

Submitted: 16.02.2015

Accepted: 26.02.2015

## Nowe aspekty elastografii fali poprzecznej w diagnostyce raka stercza

### New aspects in shear-wave elastography of prostate cancer

Markus Porsch<sup>1</sup>, Johann Jakob Wendler<sup>1</sup>, Uwe-Bernd Liehr<sup>1</sup>, Anke Lux<sup>2</sup>, Martin Schostak<sup>1</sup>, Maciej Pech<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> *Klinik für Urologie und Kinderurologie, Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Germany*

<sup>2</sup> *Institut für Biometrie und Medizinische Informatik, Medizinische Fakultät, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Germany*

<sup>3</sup> *Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Germany*

<sup>4</sup> *Medical University of Gdansk, 2<sup>nd</sup> Department of Radiology, Gdańsk, Poland*

*Correspondence: Markus Porsch, MD, Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie, Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg, Germany, tel.: +49 391 67 13354, fax: +49 391 67 13358, e-mail: markus.porsch@med.ovgu.de*

DOI: 10.15557/JoU.2015.0001

#### Słowa kluczowe

rak prostaty,  
fala poprzeczna,  
elastografia,  
ultrasonografia,  
biopsja stercza

#### Streszczenie

**Cel:** Badanie przeprowadzono w celu ustalenia wartości diagnostycznej elastografii fali poprzecznej w raku stercza, analizując większą grupę chorych, niż dotychczas przedstawiano w piśmiennictwie. **Pacjenci i metoda:** Badaniem objęto 73 pacjentów z podejrzeniem raka stercza. Ocenę gruczołu krokowego wykonywano za pomocą elastografii, po której stosowano biopsję celowaną. **Wyniki:** Po wykluczeniu nieważnych i trudnych do oceny wyników uzyskano 794 przypadki, które oceniono zarówno histopatologicznie, jak i metodą elastografii (sztywność tkanek mierzona w kPa), stwierdzając w badaniu histopatologicznym 589 zmian łagodnych i 205 złośliwych. Wykazano słabą korelację sprężystości tkanek z wiekiem chorych, poziomem PSA i objętością gruczołu krokowego. Analiza ROC otrzymanych wyników udowodniła, że elastometria w diagnostyce ognisk złośliwego nowotworzenia nie jest tak czułą i swoistą metodą, jak zakładano w piśmiennictwie. W przypadkach, w których zdiagnozowano proces złośliwy, metoda ta umożliwia rozróżnienie ognisk ocenianych w skali Gleasona  $\leq 6$  od tych  $>6$  punktów. Te nieoczekiwane obserwacje dotyczyły mniejszego odsetka nowotworów, niż wcześniej zakładano, położonych w bocznych częściach prostaty. Ponadto zaobserwowano zależność między poziomem sprężystości tkanek objętych procesem łagodnym w poszczególnych częściach gruczołu krokowego: największą sztywność wykazano w części podstawnej, a większą sprężystość w części wierzchołkowej. **Wnioski:** Elastografia fali poprzecznej jest słabym predyktorem złośliwości, chociaż w diagnostyce ognisk złośliwych, z punktem odcięcia poziomu sprężystości wynoszącym 80 kPa, umożliwia dość wiarygodne zróżnicowanie zmian o stopniu zaawansowania  $\leq 6$  punktów i zmian o stopniu zaawansowania  $>6$  punktów w skali Gleasona.

**Key words**

prostate cancer,  
shear wave,  
elastography,  
ultrasound,  
prostate biopsy

**Abstract**

**Aim:** This study was designed to evaluate the performance of shear-wave elastography as a diagnostic tool for prostate cancer in a larger cohort of patients than previously reported. **Patients and methods:** Seventy-three patients with suspected prostate carcinoma were investigated by ultrasound elastography followed by directed biopsy. The elastographic and histological results for all biopsies were compared. **Results:** After exclusion of invalid and non-assessable results, 794 samples were obtained for which both a histological assessment and an elastometric result (tissue stiffness in kPa) were available: according to the histology 589 were benign and 205 were malignant. Tissue elasticity was found to be weakly correlated with patient's age, PSA level and gland volume. ROC analysis showed that, for the set of results acquired, elastometry did not fulfil literature claims that it could identify malignant neoplasia with high sensitivity and specificity. However, it did show promise in distinguishing between Gleason scores  $\leq 6$  and  $> 6$  when malignancy had already been identified. Unexpected observations were the finding of a smaller proportion of tumours in the lateral regions of the prostate than generally expected, and also the observation that the elasticity of benign prostate tissue is region-sensitive, the tissue being stiffest in the basal region and more elastic at the apex. **Conclusions:** Shear-wave elastography was found to be a poor predictor of malignancy, but for malignant lesions an elasticity cut-off of 80 kPa allowed a fairly reliable distinction between lesions with Gleason  $\leq 6$  and those with Gleason  $> 6$ . We demonstrate an increase in elasticity of benign prostate tissue from the basal to the apical region.

