bits)

Method

A digitized mammogram is processed with a difference-image technique and signal segmentation methods to identify suspicious signals. False-positive detections are reduced by using morphological features as well as a convolution neural network. A regional clustering technique is applied to the remaining signals to identify clinically significant clustered microcalcifications.

For the development of a malignant/benign classifier, the microcalcifications are extracted from the digital images by computerized segmentation techniques. A number of visibility descriptors and shape descriptors are developed to describe the feature of the microcalcifications. Linear discriminant analysis and ROC methodology are used to classify the benign and malignant microcalcifications.

Detection of microcalcifications

There are three major steps:

- Pre-processing

  An input digital mammogram is first processed with a difference image technique to suppress the structured background and to improve the SNR of the microcalcifications.

  In a ROI of 151 x 151 pixels, structured background is estimated by polynomial curve fitting.

- Segmentation

  Gray-level histogram is computed.
  Gray-level thresholding technique is used to locate potential signal sites above a global threshold.
  At each potential site, a locally adaptive gray-level thresholding technique in combination with region growing is performed to segment the connected pixels above a local threshold.
  Characteristics of a segmented signal such as Size, Contrast, SNR, Location are determined.

- Classification

  Four test are performed to distinguish true from false signals.
  Size, Contrast, Number of signals, Clustering criterion

Feature descriptors:

Size : Number of pixels in the signal region
Contrast : Maximum pixel value in the signal region after subtracting background
SNR : Ratio of the contrast to the local RMS noise
Mean Density : Average of pixel values above background level
No. of microcalcifications in clusters

Shape descriptors:

Second moments:

$$M_{xx} = \frac{\sum_i g_i (x_i - M_x)^2}{M_0}$$

$$M_{yy} = \frac{\sum_i g_i (y_i - M_y)^2}{M_0}$$

$$M_{xy} = \frac{\sum_i g_i (x_i - M_x)(y_i - M_y)}{M_0}$$

where

$$M_0 = \sum_i g_i \qquad M_x = \frac{\sum_i g_i x_i}{M_0} \qquad M_y = \frac{\sum_i g_i y_i}{M_0}$$

The summation is over all pixels within the signal region and g_i is the pixel value above the background at the i^{th} pixel.

Moment ratio: Ratio of M_{xx} and M_{yy} with larger second moment in the denominator.

Major/Minor axes of effective ellipse:

$$2a = \sqrt{2\left[M_{xx} + M_{yy} + \sqrt{(M_{xx} - M_{yy})^2 + 4M_{xy}^2}\right]}$$

$$2b = \sqrt{2\left[M_{xx} + M_{yy} - \sqrt{(M_{xx} - M_{yy})^2 + 4M_{xy}^2}\right]}$$

Axis ratio: Ratio of the major axis to the minor axis.

Eccentricity of effective ellipse:

$$\varepsilon = \frac{\sqrt{a^2 + b^2}}{a}$$

Maximum of above quantities in cluster.

Variation of visibility and shape descriptors:

Mean & Std of above quantities in cluster
Ratio of Std to mean above quantities in cluster

Results

Detection

Obvious microcalcifications	→	TP: 100% with 0.1 FP / image
Subtle microcalcifications	→	TP: 93% with 1.0 FP / image
Very subtle microcalcifications	→	TP: 87% with 1.5 FP / image

Classification

Obvious microcalcifications	→	Training Az = 0.91 Testing Az = 0.89
Subtle microcalcifications	→	Training Az = 0.82 Testing Az = 0.87

All cases combined

Training Az = 0.87 Testing Az = 0.84

Classification of ductal carcinoma *in situ* by image analysis of calcification from digital mammograms.

Parker, J. *et al.* (1995)
[*The British Journal of Radiology*]

In this study, computer methods were developed to identify the comedo cases using the imaging features of individual calcifications and of calcification clusters.

Data

42 mammograms : 31 comedo (DCIS)
11 non-comedo

Resolution : 17 µm / pixel
Gray Scale : 256 (8 bits)

Method

The boundary of calcifications was manually marked.

Clustering procedure

A cluster was defined as a group of calcifications where the maximum distance to the nearest neighbour was 70 pixels (1.2mm) and which had a minimum population of five.

Classification technique used is the K-nearest-neighbours (KNN) classifier.
Algorithm is : Extraction of features of the objects
Classification of objects
Classification of the case

Feature list for individual calcifications:

Feature name	*Description*	*Measure*
Area	Number of pixels in the object	Contrast
Foreground	Mean gray-level of pixels of object	Contrast
Background	Mean gray-level of pixels adjacent to object boundary	Contrast
Difference	Foreground-Background	Contrast
Contrast	Difference/(Foreground+Background)	Contrast
Shape	Compares perimeter to disk of same area	Shape
Entropy	Entropy of gray-levels of object pixels	Texture
Edge-strength	Mean gradient in gray-level at object boundary	Contrast
Variance	Variance of gray-level of object pixels	Texture
Directionality	Ratio of sides of bounding rectangle	Shape

Fullness	Ratio of object area to bounding rectangle area	Shape
$Eccentricity_1$	Ratio of maximum&minimum distance from centre of mass to boundary	Shape
$Eccentricity_2$	Ratio of axes of best-fit ellipse	Shape
$Eccentricity_3$	Ratio of moments of inertia of best-fit ellipse	Shape
ϕ_1	Moment invariant	Shape
ϕ_2	Moment invariant	Shape
Radius gyration	About centre of mass	Texture
Pair	Directionality of object combined with that of nearest neighbour	Shape
Comio	Binary feature: whether centre of mass lies inside or outside the object.	Shape

Feature list for clusters:

Feature name	***Description***
Features defined by convex hull	
Cluster-membership	Number in cluster
Cluster-fraction	Fraction in cluster
Cluster-perimeter	Perimeter length of convex hull
Cluster-shape	Shape of convex hull
Cluster-density	Density of calcifications within cluster
Selected from mean, range and variance of each individual calcification feature were	
Area	{ Range, mean, variance }
Shape	{ Mean, variance }
Entropy	{ Mean }
Edge-strength	{ Variance }
Variance	{ Variance }
Directionality	{ Mean, range, variance }
Fullness	{ Mean }
$Eccentricity_1$	{ Mean }
$Eccentricity_3$	{ Range, variance }
Radius of gyration	{ Range, mean }
ϕ_1	{ Mean }
ϕ_2	{ Mean }
ϕ_3	{ Range, mean, variance }
ϕ_4	{ Mean }
d_{next} (Distance to nearest calcification)	{ Mean }
Pair	{ Variance }
Comio (Centre-of-mass in/outside object)	{ Mean }

Results

Results for individual calcifications:

Az = 0.83 with five features:
- Difference
- Entropy
- Eccentricity$_1$
- Eccentricity$_2$
- ϕ_1

Results for clusters:

Az = 0.91 with six features:
- Cluster-shape (Shape of the convex hull)
- Variance of shape
- Variance of edge-strength
- Range of radius of gyration
- Mean of radius of gyration
- Mean of ϕ_4

Maximum accuracy = 88%

Isolated Clustered Microcalcifications: Diagnostic Value of Mammography - Series of 400 Cases with Surgical Verification.

de Lafontan, B. *et al.* (1994)
[*Radiology*]

This study determines the diagnostic value of mammographic criteria in cases of isolated clustered microcalcifications.

Data

400 mammograms: 302 benign, 98 malignant (44 invasive)

Unique or multiple isolated microcalcifications (≥ 5) and not diffuse were chosen with no other clinical or mammographic sign besides microcalcifications.

Annular or arciform calcification not considered (usually benign)

Three views: Front, Profile, and Oblique

Method

Four hundred mammographic studies of isolated clustered microcalcifications for which surgical verification was available were reviewed. A descriptive statistical study was performed to evaluate the distribution of each criterion relative to histopathologic results, followed by multivariate study to determine statistically significant criteria.

The eight analytic criteria:

- Number of calcifications per square centimetre (< 10, 10-20, > 20)
- Area of the cluster in square centimetre
- Total number of microcalcifications in the cluster (< 10, 10-30, > 30)
- Irregularity of microcalcification density
- Irregularity of microcalcification size
- Morphologic aspect of each cluster according to Le Gal's classification
- Linear of branched disposition
- Mean density of the microcalcification (high or low)

To study the diagnostic value of the mammographic criteria, the situation was modelled by using a logistic model with stepwise regression. The criteria were correlated with the existence or non-existence of cancer.

Results

- A compact cluster of microcalcifications (> 20/cm^2) was statistically more frequent in malignant lesion and loose clusters (< 10/cm^2) for benign lesion.
- Mean surface area of a cluster of microcalcification was 1.35 cm^2 for benign lesion while 2.26 cm^2 for malignant lesion.
- The criterion of 30 or fewer microcalcifications was statistically significantly indicative of benignity while criterion of greater than 30 microcalcifications was found in 56% of cancers and 19% of benign mastopathies.
- Irregularity of microcalcification density proved to be positive in approximately one cancer in two and one benign lesion in three.
- Irregularity of microcalcification size was found in 8 of every 10 cancers and in 54% of benign lesions.
- Regarding Le Gal's classification, malignancy could be suspected only in type 5 lesion. It was found in 37% of cancers and only 5% of benign lesions.
- Linear or branched disposition showed statically significant results.
- Comparison of mean density with lesion showed no statistically significant differences.

The most useful criteria were: vermicular form,
linear/branching shape, and
irregular size of microcalcification.
Also (total number of microcalcification &
number of microcalcification per square centimetre)

The analysis revealed that number of microcalcifications more than 20, surface area cluster greater than 2.5 cm^2, irregular of size, vermicular calcifications, number of clusters greater than two and linear/branched disposition, multiplied the risk of cancer by a factor of greater than two.

Use of these three preoperative criteria permits correct diagnosis of most such malignancies (90%). With two other objective criteria (total number of microcalcifications > 30 and number of microcalcifications > 20/cm^2) the risk of cancer is less but still exists.

Positive Predictive Value: 61%
False Positive Rate: 14%
False Negative Rate: 33%

Results from other studies:

Sickles found an enhanced risk of malignancy with increasing risk for malignancy with increasing number of mammographically visible microcalcifications.

Franceschi found two predictive criteria: linear/arborescent pattern and number of microcalcifications more than 15/cm2. The prevalence of malignancy increased with small size of the microcalcifications, number greater than 15/cm2, and linear/branching shape.

Hall determined that microcalcifications with linear or arborescent shapes in quantities of more than five are suspect.

Le Gal found the following predictive criteria: type 5 distribution pattern, number of microcalcifications more than 30, compact clustering of microcalcifications, and multiple clusters.

Expert Learning System Network for Diagnosis of Breast Calcifications.

Patrick, EA. *et al.* (1991)
[Investigative Radiology]

Breast calcification diagnosis was studied by using clinical findings and computerized image processing of a mammogram in a network of trained expert learning systems.

Data

256 mammograms : 128 difficult-to-diagnose training cases
128 difficult-to-diagnose testing cases

Resolution : 0.46mm / pixel

Method

Features used in the expert learning system:

Calcifications on the mammograms

(1) Individual calcification features: mediolateral view.
(2) Individual calcification features: craniocaudal view.
(3) Cluster calcification features: mediolateral view.
(4) Cluster calcification features: craniocaudal view.
(5) Clinical features.

Individual calcifications features

(1) MJ: Calcification major axis length
(2) APRTIO: Ratio of MJ to the breadth
(3) RATMO: Ratio of sum of first moments of boundary points about the major and minor axis
(4) FIGURE: Std of the distance of boundary points from the center of gravity of the object
(5) SHAPE1: $(4\pi \times \text{area})/(\text{perimeter})^2$
(6) SHAPE2: $(4\pi \times \text{area})/(\text{convex perimeter})^2$
(7) RATPACT: Ratio of SHAPE1 to SHAPE2
(8) GVPONT: Gravitational potential of the other calcifications with the cluster to the individual calcification concerned

$$GVPONT = M_j * \left(\sum M_i / d_i \right), i <> j$$

M_j = Mass of calcificat ion (jth) minus its area

M_i = Mass of other ith calcificat ion

d_i = Distance between the center of gravities of M_j and M_i

N = Number of calcificat ions in the cluster

Cluster calcifications features

(1) Number: Number of calcification in the cluster
(2) Mean APRTIO: Average of APRTIOs of calcifications
(3) SD APRTIO: Std of calcifications
(4) Maximum figure: Maximum of figure values of calcifications
(5) SDAR: Std of calcification areas normalised by MAREA
(6) MAREA: Mean of the calcification areas in the cluster

Clinical and Segmental Mammographic features

(1) Age (years): 1, <30; 2, 30-39; 3, 40-49; 4, 50-59; 5, 60-69; 6, >70
(2) Family with breast cancer: 1, none; 2, one; 3, two; 4, three
(3) Previous patient history of breast biopsy: 1, yes; 2, no
(4) Breast size from mammogram: 1, small; 2, medium; 3, large
(5) Calcifications on the mammograms: 1, left only; 2, right only; 3, both; 4, no calcification
(6) Quadrant of calcifications: 1, upper outer; 2, upper inner; 3, lower outer; 4, lower inner; 5, nipple/areolar; 6, axillary area
(7) Breast density by mammogram: 1, fatty; 2, moderate fatty; 3, intermediate fatty; 4, very dense; 5, diffusely dense/nodular
(8) Category feature (outcomes): 1, benign; 2, malignant

Results

Accuracy in classifying clusters: 72%

Computer-Assisted Analysis of Mammographic Clustered Calcifications.

Freundlich, IM. *et al.* (1989)
[*Clinical Radiology*]

A mathematical morphology-based computer-aided detection scheme for the identification of clustered microcalcifications was developed and tested. The potential for improving either sensitivity or specificity by combining the results with those previously reported was investigated.

Data

127 mammograms → 56.4% benign
→ 43.6% malignant

Method

Criteria judge by radiologist:

Questions	Tend to be BENIGN	Tend to be MALIGNANT
Q1: Number of calcifications in any cm^2	5 or less, 6-10	11-15, 15 or more
Q2: Shape of the calcification group	Generally spherical cluster, Ductal streaming	Grossly irregular cluster, Whorled cluster
Q3: Size of the majority of calcifications in the cluster	1 mm, 1.5 mm or greater	Punctuate, 5 mm or smaller
Q4: Uniformity of size of the calcifications in the cluster	Very uniform, Moderately uniform	Mostly non-uniform Grossly non-uniform
Q5: Shape of the majority of calcifications in the cluster	Punctuate, Round or (ovoid), Linear, Ring	Angular, Grossly irregular, (Branching)
Q6: Uniformity of the shape of calcifications in the cluster	Very uniform, Moderately uniform	Mostly non-uniform Grossly non-uniform
Q7: Average distance between calcifications in each cluster	1.1 mm – 1.4 mm, 1.5 mm – 1.9 mm, 2.0 mm and >	< 0.5 mm, 0.6 mm – 1.0 mm
Q8: More than one quadrant involved	Yes	No

Results

Number of calcifications/cm^2: < 10 82% chance of being benign
> 10 44% chance of being malignant

Average distance between calcifications: > 1 mm 92% chance of being benign
< 1 mm 52% chance of being malignant

Less than 10 clustered calcifications that are regular in size and shape and orderly in appearance, tend to be benign while disorderly clusters tend to be malignant.

