Inability of shear-wave elastography to distinguish malignant from benign prostate tissue – a comparison of biopsy, whole-mount sectioning and shear-wave elastography

Markus Porsch¹, Claudia Görner¹, Johann Jakob Wendler¹, Uwe-Bernd Liehr¹, Anke Lux², Sandra Siedentopf³, Martin Schostak¹, Maciej Pech⁴

¹ Department of Urology and Pediatric Urology, Faculty of Medicine, Otto von Guericke University, Magdeburg, Germany
² Institute for Biometrics and Medical Informatics, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany
³ Institute of Pathology, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany
⁴ Department of Radiology and Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Otto von Guericke University, Magdeburg, Germany

Correspondence: Dr Markus Porsch, Department of Urology and Pediatric Urology, Faculty of Medicine, Otto von Guericke University, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg, Germany, tel.: +49 391 67 13 354, fax: +49 391 67 13 358, e-mail: markus.porsch@med.ovgu.de

DOI: 10.15557/JoU.2016.0035

Abstract
Aim: This study was designed to assess the possible usefulness of shear-wave elastography in differentiating between benign and malignant tissue in prostate neoplasia. Patients and methods: A total of 120 prostate tissue samples were obtained from 10 patients treated by radical prostatectomy and investigated pre-operatively by ultrasound elastography followed by directed biopsy. After resection, whole-mount sectioning and histological examination was performed. The predictions based on shear-wave elastography were compared with biopsy and histological results. Results: The comparison between the results of shear-wave elastography and those of biopsy was performed by receiver operating characteristic analysis, which suggested an optimum cut-off tissue elasticity value of 50 kPa, in agreement with earlier studies aimed at distinguishing between benign and malignant tissue. However, the diagnostic selectivity (and thus the diagnostic power) was poor (area under the curve 0.527, which hardly differs from the value of 0.500 that would correspond to a complete lack of predictive power); furthermore, application of this cut-off value to the samples led to a sensitivity of only 74% and a specificity of only 43%. An analogous comparison between the results of shear-wave elastography and those of whole-mount histology, which itself is more reliable than biopsy, gave an even poorer diagnostic selectivity (sensitivity of 62%, specificity of 35%). Meaningful association with Gleason score was not found for D’Amico risk groups (p = 0.35). Conclusions: The (negative) findings of this investigation add to the dissonance among results of studies investigating the possible value of shear-wave elastography as a diagnostic tool to identify
Introduction

Prostate cancer is, among males in the Western world, the most frequent tumor and the third most frequent cause of cancer-related death (for a brief survey see Porsche et al.\(^{(1)}\) and references therein). Although screening programs based upon digital rectal examination (DRE), transrectal ultrasound (TRUS) and serum prostate-specific antigen (PSA), along with modern diagnostic approaches, such as multiparametric magnetic resonance imaging, contrast-enhanced ultrasound (CEUS), computer-aided transrectal ultrasound and three-dimensional ultrasonographic histoscopy, have led to its more frequent and more accurate early diagnosis, the problem of distinguishing between benign and malignant tissue remains\(^{(2)}\).

A recent technique introduced for prostate cancer screening and diagnosis addition has been 3D ultrasonic elastography\(^{(3)}\), which however was critically dependent upon the skill of the operator in moving the ultrasound probe to provide the necessary compression of tissue. The more recent is shear-wave elastography (SWE)\(^{(4)}\), in which an ultrasound probe sends a transverse wave into the tissue and detects the reflected wave, thus measuring the tissue’s distribution of elasticity in three dimensions and allowing this to be displayed by a computer-generated color map\(^{(5)}\), potentially showing any malignant growth, prostatitis or benign enlarged prostate nodules. SWE has shown promising preliminary results in the detection of prostate cancers and the assessment of their malignity in small-scale studies\(^{(6,7)}\) and in larger cohorts of patients\(^{(1,8)}\).

Wprowadzenie

Rak gruczołu krokowego to najczęstszy nowotwór rozpoznawany u mężczyzn w krajach zachodnich i zarazem trzecia najczęstsza przyczyna zgonu z powodu nowotworów (patrz: krótkie opracowanie Porsche i wsp.\(^{(1)}\) oraz tamtejsze piśmiennictwo). Problem rozróżnienia tkanki łagodnej i złośliwej wciąż pozostaje aktualny pomimo wdrożenia programów przesiewowych, opartych na badaniu per rectum, ultrasonografii przeszodyntycznej (transrectal ultrasound, TRUS) oraz oznaczeniu poziomu swoistego antygenu sterczowego (prostate-specific antigen, PSA), a także zastosowania nowoczesnych metod diagnostycznych, jak wieloparametryczne badanie rezonansu magnetycznego, badanie USG z użyciem środków kontrastujących i trójwymiarowy HistoScanning stercza, dzięki którym nowotwór ten jest coraz częściej i bardziej precyzyjnie rozpoznawany we wczesnym stadium zaawansowania\(^{(9)}\).