**Wstęp**

Rak prostaty dotyka wielu mężczyzn na całym świecie; na przykład w Niemczech (populacja sięgająca 80 milionów ludzi) rocznie odnotowuje się 70 tysięcy nowych zachorowań, a śmiertelność sięga 13 tysięcy<sup>(1)</sup>. Jest najczęściej występującym nowotworem wśród mężczyzn i trzecią najczęstszą nowotworową przyczyną śmierci, po raku płuca i procesach rozrostowych jelit<sup>(1)</sup>. Wprowadzone w połowie lat 80. ubiegłego wieku metody badań przesiewowych, takie jak badanie poziomu antygenu swoistego dla prostaty (*prostate-specific antigen*, PSA) we krwi, znacząco zwiększały rozpoznawalność tego schorzenia. Niestety, pomimo istnienia wielu metod terapeutycznych stosowanych we wczesnych etapach choroby, poziom śmiertelności nie uległ znaczącemu spadkowi<sup>(2,3)</sup>. Jedną z przyczyn tego zjawiska są trudności w rozróżnieniu tkanek objętych procesem łagodnym i tych objętych procesem złośliwym, co jest wyrażone wysokim odsetkiem wyników fałszywie dodatnich w testach określających poziom PSA i innych. Ponadto, ze względu na charakter wycinków, nawet wielokrotnie wykonywane biopsje mogą dawać wyniki fałszywie dodatnie. Trudności w postawieniu trafnej diagnozy z jednej strony mogą skutkować wieloma działaniami niepożądanymi po wdrożeniu aktywnego leczenia, tj. prostatektomii czy radioterapii, po drugie, mogą prowadzić do opóźnienia niezbędnego leczenia chirurgicznego w przypadkach niezdiagnozowanych zmian złośliwych.

W ostatnim czasie obserwujemy rozwój nowoczesnych narzędzi diagnostycznych, w tym wieloparametrowego obrazowania metodą rezonansu magnetycznego<sup>(4)</sup>, badania ultrasonograficznego po podaniu środków kontrastowych (*contrast-enhanced ultrasound*, CEUS)<sup>(5)</sup>, przezodbytniczego badania ultrasonograficznego gruczołu krokowego z wykorzystaniem technik komputerowych (*computer-aided transrectal ultrasound*, C-TRUS)<sup>(6)</sup> oraz trójwymiarowego obrazowania tkanek w badaniu ultrasonograficznym<sup>(7)</sup>. Według obowiązujących wytycznych<sup>(8,9)</sup>, podczas procesu diagnostycznego

**Introduction**

Prostate cancer affects many men world-wide; for example, Germany (population 80 million) has an annual incidence of 70,000 new cases and mortality of 13,000<sup>(1)</sup>. Among males it is thus the most frequent tumour and the third most frequent cause of cancer-related death, after lung and intestine cancers<sup>(1)</sup>. The introduction of screening measures in the mid-1980s, such as the prostate-specific antigen (PSA) test, led to a substantial increase in the number of positive diagnoses; however, despite many early therapeutic options, the mortality figures remain largely unchanged<sup>(2,3)</sup>. One reason for this is the difficulty of distinguishing between benign and malignant tissue, which is expressed as a high rate of false positive results in the PSA and other tests. Moreover, the result of even a multiple-needle biopsy can, on account of the nature of the sampling, easily be a false negative. Thus the consequences of diagnostic uncertainty are on the one hand the many possible side effects of active therapy such as radical prostatectomy or radiotherapy, and on the other the risk of delaying necessary surgical removal of neoplasms of unrecognised malignancy.

Modern diagnostic approaches have included multiparametric magnetic resonance imaging<sup>(4)</sup>, contrast-enhanced ultrasound – CEUS<sup>(5)</sup>, computer-aided transrectal ultrasound (C-TRUS)<sup>(6)</sup> and three-dimensional (3D) ultrasonographic histoscanning<sup>(7)</sup>. According to current guidelines<sup>(8,9)</sup> diagnosis should include PSA level measurement, digital rectal examination (DRE) and transrectal ultrasound (TRUS). By combining PSA and DRE a positive predictive value (PPV) of 60.6% can be achieved; DRE alone attains 31.4% and PSA alone 42.1%<sup>(10)</sup>.

A recent addition to this armoury has been 3D ultrasonic elastography. Here a 3D image is generated that reveals regions of low tissue elasticity, corresponding to high cell

należy uwzględnić poziom PSA, wynik badania *per rectum* (*digital rectal examination*, DRE) oraz przezodbytniczego badania ultrasonograficznego (*transrectal ultrasound*, TRUS). Dzięki łącznej analizie wyników testu PSA i DRE można uzyskać pozytywną wartość predykcyjną (*positive predictive value*, PPV) na poziomie 60,6%; wartość ta wyliczona osobno dla DRE wynosi 31,4%, a dla PSA 42,1%<sup>(10)</sup>.