Not significantly predictive:

- Shape of the calcification cluster
- Size of the majority of calcifications
- Shape of the majority of calcifications
- More than one quadrant occupied by calcifications
- Uniformity of size and shape

ANNEXE V

RÉSULTATS DÉTAILLÉS

T 0324 (-15°)	Scout 0324 (0°)	S 0324 (+15°)

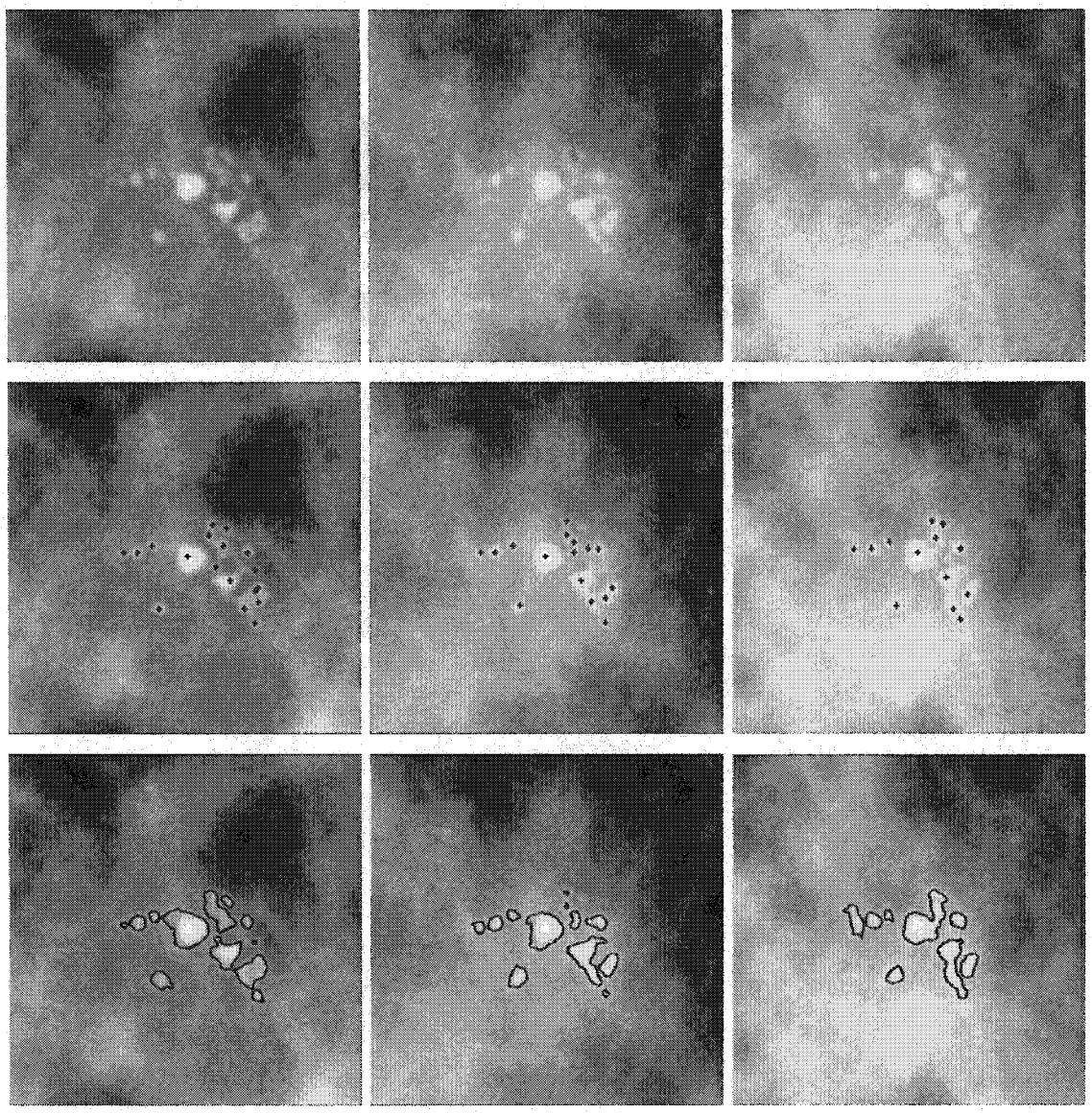


Figure V.1 Série d'image DMO20a 0324. Dx = Fibroadénome (bénin).

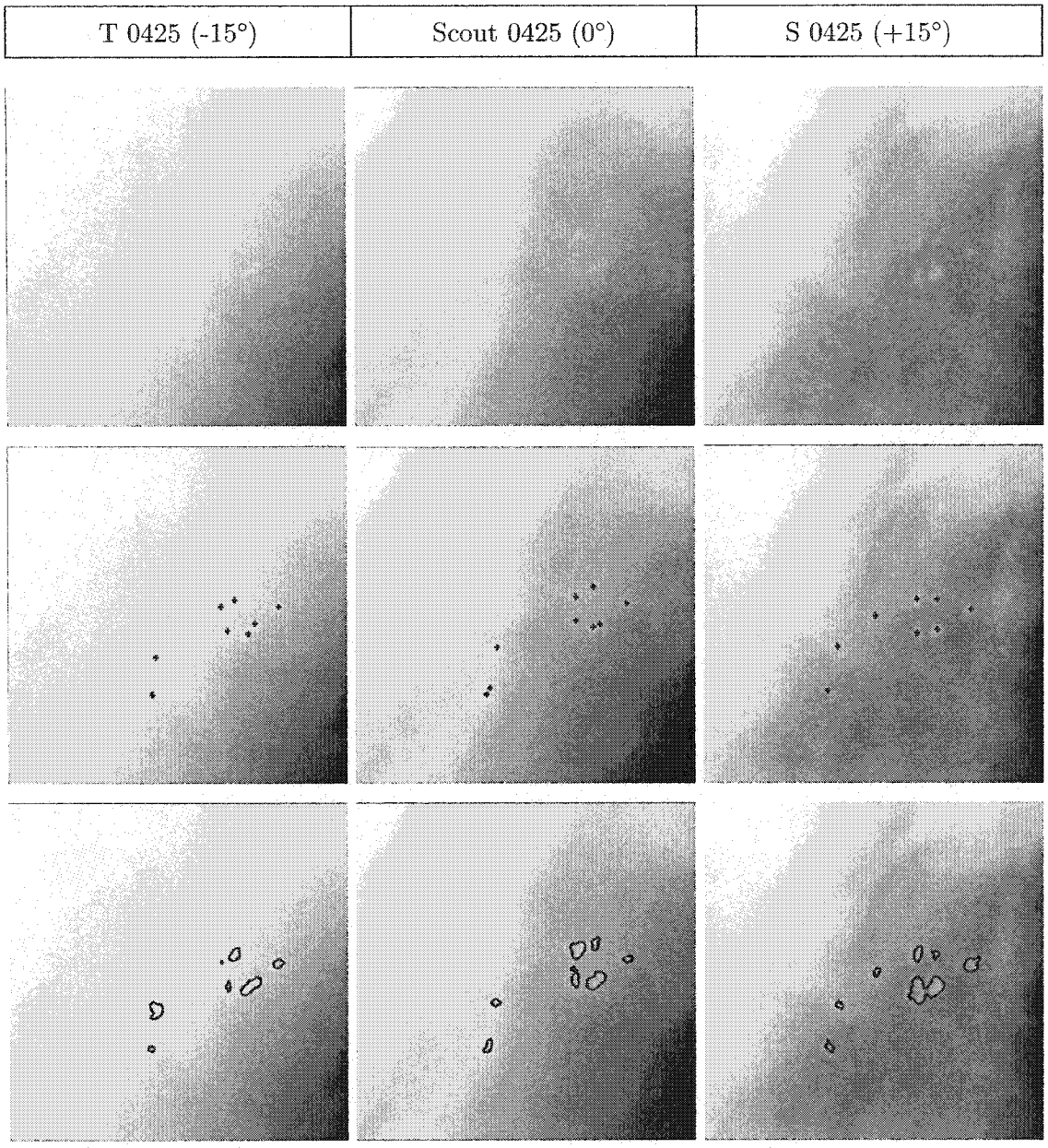


Figure V.2 Série d'image DMO20a 0425. Dx = Carcinome canalaire *in situ*.

T 1318 (-15°)	Scout 1318 (0°)	S 1318 (+15°)

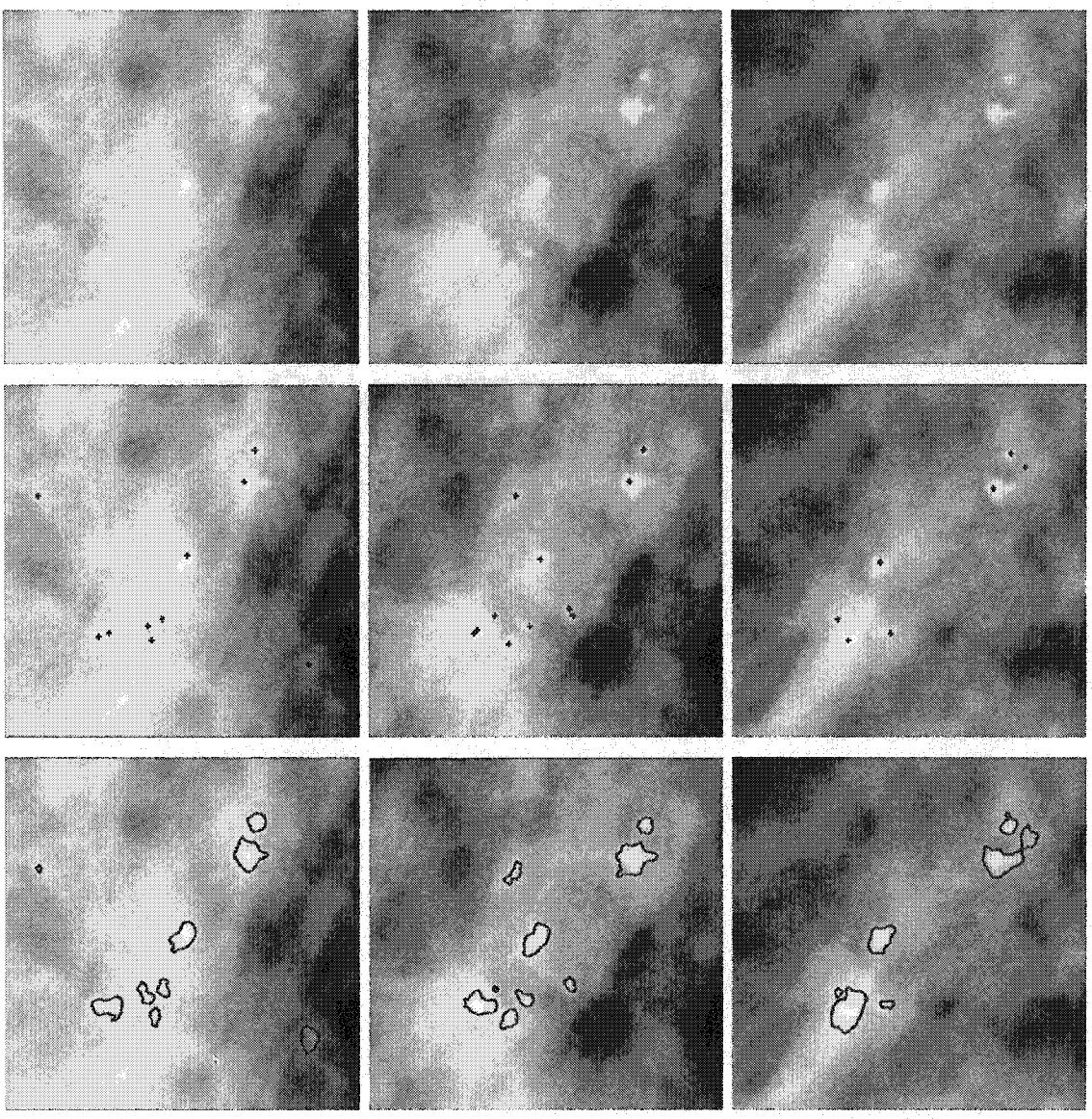


Figure V.3 Série d'image DMO22a 1318. Dx = Adénose sclérosante (bénin).

T 2728 (-15°)	Scout 2728 (0°)	S 2728 (+15°)

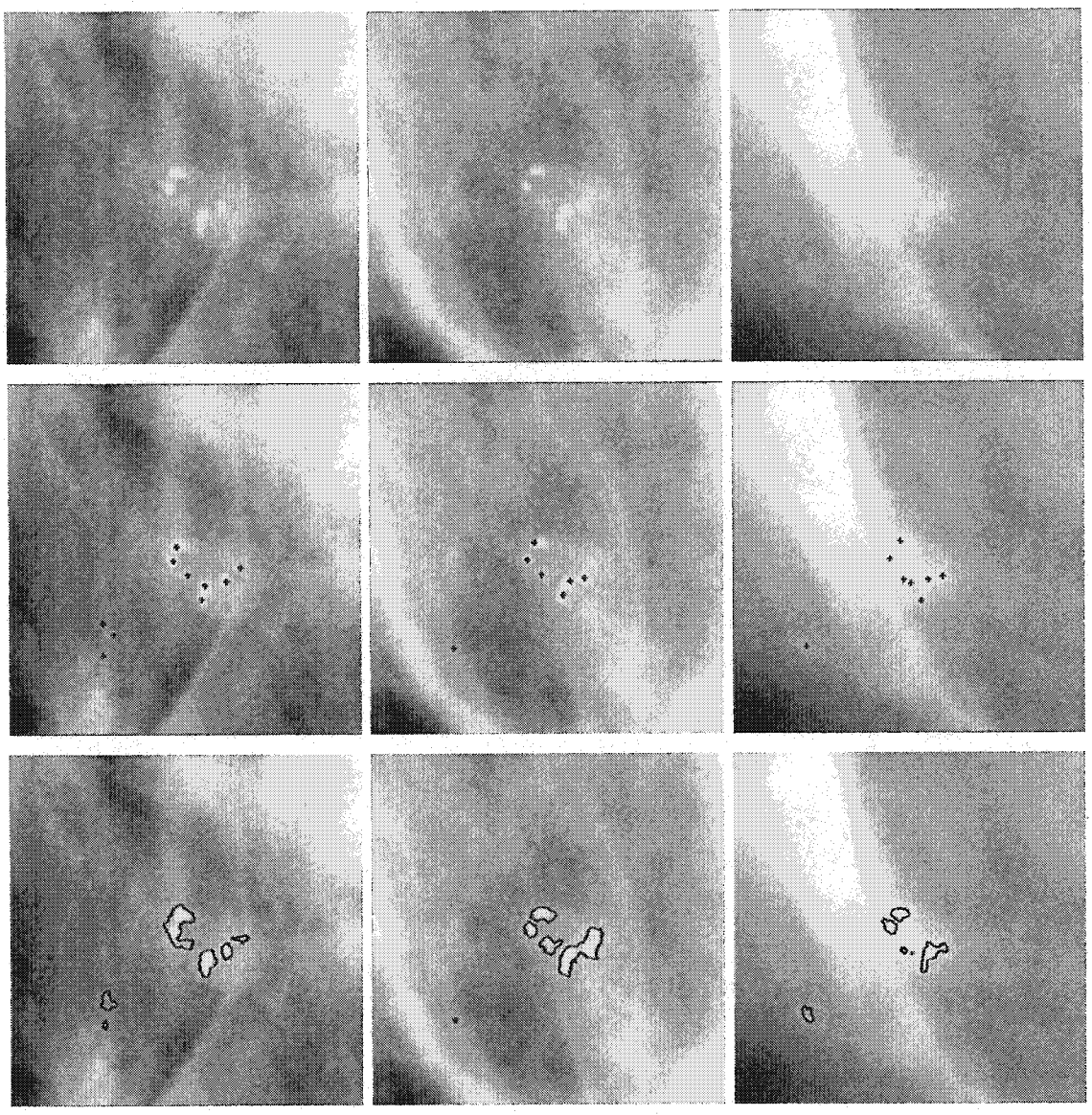


Figure V.4 Série d'image DMO22b 2728. Dx = Carcinome canalaire *in situ*.