Do armienia metod diagnostycznych i przesiewowych w kierunku raka stercza wprowadzono niedawno elastografię 3D\(^{(3)}\), która jednak charakteryzuje się zależnością od umiejętności badającego w operowaniu głowicą w celu uzyskania odpowiedniego uciśku tkanki. Jeszcze nowszą metodą jest elastografia fali poprzecznej (shear-wave elastography, SWE)\(^{(9)}\), w której głowica ultrasonograficzna wysyla falę poprzeczną w glubinę tkanki i wykrywa falę zwrotną, mierząc w ten sposób rozkład elastyczności w trzech wymiarach i uwidaczniając go za pomocą mapy kolorów\(^{(5)}\), potencjalnie przedstawiającej każdy rozrost złośliwy, stan
Nevertheless, the mere detection of prostate cancer is of relatively little value in view of the high frequency of quiescent or non-aggressive neoplasms that develop extremely slowly, are not life-threatening and do not require treatment. At present this distinction is routinely made by multiple needle biopsy (the current “gold standard”), with the attendant risks and inconvenience, and also with frequent overdiagnosis leading to unnecessary treatment. There is therefore a clear need for a non-invasive method to recognize malignant prostate growth. We therefore conducted this study with the aim of finding out whether there is an elastographic cut-off value that allows the specific identification of malignant prostate tumor tissue.

Patients and methods

This study, registered under clinicaltrials.gov (NCT02425163), was conducted in the Department of Urology at Magdeburg University Hospital. It was approved by the institution’s local ethics committee. All patients were informed in adequate detail of the study’s aims and procedures, and gave their written informed consent to participate.

Between March 2012 and March 2013, a total of 73 patients received an SWE investigation using the SuperSonic Imagine Ultrasound System AIXPLORER and an endocavity sonic head SE12-3 (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, France). Of these patients, 38 were diagnosed as having prostate cancer, and of these 38 cases a total of 10 were treated by radical prostatectomy (RPV) between July 2012 and December 2013 on the basis of malignancy revealed by needle biopsy. From the resected tissue, 120 points/regions were investigated; each of these yielded both an elastographic result and a histopathological result. In this study we compared these results region by region: both the malignant and the benign regions were included in the analysis. At the same time, we examined the benign regions found in needle biopsy and having high elasticity values for possible benign prostate nodules due to benign prostate hyperplasia and inflammation.

The prostate glands were divided notionally into 12 regions of approximately equal volume (details are given elsewhere(1), for a summary see Fig. 1). Each region was considered separately, and the point with the highest elastography value (stiffness in kPa) was biopsied. In this way, each anatomically defined region yielded a kPa value and a corresponding histological result. For each patient, 12 TRUS-guided random biopsies were then taken by using a device fitted to the sonic head (Magnum™, C.R. Bard GmbH, Karlsruhe, Germany) with twelve 18 gauge/25 cm needles (Angiotech, Medical Device Technologies Inc., Gainesville, Florida, USA). The device produces a two-dimensional map of the whole prostate gland and its surroundings, on which the tissues’ elasticity (strictly: their stiffness, measured in kilopascals) is shown. This information is color-coded and overlaid on the B-mode image of the prostate in real time. An elastometric analysis of all the regions of the prostate glands has been described in an earlier publication(1); here, we focus on the ten patients with prostate hyperplasia and inflammation.

W okresie od marca 2012 do marca 2013 roku 73 pacjentów przebadano metodą SWE, używając aparatu SuperSonic Imagine Ultrasound System AIXPLORER oraz głowicy endokawitarnej SE12-3 (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, Francja). Raka stercza rozpoznano u 38 pacjentów, z których 10 poddano zabiegu radykalnej prostatektomii (RP) w okresie od lipca 2012 do grudnia 2013 roku, na podstawie zmian złośliwych wykrytych za pomocą biopisy iogowej. Oceniono 120 umownych punktów/obszarów usuniętego gruczołu, określając dla każdego z nich wynik elastograficzny oraz histopatologiczny. Następnie wyniki uzyskane dla każdego obszaru porównano, a analiza obejmowała zarówno obszary łagodne, jak i złośliwe. Ponadto zbadać obszary określone w biopisy jako łagodne, z wysokiem wartością elastycznością, pod kątem obecności łagodnych guzków związanych z łagodnym rozrostem gruczołu i ze stanem zapalnym.

Badane gruczoły podzielono na 12 obszarów o zbliżonej objętości (szczegóły opisano w pracy Porscha i wsp.); streszczenie zaprezentowano na ryc. 1). Każdy z nich rozpatrywano oddzielnie oraz pobrano biopsję z punktów o najwyższych wskaźnikach elastograficznych (sztywność tkanki w kPa). W ten sposób każdy obszar anatomiczny uzyskał swój własny wynik w kPa oraz odpowiadający mu wynik histopatologiczny. U każdego pacjenta wykonano 12 biopsji randomowych za pomocą urządzenia zamontowanego na głowicy ultrasonograficznej (Magnum™, C.R. Bard GmbH, Karlsruhe, Niemcy), zawierającego 12 igieł do rozmiaru 18 g/25 cm (Angiotech, Medical Device Tech-
Inability of shear-wave elastography to distinguish malignant from benign prostate tissue – a comparison of biopsy, whole-mount sectioning and shear-wave elastography

In whom the radical prostatectomy allowed a detailed, region-by-region comparison between histological and elastometric results. It was previously reported that elasticity is a weak criterion for distinguishing between benign and malignant prostate tissue, as well as between different D’Amico risk groups or Gleason scores, respectively (1).