Wymieniony powyżej arsenał diagnostyczny został niedawno wzbogacony o trójwymiarową elastografię ultrasonograficzną. W metodzie tej uzyskiwane obrazy trójwymiarowe korespondują z tkankami o niskiej sprężystości, która wynika z wysokiej gęstości komórkowej, a co za tym idzie – potencjalnie z obszaru nowotworzenia. Elastografia stanowi więc udoskonaloną wersję klasycznego badania *per rectum*. Pojawiła się już dwie dekady temu<sup>(11)</sup>, lecz w dużym stopniu zależna była od umiejętności ultrasonografisty w zakresie jednoczesnego posługiwania się sondą i utrzymania odpowiedniego ucisku tkanek.

Udoskonalenie tej metody w ostatnim czasie poprzez stworzenie elastografii fali poprzecznej (*shear wave elastography*, SWE)<sup>(12)</sup> uniezależniło wynik badania od operatora. Pomiar sprężystości tkanek wyliczany jest na podstawie ich reakcji na falę ucisku wywołaną przez sondę ultrasonograficzną<sup>(13)</sup>; na podstawie fali zwrotnej uzyskiwany jest przetworzony komputerowo, trójwymiarowy obraz mapowany kolorem, który w przypadku tkanek stercza odzwierciedla ich sprężystość i może być pomocny w wykrywaniu toczącego się procesu złośliwego. Wstępne wyniki badań nad zastosowaniem SWE w wykrywaniu i określaniu charakteru raka stercza<sup>(14–16)</sup>, przeprowadzone na małej grupie pacjentów, były obiecujące. Nasze badanie przeprowadziliśmy w celu oceny zastosowania SWE w większej grupie chorych. W międzyczasie opublikowano doniesienie podsumowujące wyniki 1040 biopsji stercza<sup>(16)</sup> (patrz: Dyskusja).

## Material i metoda

Nasze badanie, zarejestrowane w serwisie ClinicalTrials.gov, zostało przeprowadzone na Oddziale Urologicznym Szpitala Uniwersyteckiego w Magdeburgu. Uzyskano zgodę właściwej komisji bioetycznej. Pacjenci wyrazili pisemnie świadomą zgodę na udział w badaniu.

Do badania włączono chorych z podejrzeniem raka stercza na podstawie nieprawidłowości w badaniu DRE, wysokiego poziomu PSA we krwi (>4 ng/ml) oraz szybkości narastania stężenia PSA (wzrost >0,75 ng/ml/rok), w tym pacjentów z negatywnymi wynikami biopsji w przeszłości.

Pomiędzy marcem 2012 a marcem 2013 roku wykonano 73 badania SWE aparatem Aixplorer, głowicą endokawitarną SE12-3 (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, France). Biopsje przeprowadzano z użyciem urządzenia przymocowanego do głowicy (Magnum™; C.R. Bard GmbH, Karlsruhe, Germany) za pomocą dwunastu 25-centymetrowych igieł 18G (Angiotech, Medical Device Technologies Inc., Gainesville, Florida, USA). W badaniu elastograficznym uzyskiwano dwuwymiarowe mapy stercza i okolicznych

density and potentially neoplasm – ultimately a refinement of the classical digital rectal examination. This was introduced two decades ago<sup>(11)</sup>, but it depended upon the skill of the operator in moving the ultrasound probe to provide the necessary compression of tissue.

A recent refinement is shear-wave elastography (SWE)<sup>(12)</sup> in which the elasticity of tissue is detected by its response to an (operator-independent) compression wave sent into the tissue by the ultrasound probe<sup>(13)</sup>; the reflected wave is used to obtain a computer-generated 3D colour map of the prostate tissue's elasticity and thus to reveal potentially malignant growth. SWE has shown promising preliminary results in the detection and characterisation of prostate cancers<sup>(14–16)</sup> in a limited number of patients. The present study was aimed at assessing SWE performance in a larger cohort of patients. In the meantime a report of a study of 1040 biopsies has been published<sup>(16)</sup>; see Discussion.

## Patients and methods

This study, registered under ClinicalTrials.gov, was conducted in the Department of Urology at Magdeburg University Hospital. It was approved by the institution's local ethics committee. All patients gave written informed consent.

Patients were included if there was suspicion of prostate carcinoma, based on DRE, on a high PSA level (>4 ng/ml) or a high PSA velocity (increasing by >0.75 ng/ml year), including Patients with earlier (negative) biopsies.

Between March 2012 and March 2013 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). Biopsies were then taken by 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 yields a two-dimensional map of the prostate gland and its surroundings, on which the tissues' elasticity (strictly: their stiffness, measured in kilopascals, kPa) is shown. This information is colour-coded and overlaid on the B-mode image of the prostate in real time.

The prostate glands were divided notionally into 12 regions of approximately equal volume (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. All histology samples were assessed by the same experienced physician.

Statistical analysis was performed with the software IBM SPSS Statistics, version 21.

tkanek, które przedstawiały poziom ich sprężystości (dokładniej: sztywności, mierzonej w kilopaskalach – kPa). Uzyskane dane były kodowane kolorem i nakładane na obraz stercza w prezentacji B w czasie rzeczywistym.