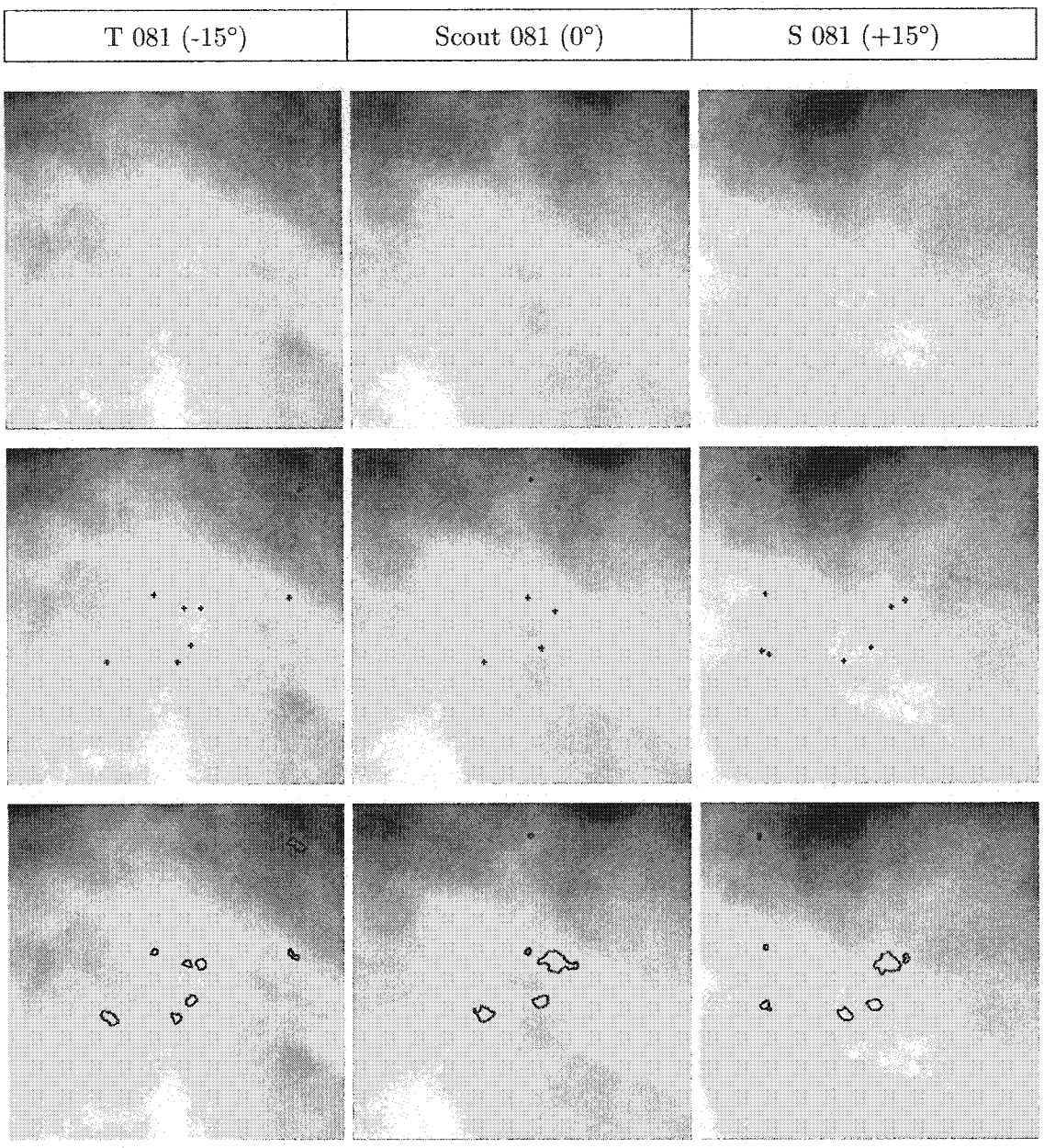


Figure V.5 Série d'image DMO23a 081. Dx = Changements fibrokystiques, fibrose focale (bénin).

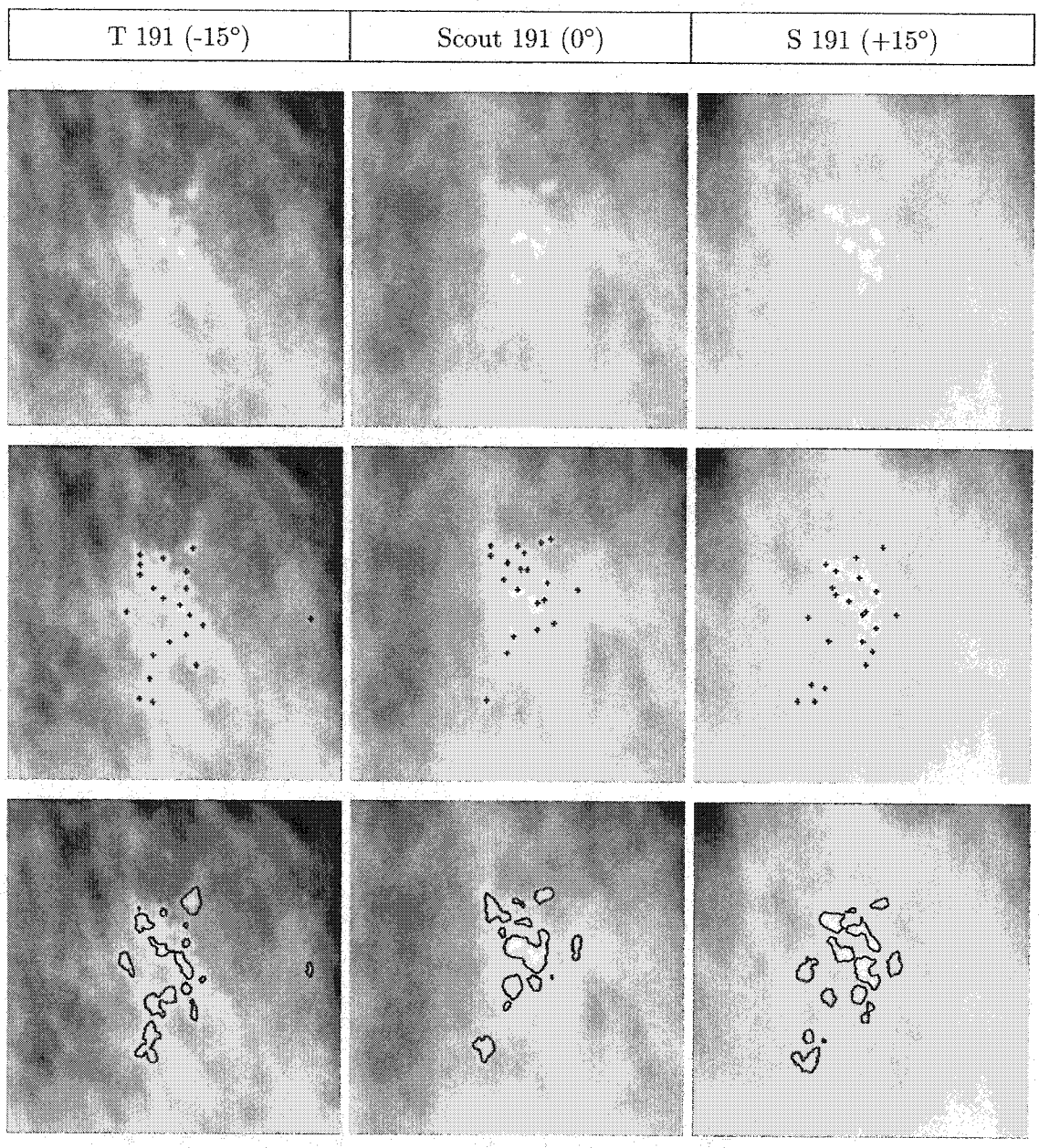


Figure V.6 Série d'image DMO23b 191. Dx = Changements fibrokystiques, adénose, hyperplasie canalaire, métaplasie apocrine (bénin).

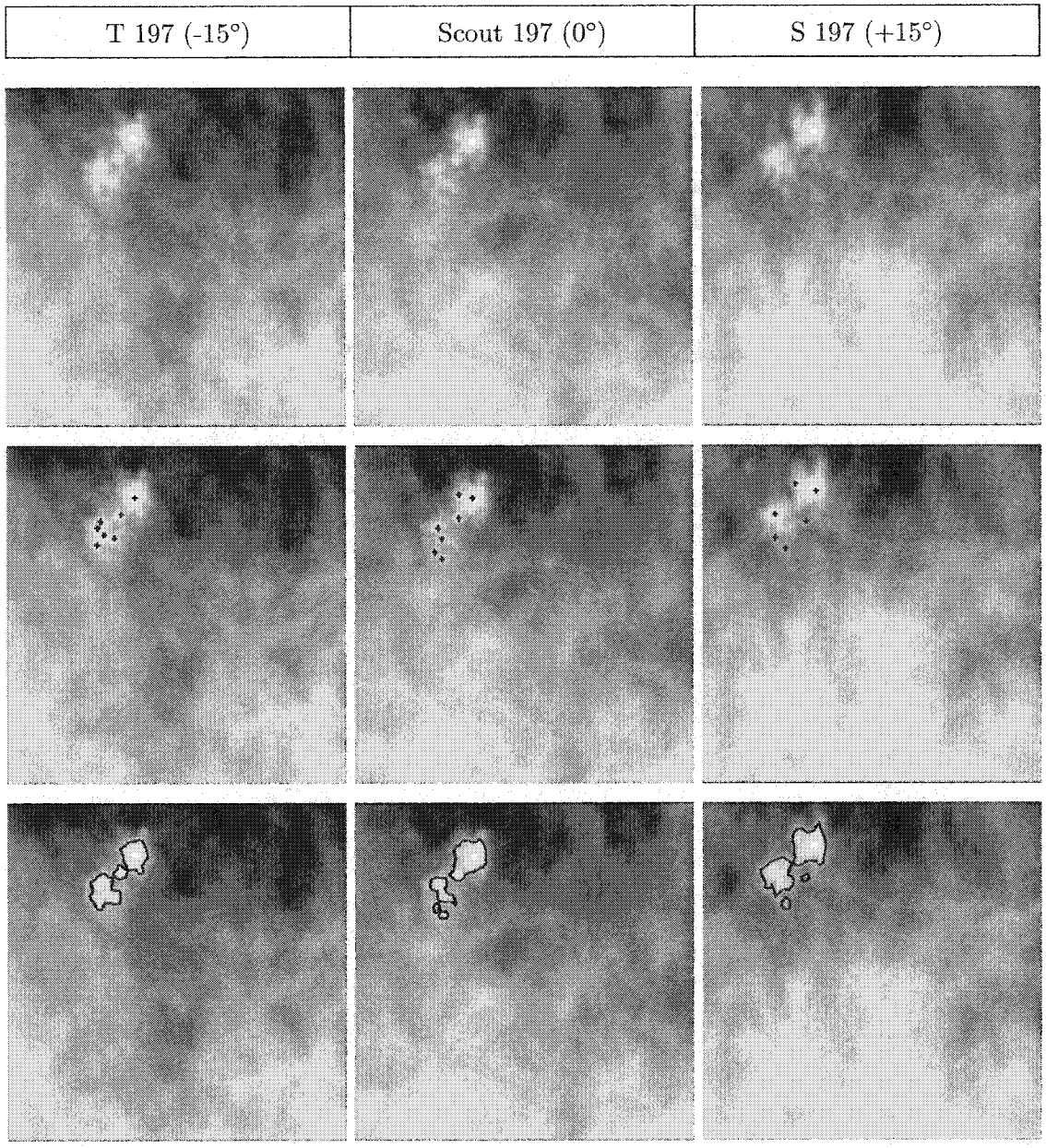


Figure V.7 Série d'image DMO23b 197. Dx = Changements fibrokystiques, adénose, hyperplasie canalaire, métaplasie apocrine (bénin).

T 231 (-15°)	Scout 231 (0°)	S 231 (+15°)

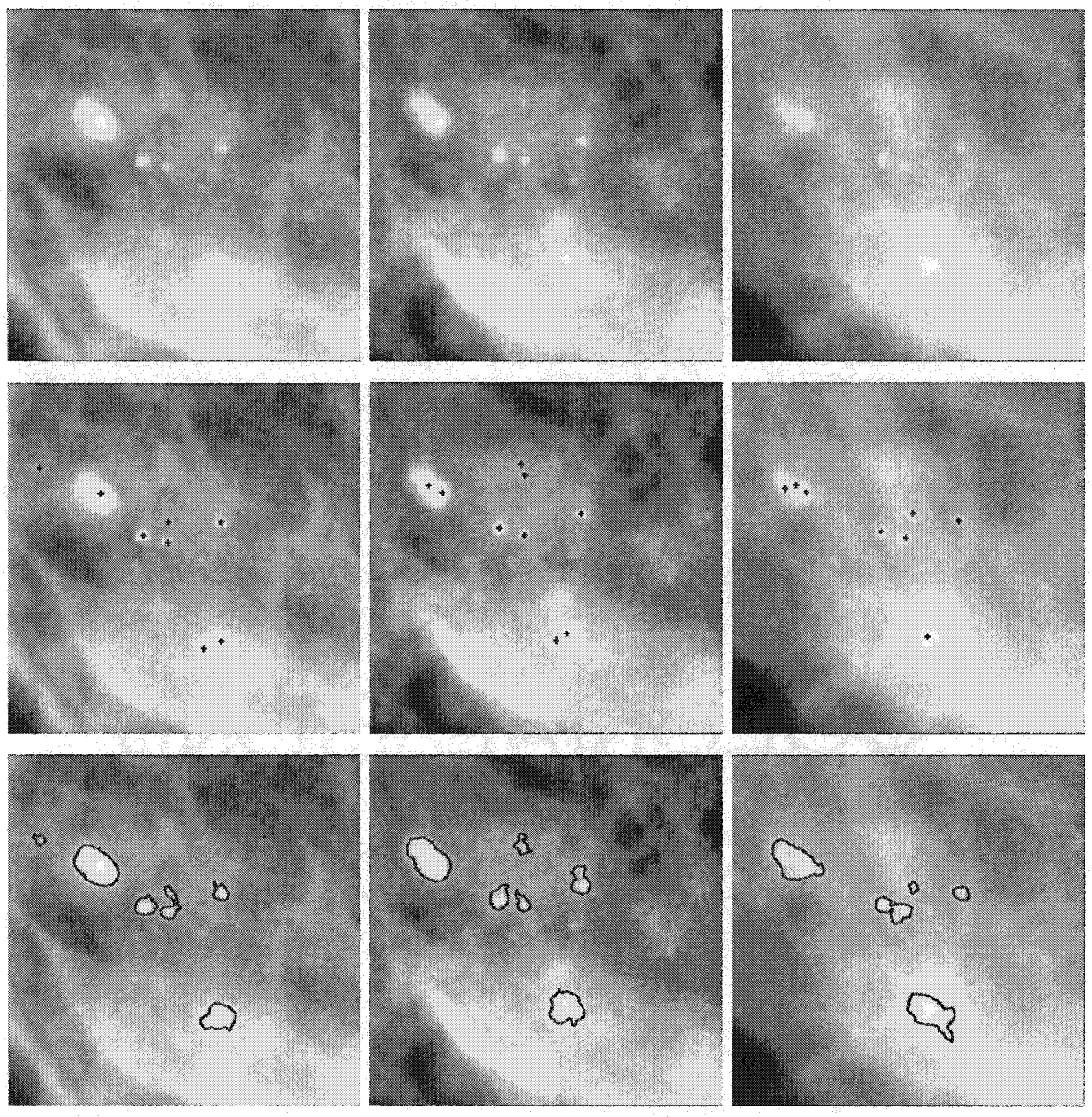


Figure V.8 Série d'image DMO24a 231. Dx = Carcinome canalaire *in situ*.