All histology samples were assessed, after hematoxylin–eosin (HE) staining, by the same two experienced physicians and discussed, if necessary, so that consensus was attained. Gleason grading and scoring were performed for each of the 12 regions separately.

Finally, the results from TRUS, SWE, biopsies and histological sections were compared by matched mapping.

A statistical analysis was performed with the software IBM SPSS Statistics, version 22. Initial results were presented by descriptive statistics (absolute and relative frequencies, mean, standard deviation, median). The receiver operator characteristics (ROC) curves were used to compare the diagnostic accuracy of TRUS and SWE with biopsy and histological examination.

TRUS (below) with SWE superposed (above)

| Region | Elasticity [kPa] | Finding (biopsy) | Finding (RP VE specimen) |
|--------|------------------|------------------|-------------------------|
| 3      | 90.9             | benign           | benign                  |
| 6      | 69.9             | benign           | benign                  |
| 9      | 71.1             | benign           | benign                  |
| 12     | 75.9             | Gleason 3 + 3 = 6| Gleason 3 + 3 = 6       |

Fig. 1. Comparison of whole-mount section histology and TRUS and SWE scans. Upper left: The sonograms obtained before operation by TRUS and SWE. Centre: Schematic view of the prostate defining points/regions of biopsy. Right: The transversal section (indicated as a plane in the TRUS figure and the central sketch) after HE staining; in this example an apical section is shown. Below: Comparison of the results for each region and from each assessment method. The correlation between elasticity and the findings of biopsy or sectioning is poor (see text).

Ryc. 1. Porównanie badania histopatologicznego pełnych przekrojów poprzecznych oraz obrazów TRUS i SWE. Na górze po lewej: sonogramy (TRUS i SWE) uzyskane przed zabiegiem. Pośrodku: schemat podziału stercza na punkty/obszary do biopsji. Po prawej: przekrój poprzeczny preparatu po barwieniu H-E (odpowiadający przekrojowi na obrazie TRUS oraz schematowi pośrodku); w tym przypadku przedstawiono część szczyciową gruczołu. Poniżej: porównanie wyników uzyskanych za pomocą każdej metody dla każdego obszaru. Widoczna słaba korelacja wartości elastyczności i wyników biopsji oraz badania histopatologicznego (patrz: treść artykułu).
### Patients (N = 10)
Pacjenci (N = 10)

| Characteristic              | Mean ± SD (Median range) |
|-----------------------------|--------------------------|
| **Age [years]**             | 61.5 ± 6.3 (62.5 [49–71])|
| Age [lata]                  |                          |
| **PSA level [ng/ml]**       | 7.2 ± 2.3 (6.0 [4.9–12.0])|
| PSA level [ng/ml]           |                          |
| **Prostate volume [ml]**    | 32.6 ± 13.4 (31.0 [18–65])|
| Objętość gruczołu krokowego [ml] |                      |

### Suspicious finding in DRE [no – yes]
Podejrzane zmiany w DRE [nie – tak]  
4 – 5*

### Risk assessment† after biopsy [low – intermediate – high]
Ocena ryzyka na podstawie biopsji [niskie – średnie – wysokie]  
4 – 6 – 0

### Risk assessment† after histology [low – intermediate – high]
Ocena ryzyka na podstawie badania histopatologicznego [niskie – średnie – wysokie]  
1 – 7 – 2

### All samples (N = 120)
Próbki ogółem (N = 120)

| Characteristic              | Biopsy specimens benign – malignant | RPVE specimens benign – malignant |
|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| **Biopsy specimens** (N = 53) | Biopsja, zmiana łagodna – złośliwa | Preparat po RP, zmiana łagodna – złośliwa |
| Left – right                | n (%)                               | n (%)                            |
| Lewa – prawa                | 25 (47%) – 28 (53%)                 |                                  |

| **Gleason score 3 + 3 = 6** | n (%) | 41 (77%) |
|-----------------------------|-------|----------|
| Stopień w skali Gleasona 3 + 3 = 6 | n (%) | 41 (77%) |

### RPVE specimens (N = 58)
Preparat po RP (N = 58)

| **Gleason score 3 + 3 = 6** | n (%) | 19 (33%) |
|-----------------------------|-------|----------|
| Stopień w skali Gleasona 3 + 3 = 6 | n (%) | 19 (33%) |

### Table 1. Patient and tumor characteristics
Tab. 1. Charakterystyka pacjentów i zmian

* 1 missing. † According to D’Amico\textsuperscript{(10)}. SD, standard deviation.
* 1 brakujący, † według D’Amico\textsuperscript{(10)}, SD – odchylenie standardowe
ing characteristic (ROC) analysis was then performed. The “optimum” cut-off elasticity value is determined mathematically by the maximum of the Youden Index (defined as “sensitivity + specificity − 1” and corresponding to the maximum distance between the plotted line and the diagonal); this was found to be 48 kPa, rounded to 50 kPa(9). Quantity variables were initially investigated for normal distribution by the Shapiro–Wilk test; this showed that a normal distribution could not be assumed, especially in the case of elasticity. Therefore, comparison of elasticity was performed by the Kruskal–Wallis test with a subsequent Dunn–Bonferroni test as a pairwise comparison (post hoc test). For comparison of Gleason scores in biopsy and histopathology, we used the symmetry test (Bowker) and, in addition, the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test, as the symmetry test requires the same numbers of rows and columns in the contingency table and thus the exclusion of some cases. In all statistical tests, the significance level was defined by an error probability of $\alpha = 0.05$.