Gruczoł krokowy umownie podzielono na 12 części o zbliżonej objętości (ryc. 1). Każdą część oceniano osobno, wykonując biopsję zmian o najwyższych parametrach elastograficznych (sztywność w kPa). W ten sposób dla każdej zdefiniowanej anatomicznie części stercza zestawiono określoną wartość sprężystości mierzoną w kPa z wynikiem badania histopatologicznego. Wszystkie wycinki tkankowe oceniane były przez doświadczzonego specjalistę.

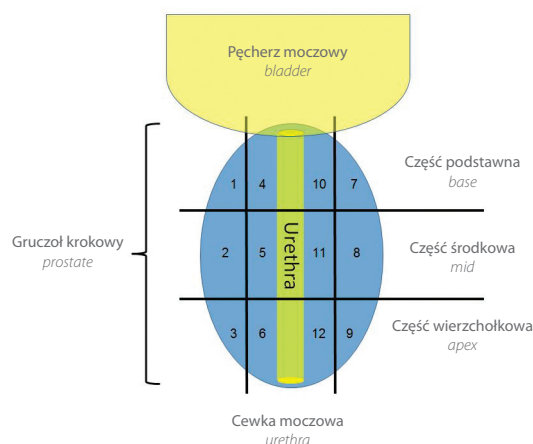
Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą oprogramowania IBM SPSS Statistics, wersja 21.

## Wyniki

### Chorzy i wycinki tkankowe

Z grupy 73 zbadanych mężczyzn 4 zostało wykluczonych z analizy z powodu stosowania brachyterapii (*external beam radiation therapy*, EBRT). Ostatecznie badaniem objęto 69 mężczyzn w wieku od 43 do 79 lat; średnia wieku wyniosła  $65 \pm 8$  (średnia  $\pm$  odchylenie standardowe, *standard deviation*, SD). Stężenie PSA wahało się od 0,83 do 323 ng/ml (mediana: 7,7 mg/ml, średnia  $\pm$  SD:  $18 \pm 42$  ng/ml), a objętość gruczołu krokowego od 15,6 do 127 ml (mediana: 44 ml, średnia  $\pm$  SD:  $50 \pm 24$  ng/ml). Na podstawie badania DRE u 31 chorych (45%) wysunięto podejrzenie raka prostaty, a u 38 (55%) wykluczono zmiany chorobowe.

Wyniki biopsji ujawniły 827 wycinków tkankowych nadających się do oceny: 589 ze zmianami łagodnymi, 205 ze złośliwymi i 33 przypadki neoplazji śródnabłonkowej stercza. Aby uzyskać jednoznaczną ocenę, ostatnia grupa została wyłączona z badania. W sumie spośród 794 wycinków tkankowych ocenionych histopatologicznie, 589 (74%) było objętych procesem łagodnym, a 205 (26%) złośliwym.



## Results

### Patients and histological samples

Of the 73 men for whom data were acquired, 4 were withdrawn from analysis because of EBRT (external beam radiation therapy). The study population thus comprised 69 men aged  $65 \pm 8$  years (mean  $\pm$  standard deviation, SD), with a range from 43 to 79 years. They had PSA values from 0.83 to 323 ng/ml (median 7.7 mg/ml, mean  $\pm$  SD  $18 \pm 42$  ng/ml). Gland size was 15.6 to 127 ml (median 44 ml, mean  $\pm$  SD  $50 \pm 24$  ng/ml). According to DRE, 31 patients (45%) showed findings giving rise to suspicion of prostate cancer, while the other 38 (55%) did not.

Biopsy yielded 827 valid samples: 589 benign, 205 malignant and 33 with prostatic intra-epithelial neoplasia. To allow clear-cut testing of the method at this early stage, the latter were excluded, giving 794 samples used for the analysis of which histologically 589 (74%) were benign and 205 (26%) malignant.

### Elasticity and location of benign or malignant tissue

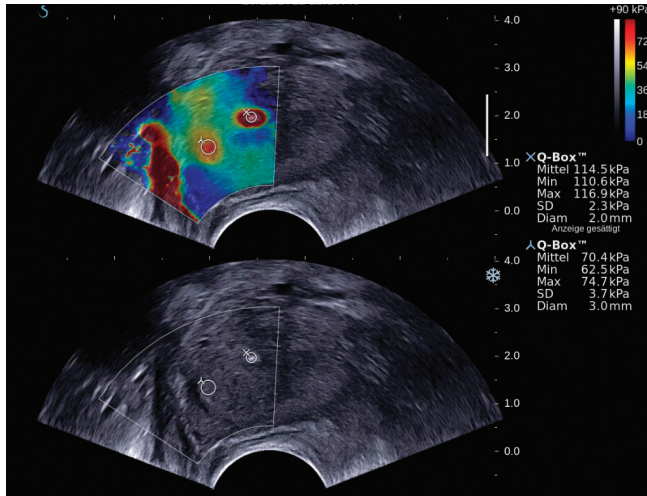
Figure 2 shows an example of SWE output. The two areas shown in dark red have a high stiffness: the smaller, oval one is inside the gland and is a candidate for histological investigation, while the larger, peninsular one is outside the gland and therefore irrelevant (the mere fact of a high kPa value does not in itself imply neoplasia).