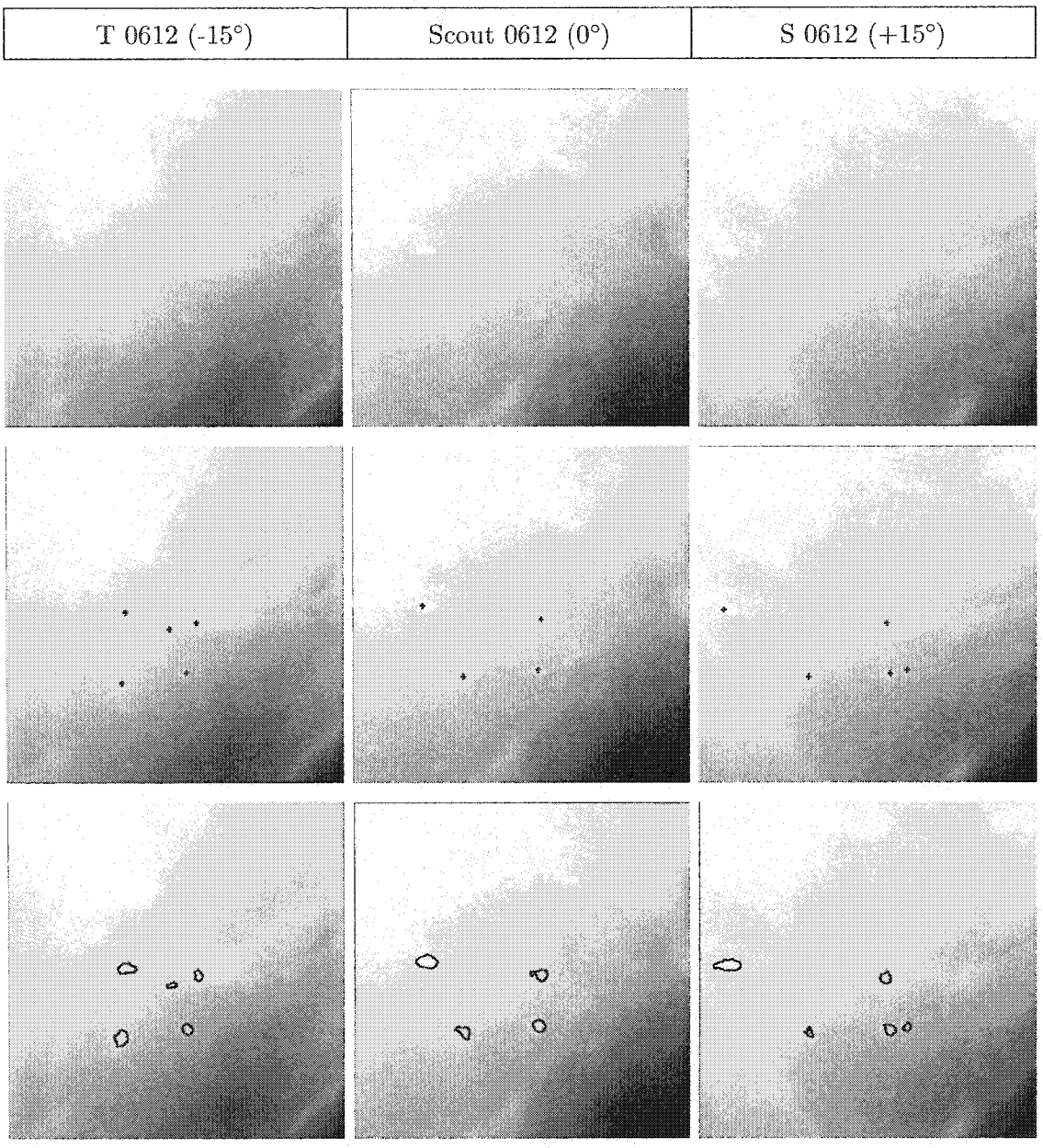


Figure V.9 Série d'image DMO24b 0612. Dx = Changements fibrokystiques, métaplasie apocrine, adénose, kyste bénin (bénin).

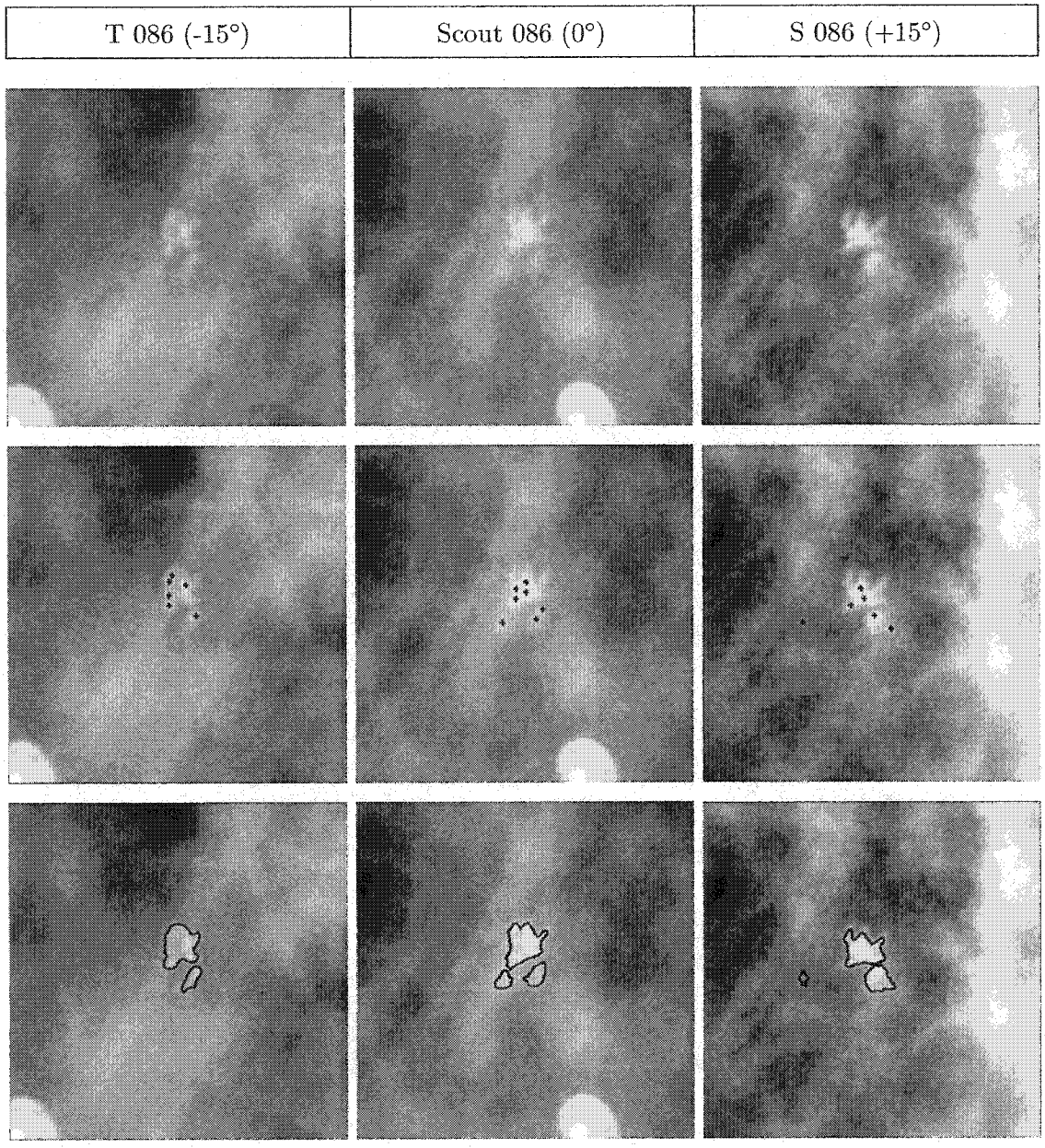


Figure V.10 Série d'image DMO24b 086. Dx = Changements fibrokystiques, hyperplasie canalaire (bénin).

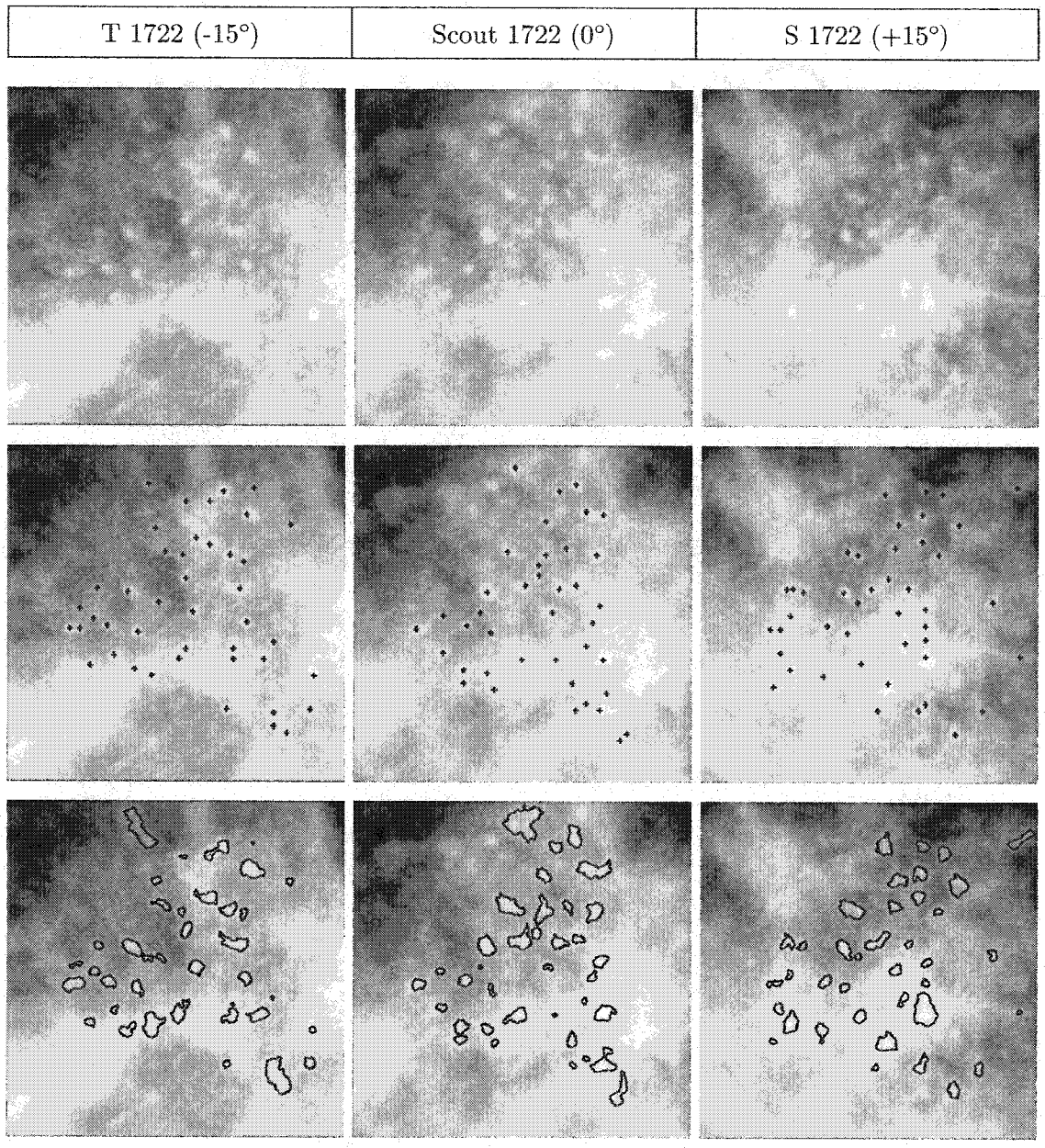


Figure V.11 Série d'image DMO24b 1722. Dx = Carcinome apocrine.

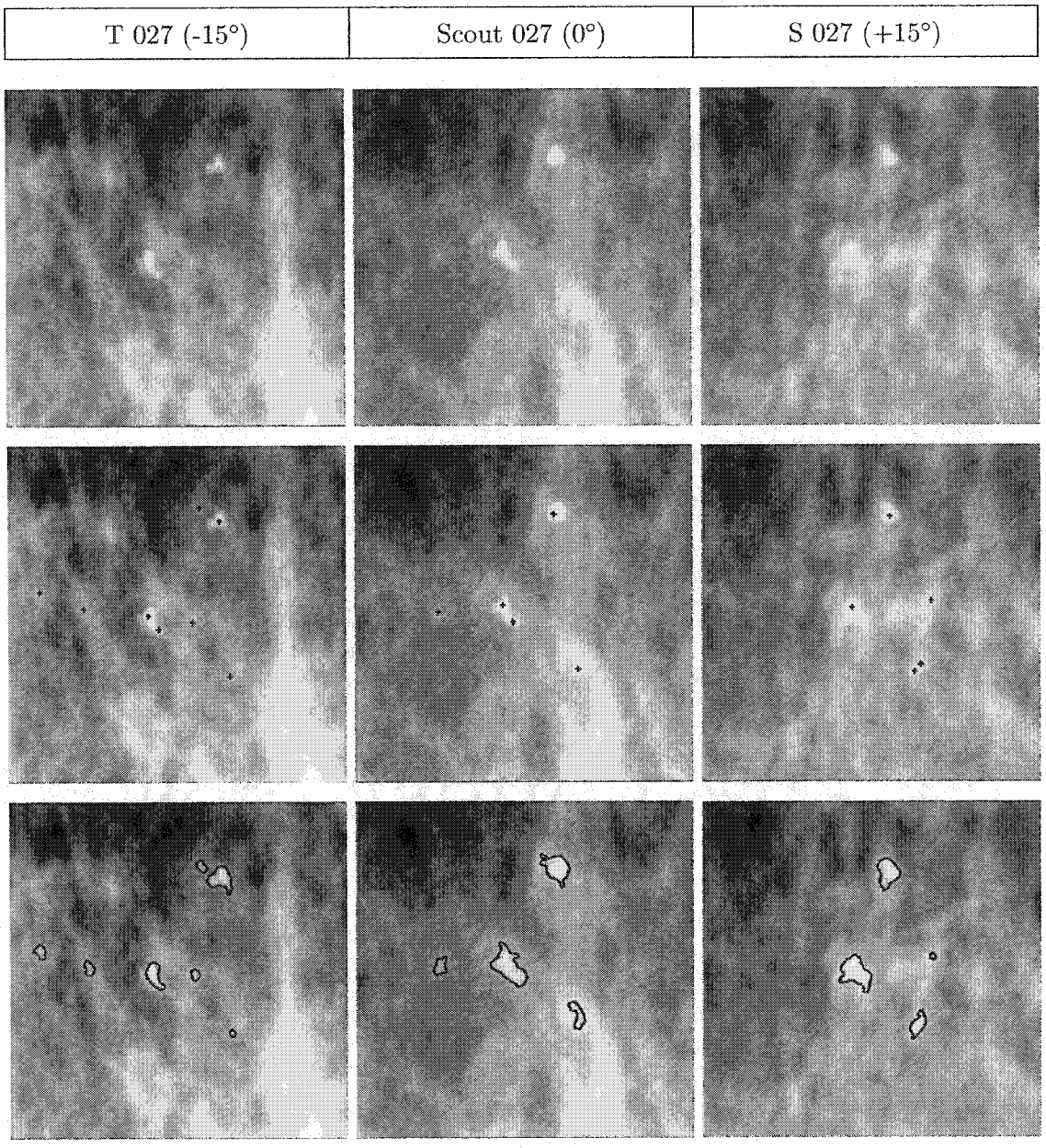


Figure V.12 Série d'image DMO43a 027. Dx = Fibroadénome (bénin).