Results

Patients and histological samples

An illustrative typical histological section and the corresponding TRUS and SWE scan results are shown in Fig. 1.

Findings for the 10 study patients are summarized in Tab. 1. In spite of the small size of the cohort, the distributions of age and disease characteristics are representative of such patients in general clinical routine, both in our experience and according to the literature(9).

The Gleason scores found in biopsy and in histopathology differed, as shown in Tab. 2. This difference was significant, with $p = 0.001$ (two-sided McNemar–Bowker test). The Wilcoxon test (see Methods) to include all samples gave a similar result.

Do obliczeń statystycznych posłużył program IBM SPSS Statistics, wersja 22. Wstępne wyniki przedstawiono za pomocą statystyki opisowej (częstotliwość względna i bezwzględna, średnia, odchylenie standardowe, mediana). Następnie wykonano analizę ROC (rate of change, ROC). Optymalną wartość odcięcia określono matematycznie za pomocą najwyższego wskaźnika Youdena (wyrażonego jako “czułość + swoistość − 1” i odpowiadającej maksymalnej odległości linii wykresu od przekątnej). Wartość ta wyniosła 48 kPa, a zaokrąglono ją do 50 kPa(9). Zmienne ilościowe początkowo analizowano dla rozkładu normalnego za pomocą testu Shapiro–Wilk. Analiza ta pokazała jednak, że nie można przyjąć rozkładu normalnego, szczególnie w przypadku elastyczności. Dlatego też sztywność tkanki porównano za pomocą testu Kruskala–Wallisa, a następnie zastosowano test Dunna–Bonferroniego w ramach badania post hoc. W celu porównania punktacji Gleasona na podstawie biopsji z histopatologią zastosowano test symetrii Bowkera oraz dodatkowo, test kolejności par Wilcoxona, ponieważ test symetrii wymaga takiej samej liczby rzędów oraz kolumn w tabelach kontyngencji i tym samym wykluczenia niektórych przypadków. We wszystkich testach poziom istotności definiowano jako prawdopodobieństwo błędu $\alpha = 0.05$.

Wyniki

Pacjenci i preparaty histopatologiczne

Typowy przekrój do badania histopatologicznego oraz odpowiadające mu obrazy TRUS i SWE przedstawia ryc. 1.

Wyniki 10 badanych pacjentów zestawione są w tab. 1. Pomimo niewielkiej liczebności ocenianej grupy wiek i cechy choroby są reprezentatywne dla tego typu pacjentów w ogólnej praktyce klinicznej, biorąc pod uwagę zarówno doświadczenie własne, jak i innych autorów(9).

Stopnie w skali Gleasona określone na podstawie biopsji i badania histopatologicznego różniły się (tab. 2) w sposób istotny statystycznie z wartością $p = 0.001$ (dwustronny test McNemara–Bowkera). Test Wilcoxona (patrz: Metody), uwzględniający wszystkie dane, dał podobny wynik.

Punkt odcięcia dla elastyczności jako potencjalny predyktor zmian złośliwych

Wartości elastyczności w punktach, z których pobrano 120 próbek, mieściły się w zakresie od 11,5 do 215,1 kPa. Pobranych one jako umowne wartości odcięcia w celu wygenerowania standardowych wykresów ROC, tak jak opisano w innej publikacji(1). Wyniki te zaprezentowano na ryc. 2A.
Górny wykres przedstawia krzywą ROC dla elastyczności jako kryterium określającego złośliwy charakter tkanki w porównaniu z tkankami faktycznie złośliwymi na podstawie biopsji igłowej. Na pierwszy rzut oka bliskość krzywej ROC do przekątnej sugeruje, że elastyczność nie jest przydatnym czynnikiem predykcyjnym. Tę obserwację zweryfikowano ilościowo: pole powierzchni pod krzywą wyniosło 0,527 (95-procentowa ufność, zakres od 0,423 do 0,631). Wartość ta nieznacznie różni się od wartości 0,500, która odpowiada całkowitemu brakowi jakiejkolwiek mocy predykcyjnej.

Zaobserwowano, że krzywa ROC na ryc. 2A leży najdalej od przekątnej (wskaźnik Youdena, kryterium często stosowane w celu optymalizacji wartości odcięcia; patrz: Metody) dla wartości elastyczności równej 50 kPa; wyniki klasyfikacji charakteru bioptatów na podstawie tego kryterium przedstawia tab. 3A. Z oceny danych w tab. 3A jednoznacznie wynika, że elastyczność ≥50 kPa nie stanowi dobrego kryterium różnicującego zmiany łagodne i złośliwe stwierdzone w biopsji. Ponadto czułość tej me-