We first examined the elasticity of the benign tissue. Unexpectedly, values were associated with the depth of the section where they were measured, as shown in the left-hand block in Table 1: basal tissue (i.e. closest to the bladder) was stiffest, mid-gland less so, and apical tissue the most elastic. A Kruskal–Wallis test gave  $p < 0.001$ ; the low value is not unexpected in view of the very large number of samples. Pairwise,  $\alpha$ -adjusted comparison of the three regions gave  $p < 0.001$  for apex/base,  $p = 0.001$  for mid-gland/base and  $p = 0.069$  for apex/mid-gland.

**Ryc. 1.** Umowny podział gruczołu krokowego. Schematyczny rysunek stercza w płaszczyźnie wieńcowej przedstawia jego umowny podział na potrzeby badania. Numery 1–3 i 7–9 reprezentują części boczne; numery 4–6 i 10–12 części przyśrodkowe. Objętości wszystkich 12 części były porównywalne. Nie uwzględniono podziału na część przednią i tylną

**Fig. 1.** Regions of the prostate gland as defined for this study. Schematic representation of the prostate in coronal section, showing the regions defined for this study. Nos. 1–3 and 7–9 are lateral; nos. 4–6 and 10–12 are medial. The 12 regions were of approximately equal volume. No distinction between front and back is made





**Ryc. 2.** Ocena elastograficzna. Dolna część ryciny: obraz gruczołu krokowego w klasycznym badaniu ultrasonograficznym. Górna część ryciny: elastogram nałożony na projekcję znajdującą się poniżej. Mały, owalny obszar w części centralnej oraz duży, w kształcie półwyspu, po stronie lewej, kodowane kolorem czerwonym są sztywniejsze (niska sprężystość tkanek; porównaj za skalą umieszczoną po prawej stronie w części górnej). Szczegóły w tekście

**Fig. 2.** Elastographic measurement. The lower part of the figure shows the conventional ultrasonographic image of a prostate gland. In the upper part of the figure, the elastographic image is superposed onto the lower figure. The small, oval region in the centre and the large peninsular region on the left, shown in red, are stiffer (low elasticity; compare the scale at upper right). See text for details

## Sprężystość a lokalizacja tkanek objętych procesem łagodnym i procesem złośliwym

Rycina 2 przedstawia przykładowy elastogram SWE. Dwa ciemnoczerwone obszary odpowiadają tkankom o wysokich wartościach sztywności: mniejszy, owalny, położony w środkowej części gruczołu, kwalifikuje się do oceny histopatologicznej, a większy, w kształcie półwyspu, ze względu na lokalizację pozagruczołową, pozostaje bez istotnego znaczenia klinicznego (same wysokie wartości sprężystości mierzone w kPa nie sugerują procesu rozrostowego).

Najpierw zbadaliśmy sprężystość tkanek objętych procesem łagodnym. Nieoczekiwanie poziom sprężystości był związany z głębokością położenia ocenianej okolicy, co przedstawia lewa część tabeli 1: część podstawna (tj. położona najbliżej pęcherza moczowego) była najsztywniejsza, część środkowa bardziej sprężysta, a tkanki w części wierzchołkowej okazały się najbardziej sprężyste. W teście Kruskala–Wallisa uzyskano poziom istotności  $p < 0,001$ ; niskie wartości wynikają z bardzo dużej liczby wycinków tkankowych. Skorygowany poziom istotności dla porównań parami wyniósł:  $p < 0,001$  dla porównania: części wierzchołkowej z częścią podstawną,  $p = 0,001$  – dla porównania części środkowej z częścią podstawną,  $p = 0,069$  – dla porównania części wierzchołkowej z częścią środkową.

Poziomy sprężystości tkanek objętych procesem złośliwym były analizowane w podobny sposób (prawa część tabeli 1). Ponownie zauważono istotną statystycznie różnicę ( $p = 0,004$  w teście Kruskala–Wallisa). Skorygowany poziom istotności dla porównań parami wyniósł  $p = 0,003$  dla porównania części wierzchołkowej do części podstawnej,  $p = 0,112$  dla porównania części środkowej z częścią podstawną oraz  $p = 0,706$  dla porównania części wierzchołkowej z częścią środkową.

Podczas analizy danych zauważyliśmy, że częstość występowania zmian o charakterze złośliwym w częściach przyśrodkowych i bocznych była zbliżona (patrz ryc. 1). Szczegóły przedstawiono w tabeli 2.

The elasticity values of the malignant neoplasias were compared in a similar way (Table 1, right-hand block). Again, a statistically significant difference was found (Kruskal–Wallis,  $p = 0.004$ ). Pairwise,  $\alpha$ -adjusted comparison gave  $p = 0.003$  for apex/base,  $p = 0.112$  for mid-gland/base and  $p = 0.706$  for apex/mid-gland.

In collecting our data set we noticed that the frequency of malignant lesions appeared to be fairly equal between the medial and lateral regions (see Fig. 1). Details are shown in Table 2.