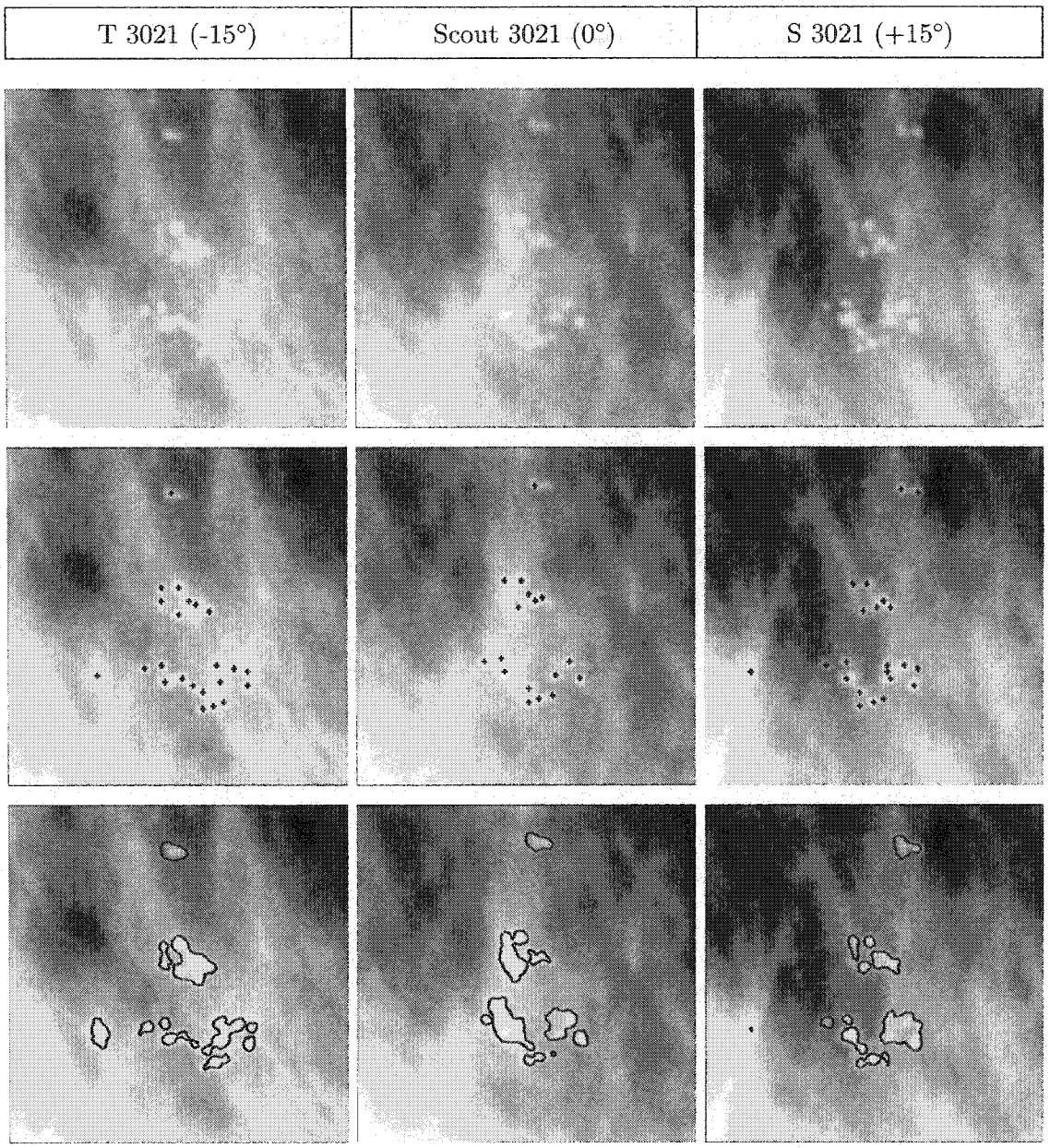


Figure V.13 Série d'image DMO43a 3021. Dx = Changements fibrokystiques (bénin).

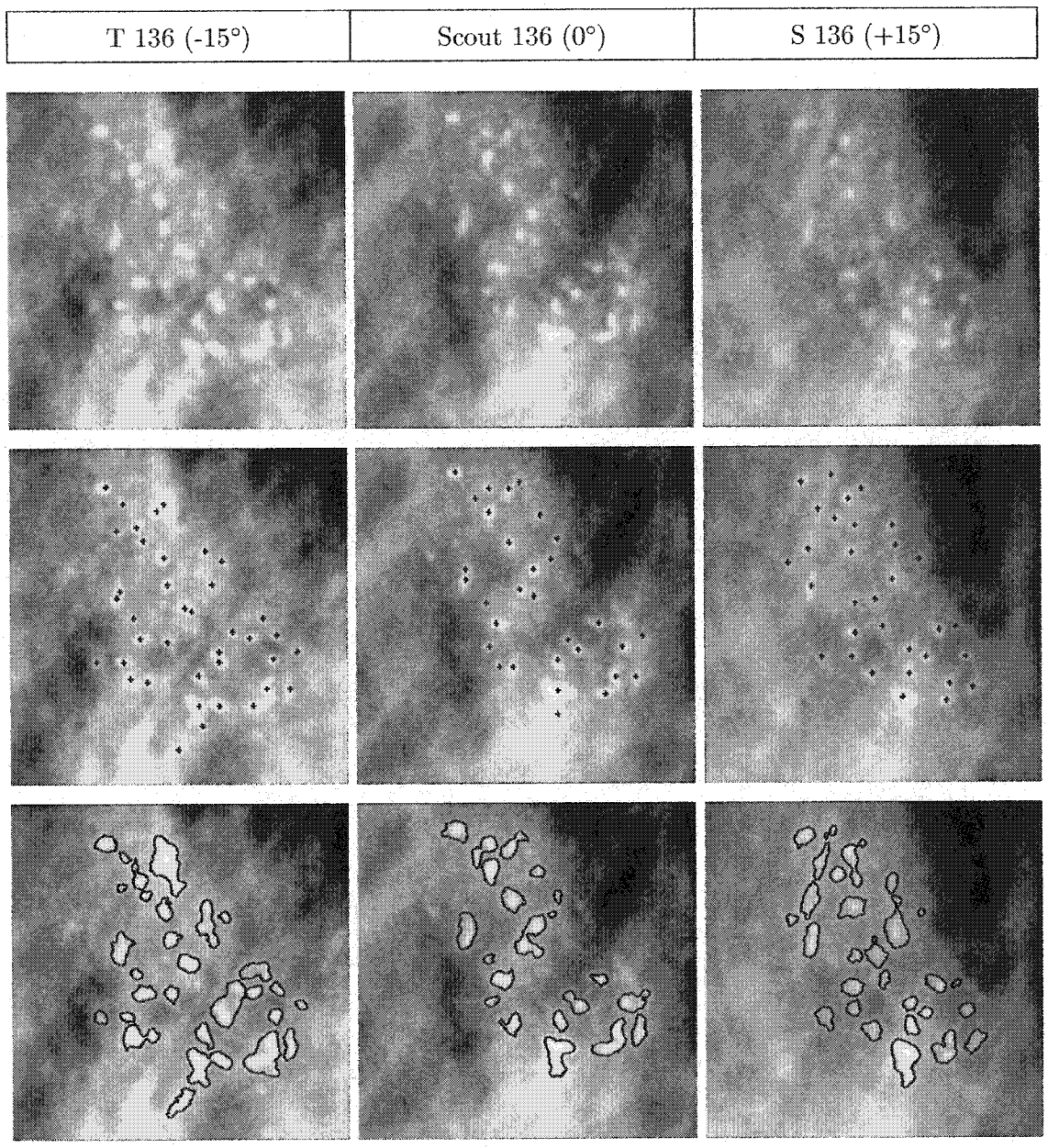


Figure V.14 Série d'image DMO43b 136. Dx = Carcinome canalaire *in situ.*

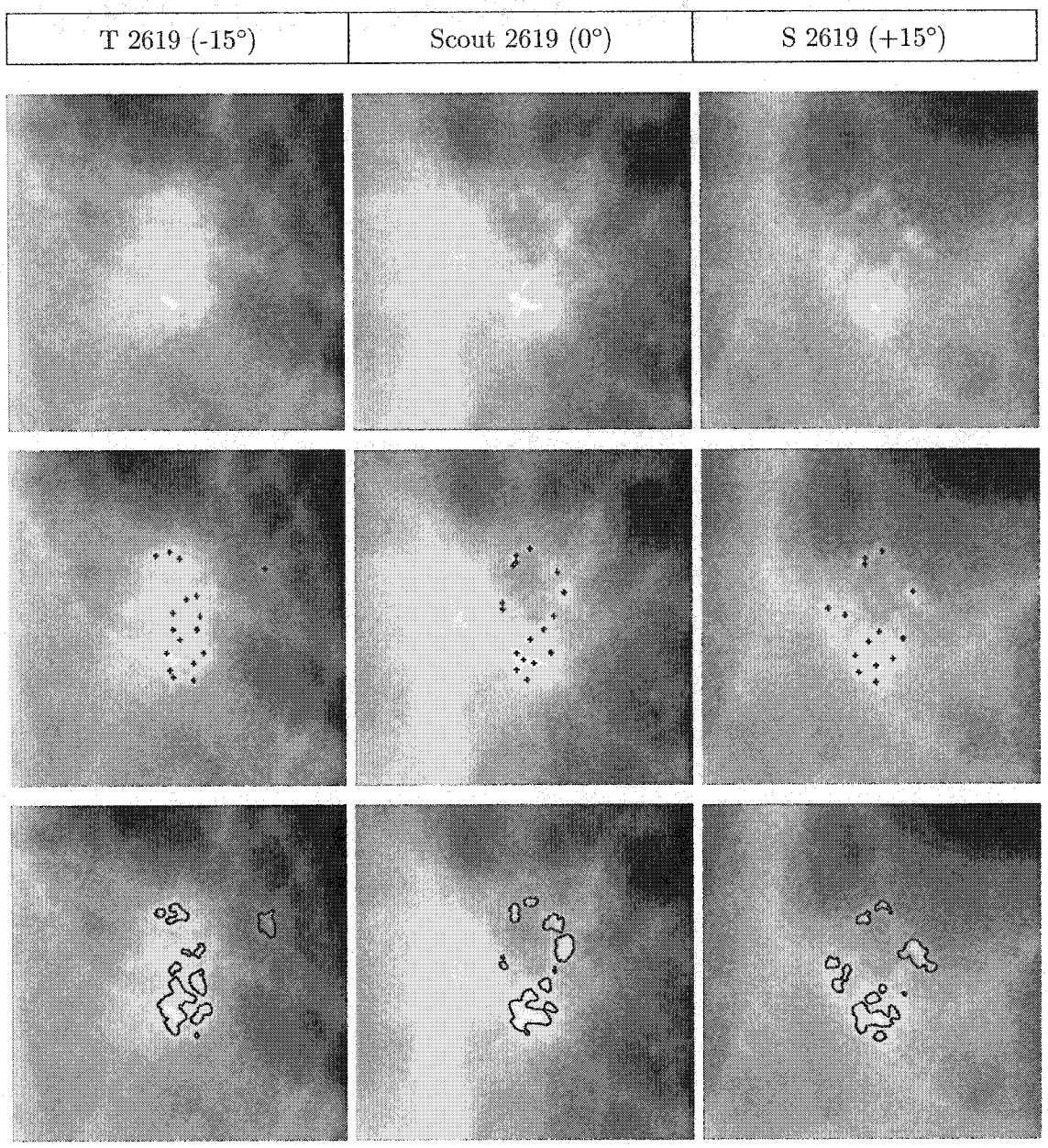


Figure V.15 Série d'image DMO44a 2619. Dx = Changements fibrokystiques, adénose (bénin).