![Fig. 2. ROC analyses: A. ROC analysis with elasticity used as a criterion for malignancy compared with actual malignancy as assessed by needle biopsy. B. ROC analysis with elasticity used as a criterion for malignancy compared with actual malignancy as assessed by histology. For details, see text](image)

| A | Actual status according to needle biopsy | Total |  
|---|-----------------------------------------|------|
|   | Stan faktyczny na podstawie biopsji igłowej |      |
| Elasticity < 50 kPa inferred: benign | 29 | 15 | 44 |
| Elasticity ≥ 50 kPa inferred: malignant | 38 | 38 | 76 |
| Total | Ogółem | 67 | 53 | 120 |

| B | Actual status according to histopathology | Total |  
|---|------------------------------------------|------|
|   | Stan faktyczny na podstawie badania histopatologicznego |      |
| Elasticity < 50 kPa inferred: benign | 22 | 22 | 44 |
| Elasticity ≥ 50 kPa inferred: malignant | 40 | 36 | 76 |
| Total | Ogółem | 62 | 58 | 120 |

Tab. 3. Classification of lesions according to elasticity = 50 kPa using needle biopsy or histopathology as reference
Elasticity cut-off as a possible predictor of malignancy

The elasticity values found at the points where the 120 samples were taken lay between 11.5 and 215.1 kPa. Values between these were used as notional cut-off values to generate standard ROC plots in the same manner as described previously\(^1\). The results are shown in Fig. 2A. The upper curve shows the ROC analysis for elasticity as a criterion for malignancy compared with actual malignancy as assessed by needle biopsy. The closeness of the ROC curve to the diagonal gives a \textit{prima facie} impression that elasticity is not a useful predictive criterion for this. This observation was pursued quantitatively: the area under the curve was 0.527 (95\% confidence limits 0.423 and 0.631); this hardly differs from the value of 0.500 that would correspond to a complete lack of any predictive power.

The ROC curve in Fig. 2A was found to lie furthest from the diagonal (Youden index) for optimizing the cut-off value; see Methods) at an elasticity of 50 kPa, and the result of classifying the needle biopsy samples for malignancy according to this criterion are shown in Tab. 3A. Inspection of Tab. 3A makes it clear that the criterion “elasticity $\geq 50$ kPa” does not distinguish well between benign and malignant tumors as identified by needle biopsy. Moreover, the sensitivity thus obtained (detected true positives / total true positives) was 38/53 = 72\% and the specificity (detected true negatives / total true negatives) was 29/67 = 43\%. (The positive and negative predictive values were calculated to be 50\% and 66\%, respectively.) Thus only 72\% of malignant neoplasms and only 43\% of benign neoplasms were recognized correctly.

A similar analysis of the samples was performed, but using the histopathological results (whole-mount sectioning) as a comparison (see Methods) at the median cut-off value of 50 kPa, and the result of classifying the needle biopsy samples for malignancy according to this criterion are shown in Tab. 3B. Inspection of Tab. 3B reveals only 43\% of benign neoplasms were recognized correctly.

Związek między sztywnością tkanek a stopniami w skali Gleasona

Rozkład wartości elastyczności w zestawieniu ze stopniami w skali Gleasona, określonymi zarówno za pomocą biopsji, jak i w badaniu histopatologicznym, przedstawiono w tab. 4. Dla wyników określonych w biopsji można zauważyć wyraźną tendencję: $p = 0.001$ (test Kruskala–Wallace’a; patrz: Metody); w analizie porównawczej stopni $3 + 3 = 6$ i $3 + 4 = 7$ uzyskano wartość $p = 0.003$. Dla wyników określonych w badaniu histopatologicznym różnica jest mniej wyraźna. Niemniej osiągnięto próg

---

Tab. 4. Elasticity by Gleason scores as determined by needle biopsy and by histopathology

| Result according to needle biopsy | $n$ | Mean ± SD | Median | Range |
|---------------------------------|-----|-----------|--------|-------|
| Benign                          | 67  | 67 ± 37   | 63     | 12 – 215 |
| Lagodna                         |     |           |        |        |
| Gleason 3 + 3 = 6               | 41  | 59 ± 24   | 54     | 18 – 139 |
| Gleason 3 + 4 = 7               | 6   | 95 ± 10   | 97     | 83 – 108 |
| Gleason 4 + 3 = 7               | 6   | 105 ± 59  | 83     | 53 – 206 |
| All                             | 120 | 67 ± 35   | 58     | 12 – 215 |

Tab. 5. Elasticity by risk assessment as determined by needle biopsy and by histopathology

| Risk according to histopathology | $n$ | Mean ± SD | Median | Range |
|---------------------------------|-----|-----------|--------|-------|
| Benign                          | 62  | 69 ± 37   | 59     | 12 – 215 |
| Lagodna                         |     |           |        |        |
| Gleason 3 + 3 = 6               | 19  | 77 ± 28   | 80     | 31 – 148 |
| Gleason 3 + 4 = 7               | 16  | 48 ± 19   | 45     | 13 – 90  |
| Gleason 4 + 3 = 7               | 7   | 53 ± 32   | 37     | 14 – 101 |
| Gleason 4 + 5 = 9               | 4   | 68 ± 18   | 66     | 50 – 91  |
| Gleason 5 + 4 = 9               | 12  | 77 ± 51   | 63     | 30 – 207 |
| All                             | 120 | 67 ± 35   | 58     | 12 – 215 |

---

*tody (wykryte przypadki prawdziwie dodatnie/wszystkie przypadki prawdziwie dodatnie) wynosił 38 : 53, czyli 72\%, a swoistość (wykryte przypadki prawdziwie ujemne/ wszystkie przypadki prawdziwie ujemne) – 29 : 67, a więc 43\%. (Wartości predykyjne dodatnie i ujemne obliczono odpowiednio na 50\% i 66\%). Precyzyjnie rozpoznano więc jedynie 72\% nowotworów złośliwych i 43\% łagodnych.