## Elasticity and patient/tumour characteristics

For the entire set of points biopsied (irrespective of malignancy status), the correlation of stiffness with other characteristics was investigated: patient's age, PSA level and gland size. Respective Spearman's coefficients ( $\rho$ ) were calculated. These were: for age, 0.216; for PSA level, 0.241; and for gland size, 0.369. Thus all three correlations were weak (it is generally assumed that to conclude even moderate correlation a  $\rho$  value of at least 0.5 is required). This results was checked by using Kendall's  $\tau$ , which gave similar results (0.151, 0.165, 0.248).

	Proces łagodny ( $n = 588$ ) <i>Benign (n = 588)</i>	Proces złośliwy ( $n = 204$ ) <i>Malignant (n = 204)</i>
Podstawa <i>Basal</i>	81 ± 37	104 ± 58
Część środkowa <i>Mid-gland</i>	68 ± 30	82 ± 37
Wierzchołek <i>Apical</i>	61 ± 34	65 ± 38

**Tab. 1.** Sprężystość (sztywność mierzona w kPa) tkanek objętych procesem łagodnym i złośliwym

**Tab. 1.** Elasticity (stiffness in kPa) of benign and malignant tissue

	Części boczne <i>Lateral regions</i>			Części przyśrodkowe <i>Medial regions</i>		
	Łagodne <i>Benign</i>	Złośliwe <i>Malignant</i>	Suma <i>All</i>	Łagodne <i>Benign</i>	Złośliwe <i>Malignant</i>	Suma <i>All</i>
Podstawa, strona prawa <i>Base, right</i>	49	18	67	49	18	67
Podstawa, strona lewa <i>Base, left</i>	50	15	65	48	17	65
Podstawa, łącznie <i>Base, total</i>	99	33	132	97	35	132
Część środkowa, strona prawa <i>Mid-gland, right</i>	45	21	66	47	20	67
Część środkowa, strona lewa <i>Mid-gland, left</i>	53	13	66	51	15	66
Część środkowa, łącznie <i>Mid-gland, total</i>	98	34	132	98	35	133
Wierzchołek, strona prawa <i>Apex, right</i>	48	18	66	49	16	65
Wierzchołek, strona lewa <i>Apex, left</i>	51	16	67	49	18	67
Wierzchołek, łącznie <i>Apex, total</i>	99	34	133	98	34	132

**Tab. 2.** Liczba łagodnych i złośliwych ognisk w poszczególnych częściach stercza

**Tab. 2.** Benign and malignant lesions according to region

## Sprężystość tkanek a obraz kliniczny/charakter guza

Dla wszystkich uzyskanych biopłatów (niezależnie od obecności cech złośliwienia) oceniano korelację pomiędzy sztywnością tkanek a wiekiem chorego, poziomem PSA oraz objętością gruczołu krokowego. Obliczono poszczególne współczynniki korelacji Spearmana ( $\rho$ ), które wyniosły: dla wieku – 0,216; dla poziomu PSA – 0,241; a dla objętości gruczołu – 0,369. Uzyskano więc słabą korelację we wszystkich trzech przypadkach (do wykazania umiarkowanej korelacji przyjmuje się, że wartość  $\rho$  powinna wynosić co najmniej 0,5). Wyniki potwierdzono za pomocą testu  $\tau$  Kendalla, gdzie uzyskano podobne rezultaty (0,151; 0,165 i 0,248).

## Wartość prognostyczna elastyczności tkanek stercza

Zebrałiśmy wycinki tkankowe objęte procesem łagodnym i złośliwym i uporządkowaliśmy je według poziomu sprężystości. W celu „oszacowania”, wyłącznie na podstawie poziomu sprężystości, które zmiany były łagodne, a które złośliwe, stosowane były różne punkty odcięcia dla sprężystości. Następnie analizowano wyniki przy użyciu tabeli krzyżowej testu diagnostycznego (wynik prawdziwie/fałszywie dodatni, prawdziwie/fałszywie ujemny), aby otrzymać czułość i wrażliwość metody zgodnie z ich standardowymi definicjami. Wartości punktów odcięcia były zwiększane stopniowo, od bardzo niskich do bardzo wysokich, a korespondujące pary poziomów czułości i wrażliwości porównano za pomocą standardowych krzywych ROC (*rate of change*) (ryc. 3A). Bez wątplenia widoczne jest, że w tym przypadku ocena poziomu sprężystości

## Prostate tissue elasticity as a predictor

We pooled the benign and malignant tumour samples and ranked them by elasticity. Various cut-off values of elasticity were then applied to all samples in order to “predict”, on the basis of their elasticity alone, which samples were benign and which malignant. Results were then assessed by using a two-by-two truth table (true/false positive, true/false negative) to calculate according to the standard definitions the sensitivity and specificity of the test. Cut-off values were raised in small steps from a very low to a very high value and the corresponding pairs of sensitivity and specificity values were compared by using a standard rate of change (ROC) plot (Fig. 3 A). It is immediately seen that the elasticity is in this case not a good criterion for distinguishing between benign and malignant tissue, as the line obtained lies only slightly above the diagonal, with an area under the curve (AUC) of  $0.604 \pm 0.023$  (close to the area of 0.500 for a completely valueless criterion). Owing to the large number of samples this is statistically significant ( $p < 0.001$ ; 95% confidence limits 0.559 and 0.649), but it is clearly not clinically so. 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 distance between the line plotted and the diagonal); this was found to be 48 kPa, but – as the plot immediately shows – this has little practical meaning as closely similar values can be seen elsewhere in the plot; moreover, the low value of the Youden index implies that no meaningful distinction can be made.