T 0321 (-15°)	Scout 0321 (0°)	S 0321 (+15°)

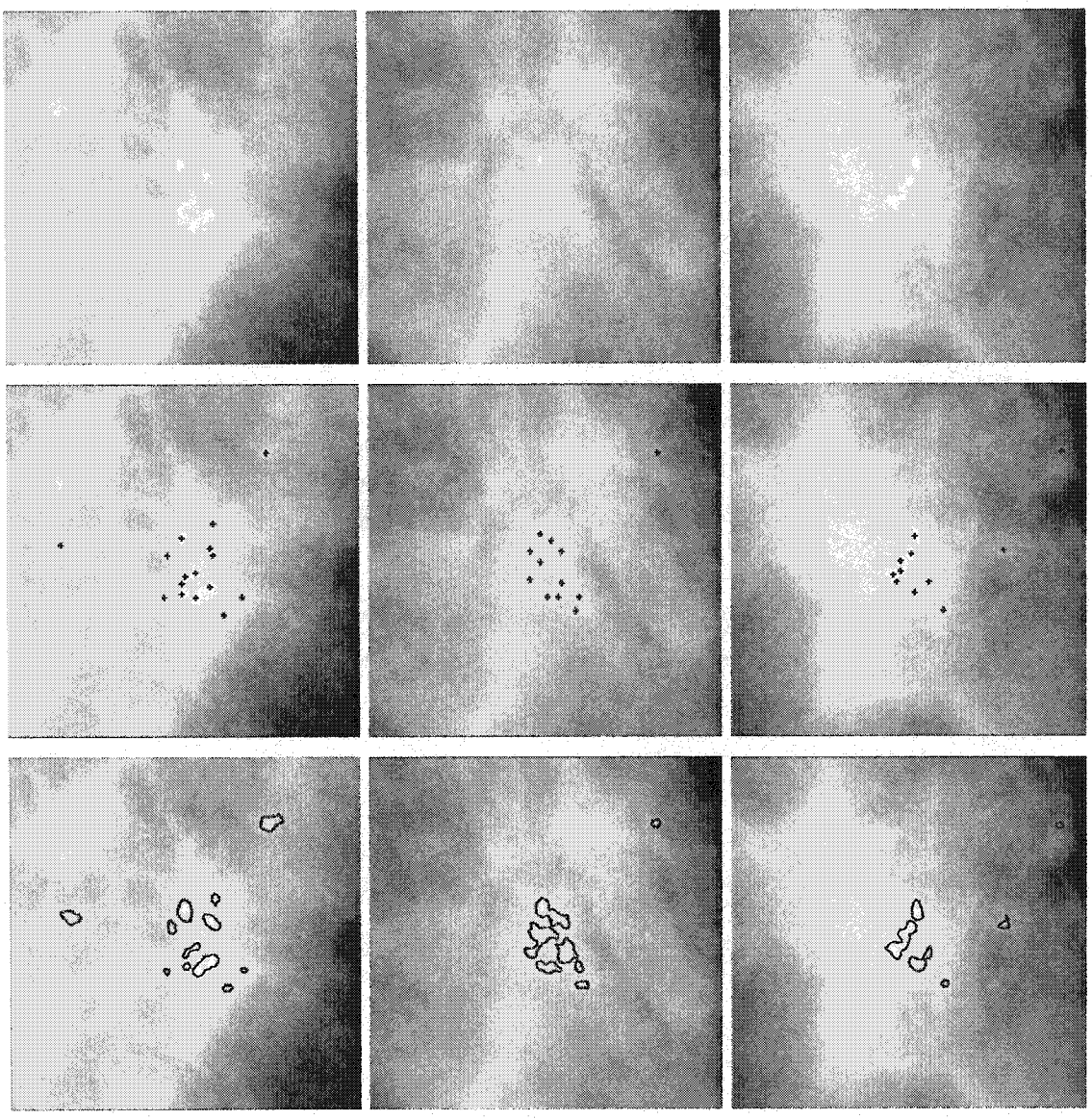


Figure V.16 Série d'image DMO44b 0321. Dx = Changements fibrokystiques (bénin).

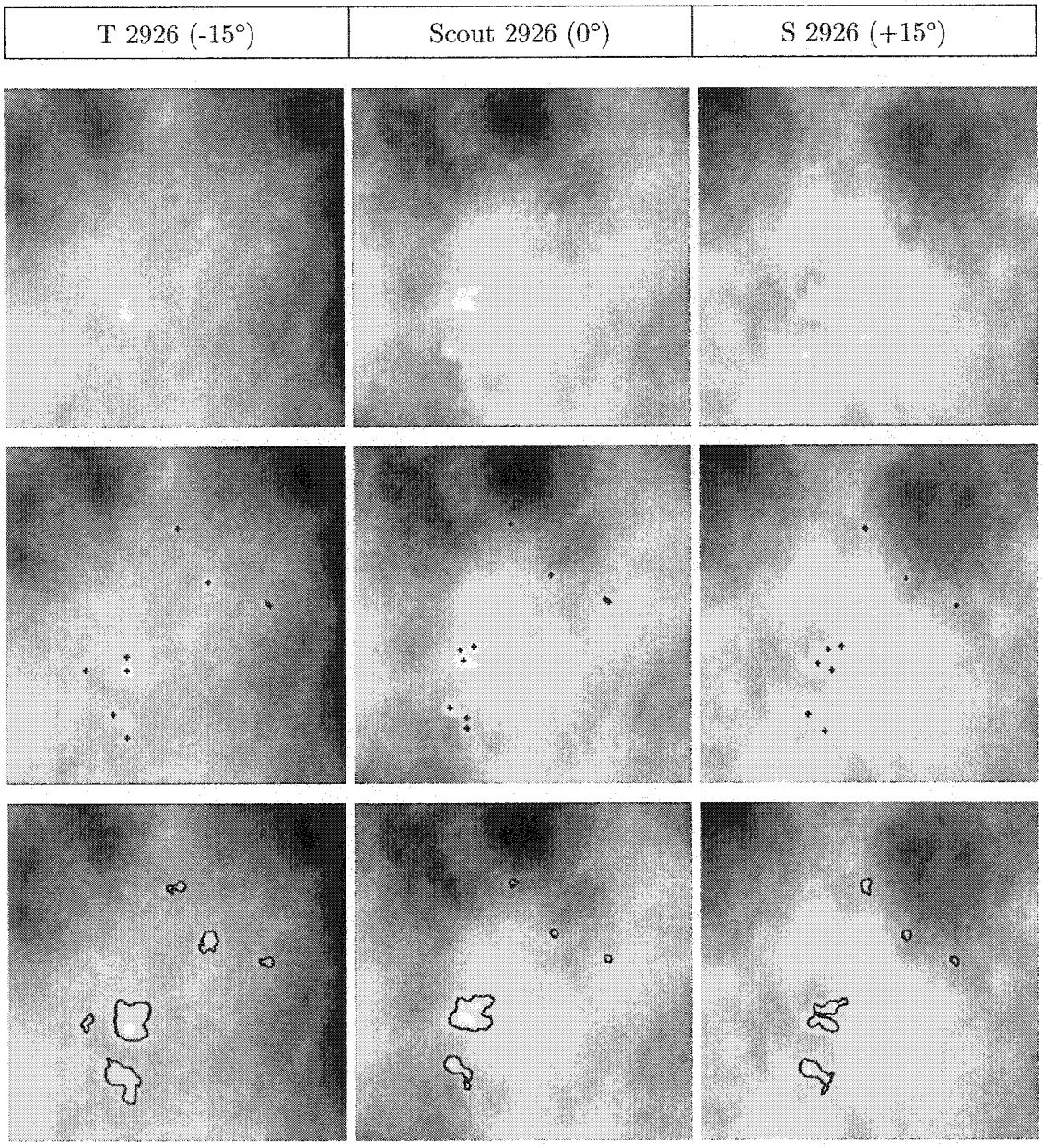


Figure V.17 Série d'image DMO44b 2926. Dx = Changements fibrokystiques (bénin).

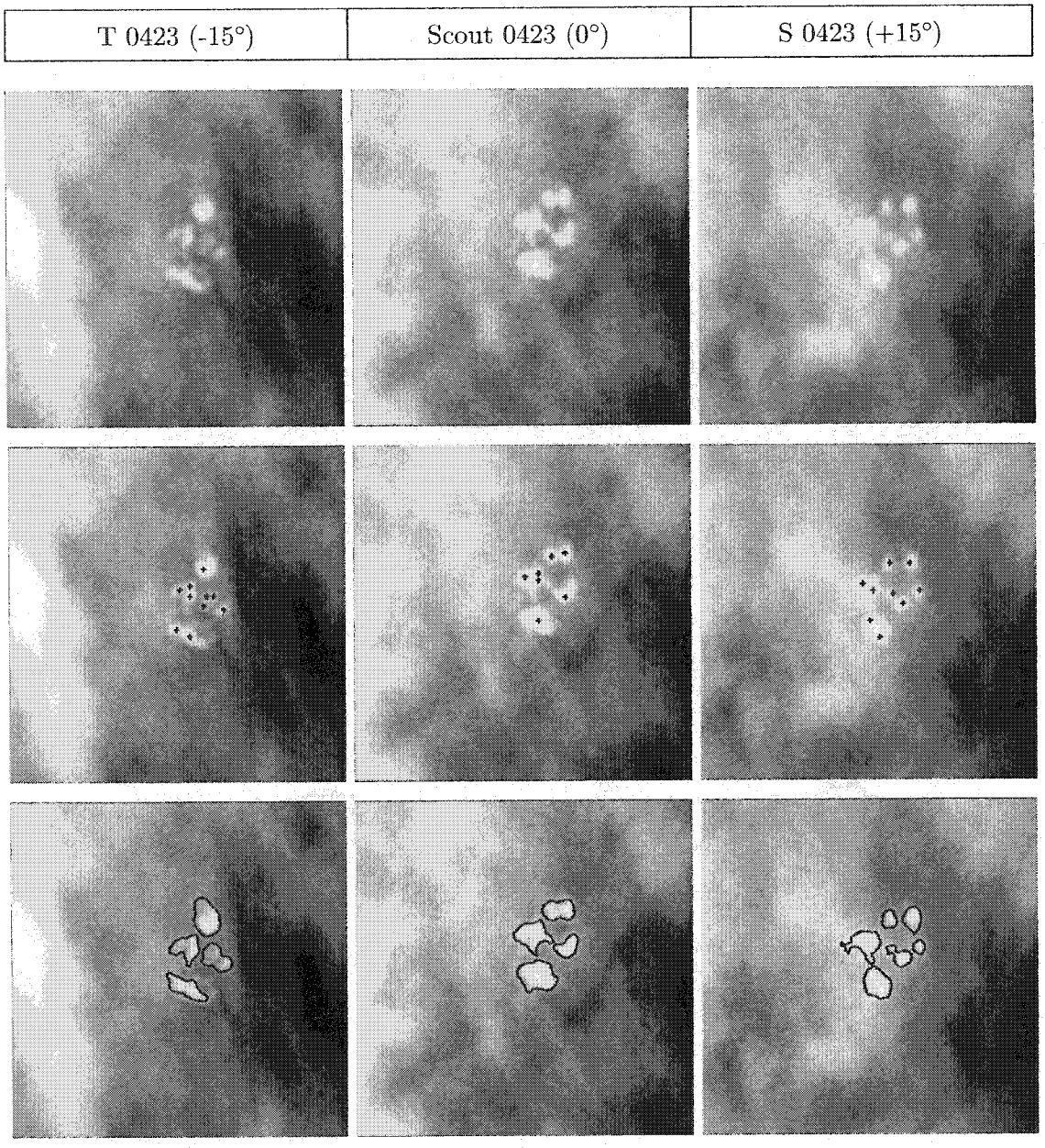


Figure V.18 Série d'image DMO47a 0423. Dx = Fibroadénome, fibrose focale (bénin).

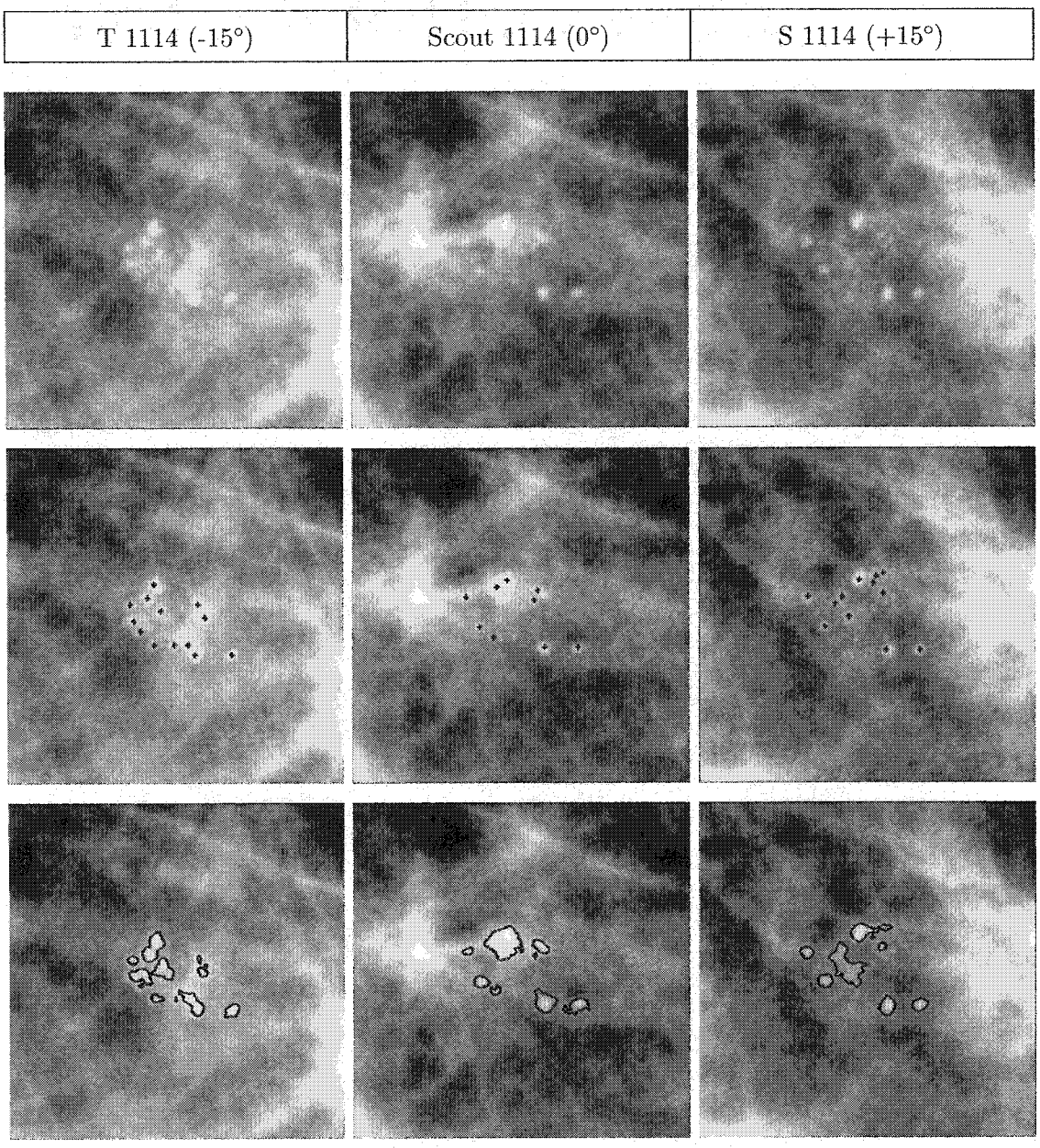


Figure V.19 Série d'image DMO47b 1114. Dx = Changements fibrokystiques (bénin).