Podobną analizę przeprowadzono, biorąc pod uwagę wyniki badania histopatologicznego (pełnych przekrojów poprzecznych preparatu). Wyniki przedstawiono na ryc. 2B i w tab. 3B. W tym przypadku brak polożenia krzywej ROC nad przekątną jest jeszcze wyraźniej zaznaczony (pole powierzchni pod krzywą wyniosło 0.457, 95-procentowa ufność, zakres 0.363–0.571). W związku z tym określenie optymalej wartości odcinka dla elastyczności nie jest możliwe. Wyniki uzyskane po zastosowaniu wartości 50 kPa, tak jak w poprzednim przypadku, przedstawiono w tab. 3B. Czułość wyniosła 36 : 58 (62\%), a selektywność 22 : 62 (35\%). Oba te wyniki można uznać za bezwartościowe. (Wartości predykcyjne dodatnie i ujemne obliczono odpowiednio na 47\% i 50\%).

---

J Ultrason 2016; 16: 348–358
355
Association of tissue elasticity with Gleason grading

The distributions of elasticity values by Gleason grading/score – the latter determined both by biopsy and by histopathology – are shown in Tab. 4. For the biopsy-derived scores, a clear trend is seen, \( p = 0.001 \) (Kruskal–Wallace test; for details see Methods); for the pairwise comparison between Gleason 3+3=6 and 3+4=7, \( p = 0.003 \) was obtained. For the histopathology-derived scores, the difference is less clear, but significance threshold was nonetheless reached (\( p = 0.022 \) and 0.017, respectively). However, in the latter assessment no difference was found between the elasticity values in a comparison between Gleason scores of 6 and 9, which were clearly very similar, with identical means and similar ranges (Tab. 4).

Tissue elasticity as a possible predictor of risk distribution in needle biopsy and histological section

As was found for the Gleason scores (see above), the distribution of risk assessment differed according to whether it was based on needle biopsy or histopathological examination (\( p < 0.001 \); details not shown). A breakdown of elasticity values by risk assessment is shown in Tab. 5.

A significant difference was found between the elasticity values of the low-risk and intermediate-risk groups as assessed by biopsy (\( p = 0.019 \), Mann–Whitney test). However, elasticity did not differ significantly between high-risk and other carcinomas as assessed by histopathology (\( p = 0.35 \), Kruskal–Wallace test). This implies that the elasticity of high-risk carcinoma is not significantly higher than that of intermediate-risk carcinoma. This again shows that the ultrasound procedure does not allow risk predictions in this case.

Comparison of high stiffness with the corresponding areas that histologically appeared benign

Seventy-six regions (cf. Tab. 3) investigated revealed SWE values above 50 kPa and were to be regarded as potentially malignant. However, microscopy showed that they all consisted entirely of benign tissue. We investigated more closely the regions with SWE values between 70 kPa and 120 kPa. In all of these cases, the tissue was typical of benign prostatic istotności statystycznej (odpowiednio \( p = 0.022 \) i 0.017). Jednak w tej drugiej analizie nie zaobserwowano różni-

Szytność tkanek jako potencjalny predyktor rozkładu ryzyka na podstawie biopsji igłowej i badania histopatologicznego

Tak jak w przypadku wyżej opisanych stopni w skali Gle-

Porównanie wysokich wartości sztywności tkank z obszarami ocenionymi jako łagodne w badaniu histopatologicznym

W 76 ocenianych obszarach, stwierdzono wartości ela-

Reference. Results are shown in Fig. 2B and Tab. 3B. In this case, the failure of the ROC curve to lie above the diag-

istotności statystycznej (odpowiednio \( p = 0.022 \) i 0.017). Jednak w tej drugiej analizie nie zaobserwowano różni-

by między wartościami elastyczności a stopniami 6 i 9 w skali Gleasona. W tym przypadku wyniki były bardzo zbliżone, z identycznymi wartościami średnimi i zakresami (tab. 4).

Value of tissue elasticity as a possible predictor of risk distribution in needle biopsy and histological section

As was found for the Gleason scores (see above), the distribution of risk assessment differed according to whether it was based on needle biopsy or histopathological examination (\( p < 0.001 \); details not shown). A breakdown of elasticity values by risk assessment is shown in Tab. 5.

A significant difference was found between the elasticity values of the low-risk and intermediate-risk groups as assessed by biopsy (\( p = 0.019 \), Mann–Whitney test). However, elasticity did not differ significantly between high-risk and other carcinomas as assessed by histopathology (\( p = 0.35 \), Kruskal–Wallace test). This implies that the elasticity of high-risk carcinoma is not significantly higher than that of intermediate-risk carcinoma. This again shows that the ultrasound procedure does not allow risk predictions in this case.