A corresponding analysis of the known malignant tissues gave a qualitatively different result. The ROC plot is shown in Fig. 3 B. Here, elasticity was used in the same way as

tkanek uniemożliwia rozróżnienie zmian łagodnych od złośliwych, jako że otrzymana krzywa widnieje nieznacznie powyżej przekątnej, z powierzchnią pod krzywą (*area under curve*, AUC) wynoszącą  $0,604 \pm 0,023$  (czyli w okolicy 0,500, co czyni wyniki bezwartościowymi). Biorąc pod uwagę znaczącą liczbę biopsatów, analiza jest istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ; 95% dla przedziału ufności między 0,559 a 0,649), ale nie jest wyraźnie istotna klinicznie. „Optymalny” punkt odcięcia dla poziomu elastyczności jest matematycznie wyznaczony przez maksymalną wartość wskaźnika Youdena (zdefiniowanego jako „czułość + wrażliwość  $-1$ ” i korespondującego z odległością pomiędzy wykreśloną krzywą a przekątną); wartość ta wyniosła 48 kPa, ale – co jest widoczne na wykresie – ma to niewielkie znaczenie kliniczne, jako że podobne wartości można otrzymać na każdym odcinku krzywej, ponadto niewielkie wartości wskaźnika Youdena sugerują brak możliwości dokonania istotnego rozróżnienia.

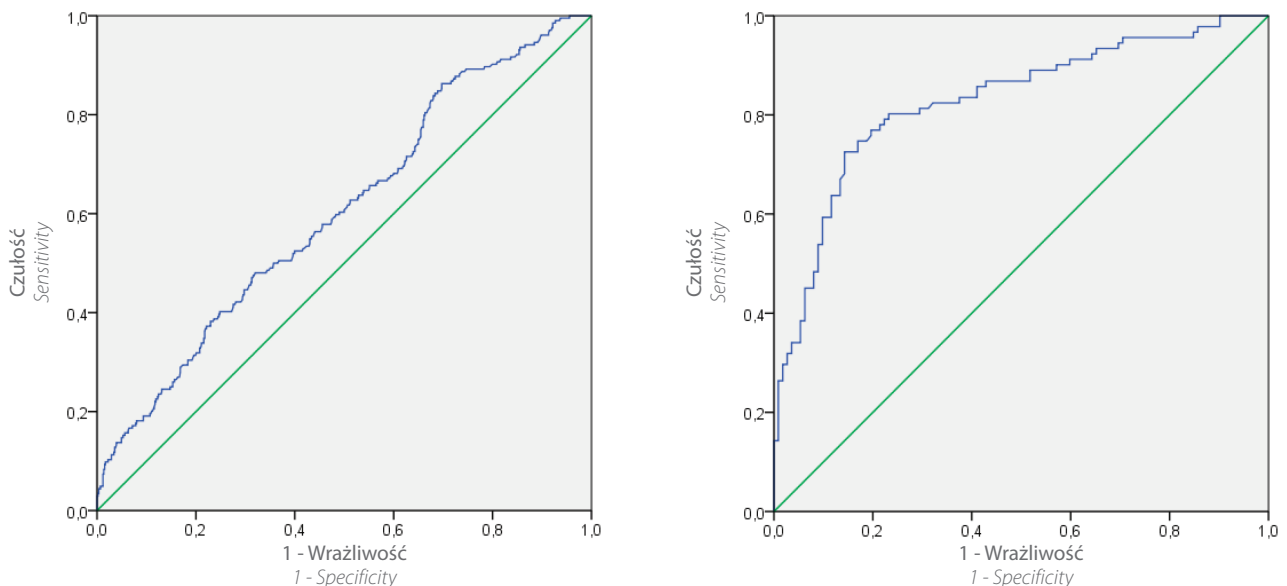
W wyniku podobnej analizy tkanek objętych procesem złośliwym uzyskano odmienne rezultaty. Rycina 3B przedstawia krzywą ROC. Podobnie jak opisano powyżej, wartości sprężystości zostały użyte w celu „oszacowania” punktacji tkanek w skali Gleasona – konkretnie, czy osiągają  $\leq 6$  czy  $>6$  punktów. Na podstawie AUC wynoszącej  $0,828 \pm 0,030$  ( $p < 0,001$ ; 95% dla przedziału ufności między 0,769 a 0,886) wykazano możliwość odróżnienia tych grup. Optymalny punkt odcięcia dla poziomu sprężystości tkanek wyniósł 80 kPa, co korespondowało z czułością na poziomie 80% i wrażliwością na poziomie 76% oraz dodatnią wartością predykcyjną wynoszącą 73% i ujemną wartością predykcyjną wynoszącą 83%.

described above as a criterion for “predicting” the Gleason score of these tissues – specifically, whether the score was  $\leq 6$  and  $>6$ . An ability to discriminate between these Gleason scores, with an AUC of  $0.828 \pm 0.030$  ( $p < 0.001$ ; 95% confidence limits 0.769 and 0.886) was found. The optimum cut-off for elasticity was found to be 80 kPa; this corresponded to a sensitivity of 80% and a specificity of 76%, with a positive predictive value of 73% and a negative predictive value of 83%.