T 0412 (-15°)	Scout 0412 (0°)	S 0412 (+15°)

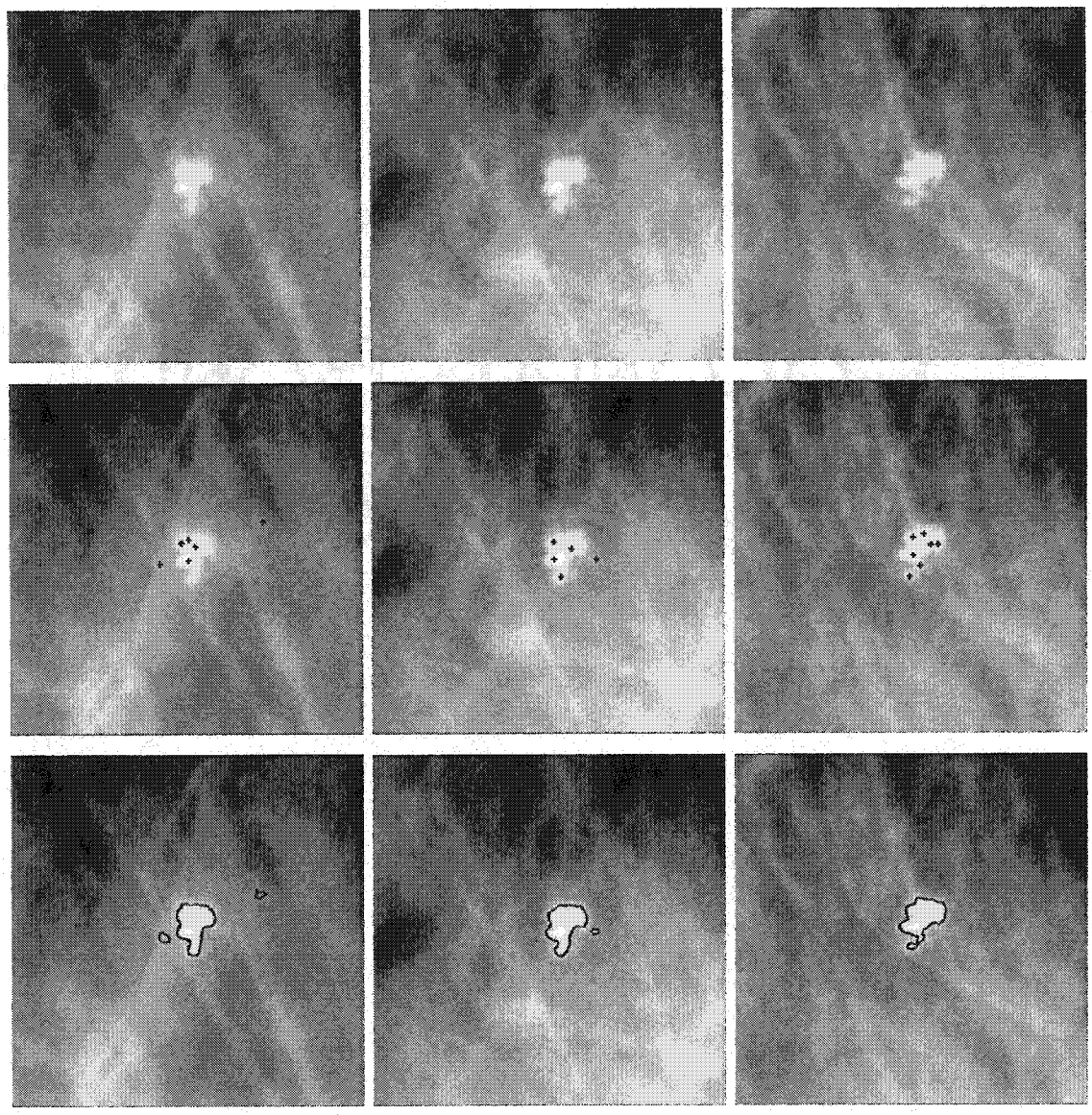


Figure V.20 Série d'image DMO48b 0412. Dx = Inflammation bénigne (bénin).

T 0824 (-15°)	Scout 0824 (0°)	S 0824 (+15°)

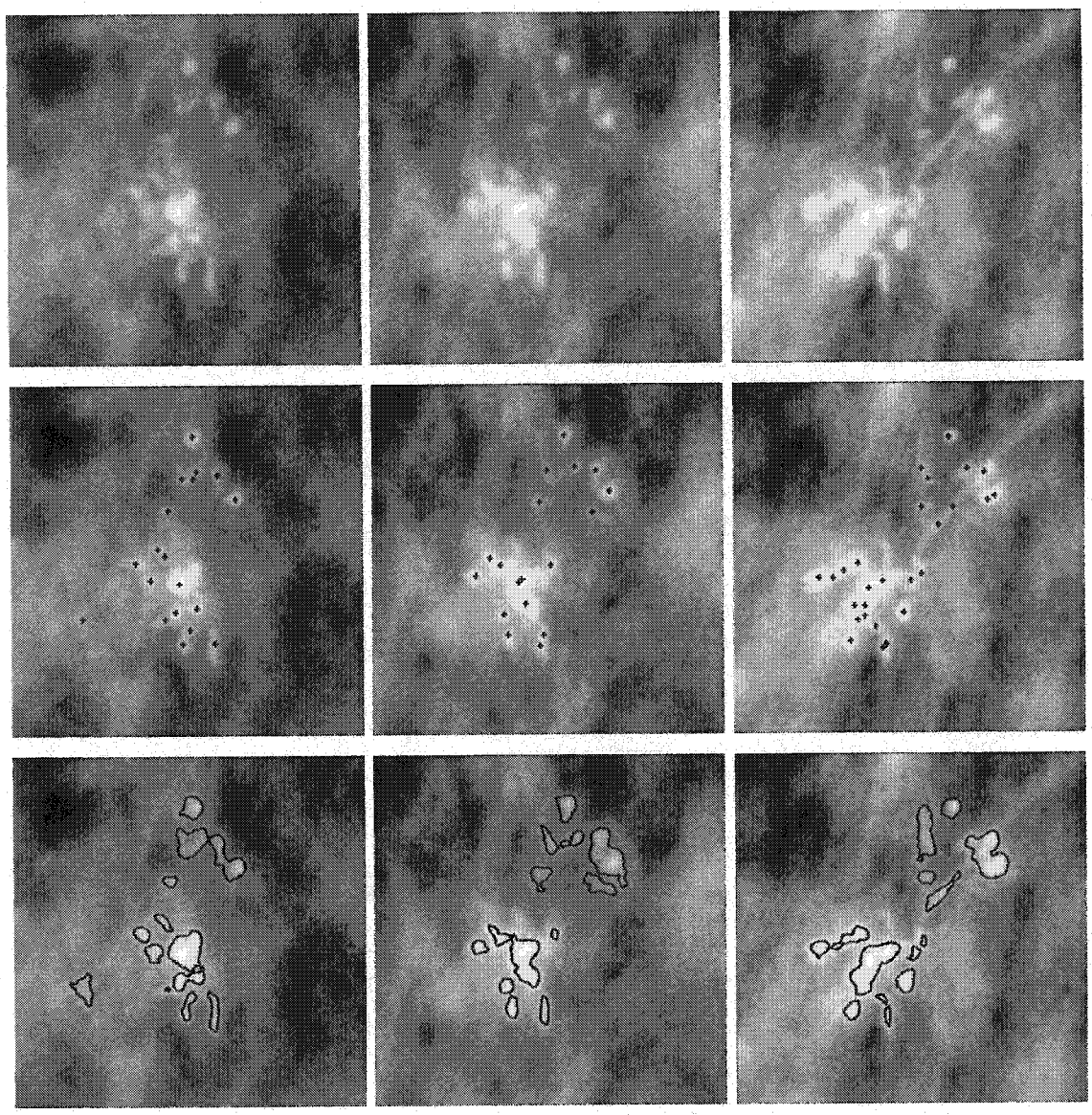


Figure V.21 Série d'image DMO49a 0824. Dx = Carcinome papillaire *in situ.*

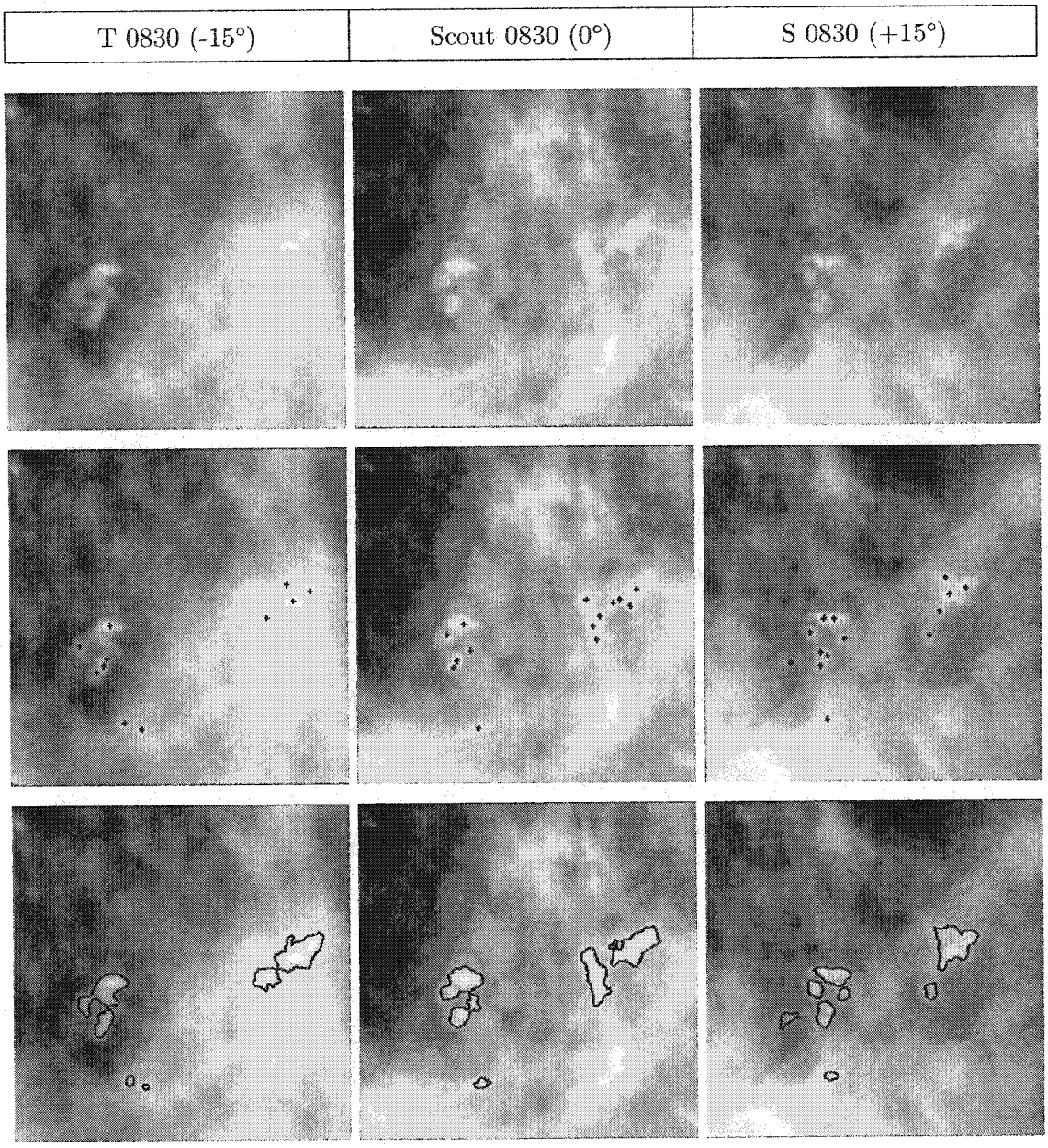


Figure V.22 Série d'image DMO49a 0830. Dx = Changements fibrokystiques, adénose sclérosante, métaplasie apocrine, hyperplasie canalaire (bénin).

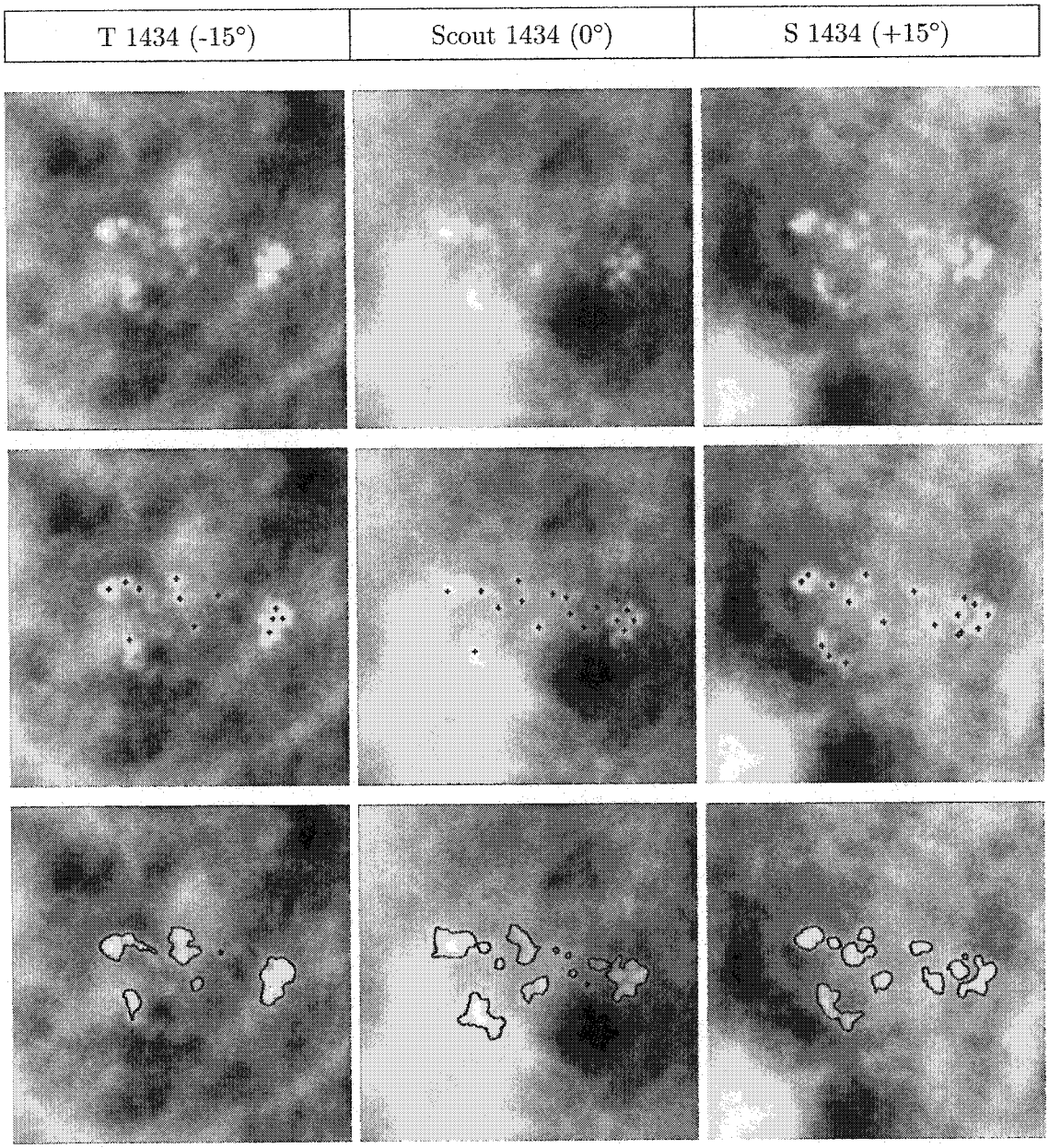


Figure V.23 Série d'image DMO49a 1434. Dx = Fibrose focale, hyperplasie canalaire (bénin).