Comparison of high stiffness with the corresponding areas that histologically appeared benign

Seventy-six regions (cf. Tab. 3) investigated revealed SWE values above 50 kPa and were to be regarded as potentially malignant. However, microscopy showed that they all consisted entirely of benign tissue. We investigated more closely the regions with SWE values between 70 kPa and 120 kPa. In all of these cases, the tissue was typical of benign prostatic
hyperplasia, with a high proliferation rate and dense cell architecture. The looser glandular structure was replaced by functionless hyperplastic nodes, mainly with stroma and myofibroblast proliferation. The tissue also contained many corpora amylacea (prostatic concretions), glandular ducts with inspissated prostate secrete that can lead to prostate stones, all of which are signs of inflammation. The sections examined revealed clear signs of inflammation in the regions of high elasticity, with a high occurrence of lymphocyte aggregates and of granulocytes of leucocyte alkaline phosphatase activity. However, none of them were found to contain malignant tissue. A detailed investigation of the region with the highest elasticity value (215 kPa) likewise revealed diverse inflammatory and post-inflammatory processes, while both biopsy and histological sectioning characterized it as benign.

**Discussion**

Although we found that the clearest distinction between benign and malignant tissue was obtained at an elasticity value of 50 kPa, in agreement with others\(^{(11)}\), this was nevertheless found to be inadequate to differentiate usefully between the two. Moreover, the identification of 50 kPa was based on the apparent relationship observed between SWE and needle biopsy only; when the whole-mount histopathological analysis was used instead of needle biopsy as a reference for the accuracy of the SWE result, then no such relationship was found. The previous analysis showed unexpectedly that the elasticity of benign prostate tissue depends on the anatomical prostate region, the tissue being the stiffest in the basal region and more elastic at the apex\(^{(1)}\).

The problematical nature of SWE is illustrated by the fact that the region with the highest elasticity value (215 kPa, well above the empirical cut-off value of 50 kPa) was in fact found by both biopsy and sectioning to be benign. Instead of malignancy, it revealed inflammatory and post-inflammatory processes. This poses a new problem in the interpretation of SWE: far from distinguishing solely between benign and malignant regions, it is also influenced by (benign) inflammatory and fibrotic tissue, which obviously also can cause peak elasticity values in this highly inhomogeneous tissue.

In a study by the Correas group\(^{(8)}\), a maximum Youden index of 81% (95% CI: 78%, 84%) was found, and the use of a cut-off value of 35 kPa for SWE and AUC of 95% (95% CI: 93%, 97%) was proposed for the distinction between malignant and benign tissue, in contrast to the value put forward by Boehm et al.\(^{(1)}\). An earlier study by our group suggested a cut-off of 50 kPa for distinguishing between prostate carcinoma with Gleason scores of 6 and 7\(^{(11)}\). These results did indeed suggest that SWE may have a discriminatory potential.

Similar studies have been conducted in other organs. These have included, *inter alia*, the liver (reviewed by Conti et al.\(^{(12)}\)) and the thyroid gland\(^{(13)}\). In both cases potentially promising results have been obtained. However, Conti et al. conclude that there is a need for further and higher-quality prospective studies to assess the potential value of SWE in differentiating between benign and malignant le...

**Dyskusja**

Chociaż ustalono, że wartość elastyczności na poziomie 50 kPa najlepiej różnicuje zmiany złośliwe od łagodnych, co jest zgodne z innymi doniesieniami\(^{(11)}\), ostatecznie stwierdzono, że jest ona nieadekwatna do wyodrębniania różnicowania. Ponadto wartość 50 kPa ustalone na podstawie potencjalnego związku jedynie między wynikami SWE i biopsji. Gdy zamiast biopsji do takiej analizy włączono badanie histopatologiczne pełnych przekrojów poprzecznych, takiego zwiększenia nie obserwowano. Co ciekawe, poprzednia analiza wykazała, że elastyczność łagodnej tkanki gruczołu krokowego zależy od obszaru anatomicznego sterca: najszybciej tętniącą tkankę stwierdzono u podstawy, a bardziej elastyczną w szczycie gruczołu\(^{(1)}\).

Problem w ocenie tkanek na podstawie badania SWE ilustruje fakt, że obszar o najwyższej wartości elastyczności (215 kPa, znacznie powyżej ustalonego punktu odcięcia na poziomie 50 kPa) okazał się łagodny zarówno w biopsji, jak i w badaniu histopatologicznym. Zamiast zmiany złośliwej badania te wykazały procesy zapalne i pozapalne. Stwarza to nowy problem w interpretacji obrazów SWE: na wynik badania wpływają nie tylko obszary złośliwe i łagodne, ale także (łagodne) zmiany zapalne i tkanka włóknista, które mogą przyczyniać się do uzyskania wysokich wartości elastyczności w tej niezwykle heterogenicznej strukturze.

W badaniu prowadzonym przez grupę Correas\(^{(8)}\) najwyższy wskaźnik Youden wyniósł 81% (95% CI: 78%, 84%), a w celu odróżnienia zmian łagodnych od złośliwych zaproponowano wartość odcięcia na poziomie 35 kPa w SWE oraz AUC 95% (95% CI: 93%, 97%), co różni się od wartości podanej przez Boehm i wsp.\(^{(11)}\). W naszym wcześniejszym badaniu zaproponowano wartość odcięcia 50 kPa w celu różnicowania między rakiem sterca w stopniu 6 i 7 w skali Gleasona\(^{(1)}\). Wyniki te rzeczywiście sugerowały, że badanie SWE może być przydatne.

Podobne badania prowadzono także na podstawie innych narzędzi, m.in. wątroby (patrz: praca poglądowa Conti i wsp.\(^{(12)}\)) oraz tarczycy\(^{(13)}\). W obu przypadkach uzyskiwano obiecujące wyniki. Jednak Conti i wsp. stwierdzają konieczność dalszych i dokładniejszych badań prospektywnych w celu oceny wartości techniki SWE w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych oraz innych rodzajów zmian. Dobruh-Sobczak i wsp. w rdzeniastym raku tarczycy wykazali obecność zmian, które były sztywniejsze niż otaczająca je tkanka, ale nie byli w stanie wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących przydatności techniki SWE. W obu przypadkach autorzy zalecają ostrożność i przyznają, że konieczne są dalsze, większe badania, o wyższym poziomie dowodu naukowego niż te uzyskane dotychczas dla wątroby (4 w skali oksfordzkiej\(^{(11,12)}\)) i dla tarczycy\(^{(13)}\). W przypadku przedstawionego badania poziom dowodu jest podobny, ponieważ wszystkie wspomniane prace oparte są na serii przypadków. Jednak w wytwarzanych Europejskiej Federacji Towarzystw Ultrasonograficznych w Medycynie i Biologii (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EFSUMB) elastometria uznana jest za technikę przydatną...
sions and among different lesions. Dobruch-Sobczak et al. showed medullary thyroid carcinoma to reveal lesions that were stiffer than the surrounding tissues but were unable to draw clear conclusions about the usefulness of SWE. In both cases the authors recommend caution and call for larger-scale studies at a level of evidence higher than that attained until now: for liver, 4 on the Oxford scale(12,14), for thyroid(13), and for the present study the level is similar, as all of these studies are based on case series. In contrast to this, the guidelines of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) posit that elastometry can be useful in distinguishing between mild liver fibrosis (or none) on the one hand and significant liver fibrosis on the other(15). Similarly, in the diagnosis of mammary tumors, the World Federation for Ultrason in Medicine and Biology (WFUMB) regards SWE as a potentially important diagnostic technique(16).

**Conclusion**

Despite early results from various groups suggesting a potential usefulness of SWE in differentiating between benign and malignant prostate tissue – or between grades of potential malignancy – this work supports the assertion that the usefulness of SWE for the prostate gland may initially have been overestimated.

**Conflict of interest**

*The authors have no financial or personal connections with other persons or organizations that might negatively affect the contents of this publication and/or their claim to authorship rights to this publication.*

**References / Piśmiennictwo**

1. Porsch M, Wendler JJ, Liehr UB, Lux A, Schostak A, Pech M. New aspects in shear-wave elastography of prostate cancer. J Ultrason 2015; 15: 5–14.

2. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. V2. 03/2015. https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf. Downloaded on 08.08.2016.

3. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrason Imaging 1991; 13: 111–134.

4. Woo S, Kim SY, Lee MS, Cho YJ, Kim SH. Shear wave elastography assessment in the prostate: an intraobserver reproducibility study. Clin Imaging 2015; 39: 484–487.

5. Mitri FG, Urban MW, Fatemi M, Greenleaf JF. Shear wave dispersion ultrasonic vibrometry for measuring prostate shear stiffness and viscosity: an in vitro pilot study. IEEE Trans Biomed Eng. 2011; 58: 235–242.

6. Barr RG, Memo R, Schaub CR. Shear wave ultrasound elastography of the prostate: initial results. Ultrasonic Q 2012; 28: 13–20.

7. Ahmad S, Cao R, Varghese T, Bidaut L, Nabi G. Transrectal quantitative shear wave elastography in the detection and characterisation of prostate cancer. Surg Endosc 2013; 27: 3280–3287.

8. Correas JM, Tissier AM, Khairoune A, Vassiliu V, Méséan A, Hélon O et al.: Prostate Cancer: Diagnostic Performance of Real-time Shear-Wave Elastography. Radiology 2015; 275: 280–289.

9. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N et al. Comparison of MR-ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. J Amer Med Assoc 2015; 313: 390–397.

10. D’Amico AV. Risk-based management of prostate cancer. N Engl J Med. 2011; 365: 169–171.

11. Boehm K, Salomon G, Beyer B, Schiffmann J, Simonis K, Graefen M et al. Shear wave elastography for localization of prostate cancer lesions and assessment of elasticity thresholds: implications for targeted biopsies and active surveillance protocols. J Urol. 2015; 193: 794–800.

12. Conti CB, Cavalcoti F, Fraquelli M, Conte D, Massironi S. World: Ultrasound elastographic techniques in focal liver lesions. J Gastroenterol. 2016; 22: 2647–2656.

13. Dobruch-Sobczak K, Gumińska A, Bakula-Zalewska E, Mlosek S, Słapa RZ, Warduk P et al.: Shear wave elastography in medullary thyroid carcinoma diagnostics. J Ultrason. 2015; 15: 358–367.

14. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/.

15. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. Ultraschall Med 2013; 34: 238–253.

16. Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schauer F et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: Breast. Ultrasound Med Biol; 41: 1148–1160.