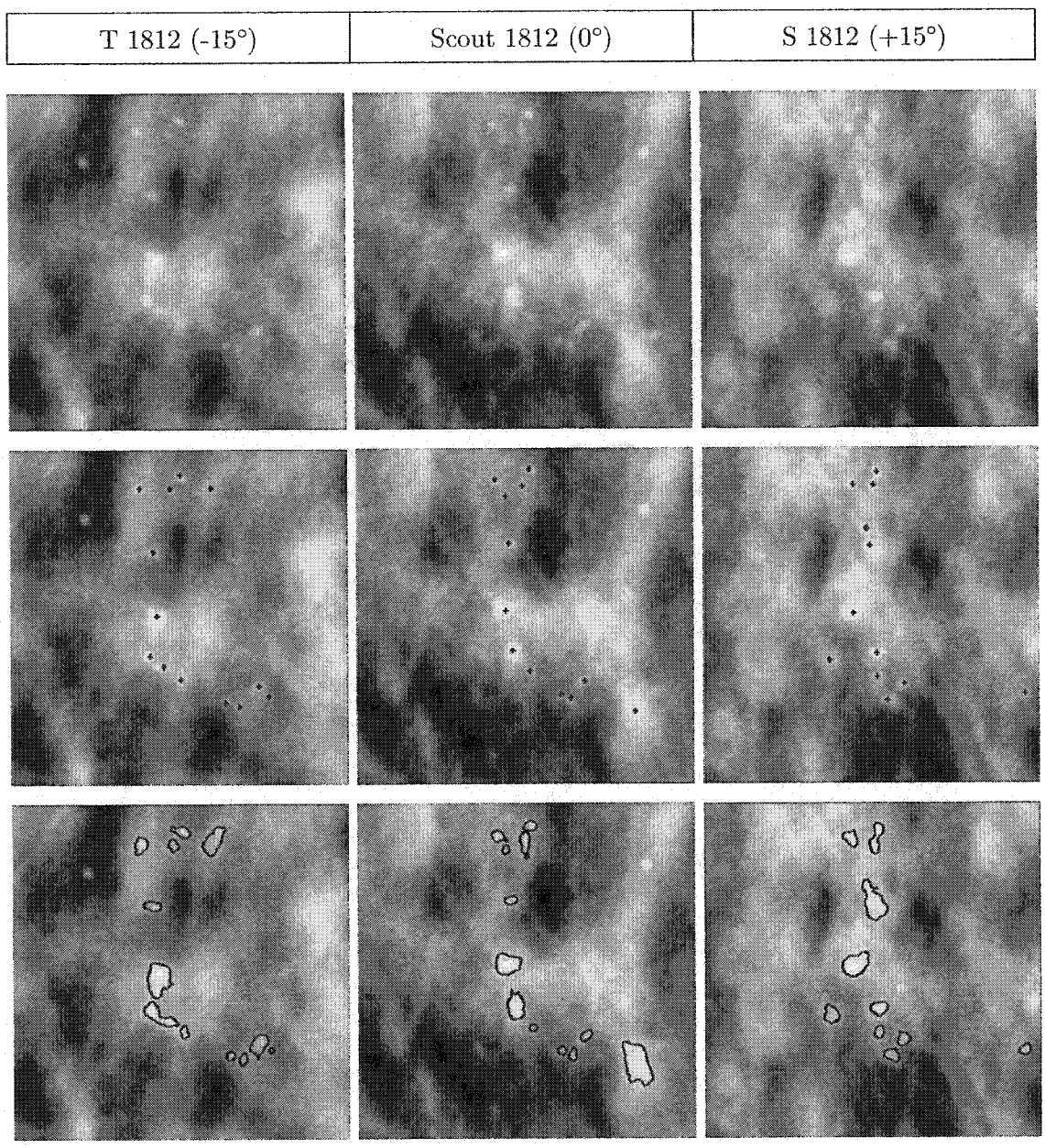


Figure V.24 Série d'image DMO49b 1812. Dx = Carcinome canalaire *in situ.*

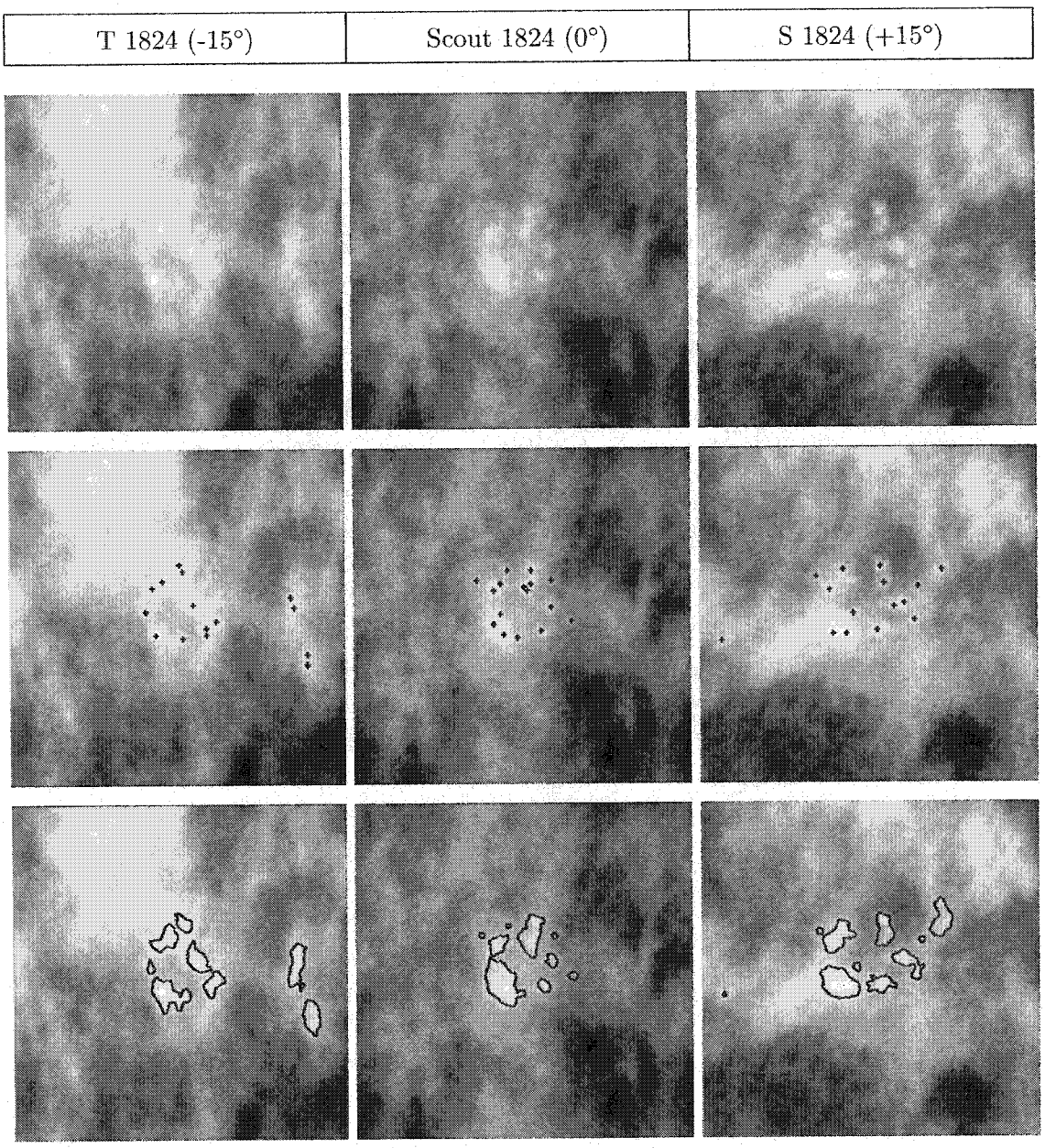


Figure V.25 Série d'image DMO49b 1824. Dx = Adénose sclérosante (bénin).

T 2829 (-15°)	Scout 2829 (0°)	S 2829 (+15°)

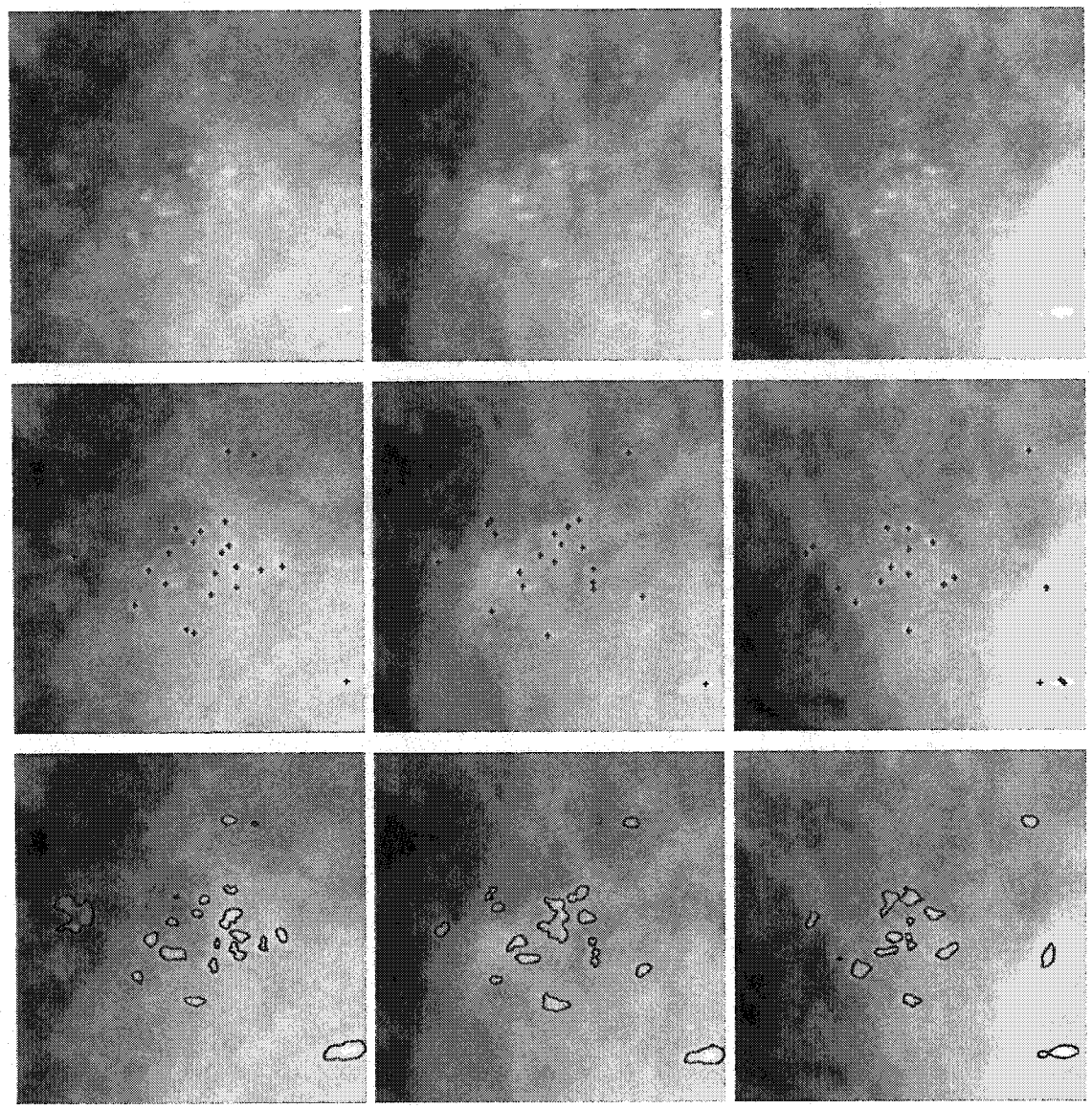


Figure V.26 Série d'image DMO50a 2829. Dx = Sans spécificité (bénin).

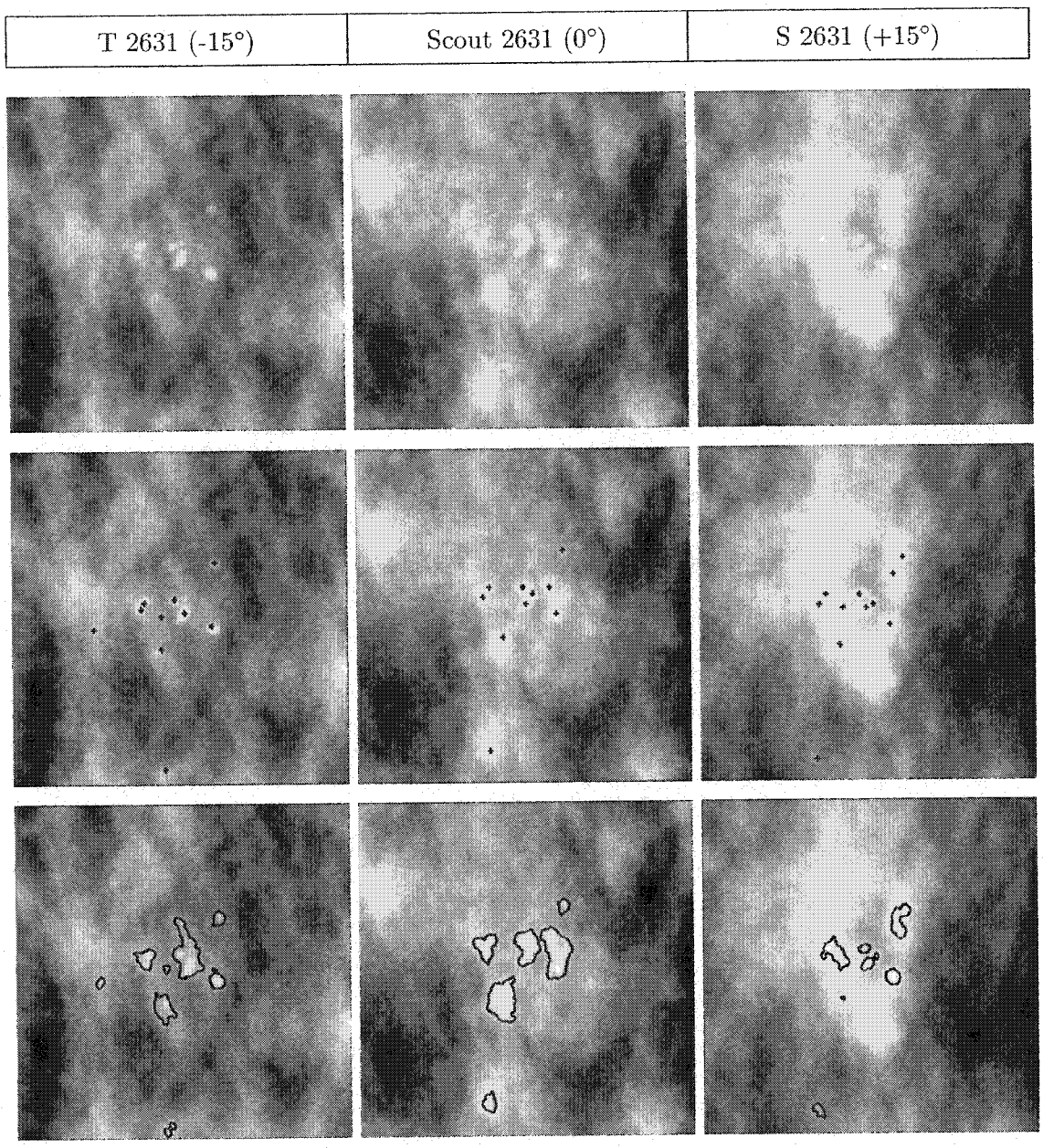


Figure V.27 Série d'image DMO50b 2631. Dx = Changements fibrokystiques, adénose sclérosante, métaplasie apocrine (bénin).