## Discussion

When this study was commenced, large-scale investigations into the correlation of prostate elasticity with malignancy were lacking. In the meantime a report of a study of 1040 biopsies has been published<sup>(16)</sup>. The present study was smaller overall, but (as described below) more biopsies per patient were taken (5.65, presumably with a planned 3 per side, versus 10.87 in our study, with a planned 6 per side). We therefore consider the resolution of our “elasticity maps” to be better; it has been reported that the standard sextant procedure misses 10% to 30% of cancers<sup>(17,18)</sup>. Barr *et al.*<sup>(14,19)</sup> likewise used sextant biopsies<sup>(18)</sup> in contrast to the standard 12-core biopsy in the present study.

Our multivariate analysis showed the expected correlation between PSA level, gland size and the presence of malignancy. Interestingly, we report – as far as we are aware, for the first time – that the measured elasticity of non-malignant prostate-gland tissue differs between the various regions of the gland. We believe that this should be taken



**Ryc. 3.** Analiza ROC. **A.** Szeroki zakres punktów odcięcia dla poziomu sprężystości tkanek zastosowano w celu odróżnienia procesu łagodnego od złośliwego. **B.** Szeroki zakres punktów odcięcia w przypadku rozpoznanych procesów złośliwych zastosowano w celu rozróżnienia ognisk nowotworzenia ocenianych na  $\leq 6$  punktów w skali Gleasona od tych ocenianych  $>6$  punktów. Dla każdego punktu krzywej wskazano korespondującą najwyższą wartość wskaźnika Youdena. Szczegóły w tekście

**Fig. 3.** ROC analyses. **A.** A wide range of elasticity cut-off values were tested as criteria for distinguishing benign from malignant neoplasms. **B.** A wide range of elasticity cut-off values were tested on known malignant tumours as criteria for distinguishing “Gleason  $\leq 6$ ” from “Gleason  $>6$ ” neoplasms. For each plot the point corresponding to the highest Youden index is indicated. For details, see text

## Dyskusja

Kiedy wdrazaliśmy opisywane badanie, w piśmiennictwie nie można było znaleźć pracy traktującej o korelacji poziomu sprężystości prawidłowych tkanek stercza z tkankami objętymi procesem złośliwym. W międzyczasie opublikowano doniesienie podsumowujące wyniki 1040 biopsji stercza<sup>(16)</sup>. Mimo że objęliśmy badaniem mniejszą grupę chorych (co przedstawiono poniżej), wykonano większą ilość biopsji w przeliczeniu na chorego (5,65, przypuszczalnie po 3 z każdej strony, *versus* 10,87 w naszym badaniu, po 6 z każdej strony). Z tego powodu zakładamy, że jakość naszych „map sprężystości” jest lepsza; udowodniono, że niedodiagnozowanie raka stercza w przypadku standardowej biopsji, wykonywanej techniką sekstantową, wynosi od 10% do 30%<sup>(17,18)</sup>. Barr i wsp.<sup>(14,19)</sup> również porównywali wyniki uzyskiwane za pomocą biopsji sekstantowych<sup>(18)</sup> z wynikami standardowej biopsji 12-igłowej, takiej samej jak w naszym badaniu.

Nasza wieloczynnikowa analiza ujawniła oczekiwaną korelację pomiędzy stężeniem PSA, objętością gruczołu krokowego oraz obecnością cech procesu złośliwienia. Co ciekawe, zaobserwowaliśmy, według naszej wiedzy jako pierwsi, że mierzone poziomy sprężystości tkanek stercza nieobjętych procesem złośliwym różnią się w zależności od lokalizacji. Naszym zdaniem warto o tym pamiętać podczas diagnostyki różnicowej ognisk łagodnych i ognisk złośliwych. Jednakże nie jest wystarczająco jasne, czy punkty odcięcia powinny być używane podczas analizy wszystkich trzech części gruczołu krokowego (części podstawnej, części środkowej, części wierzchołkowej) oraz do jakiego poziomu rozproszenie wartości jest akceptowalne, dlatego te aspekty wymagają dalszych badań. Podobny efekt, lecz słabiej wyrażony, obserwowaliśmy w przypadku tkanki objętej procesem złośliwym.

Zheng i wsp.<sup>(20)</sup> w badaniu 120 zdrowych mężczyzn nie zaobserwowali różnic w poziomie sprężystości tkanek w części wewnętrznej (przyśrodkowej) i zewnętrznej (bocznej) gruczołu krokowego. W pracy tej nie analizowano potencjalnej różnicy poziomu sprężystości pomiędzy częścią podstawną, środkową i wierzchołkową. Natomiast stwierdzono wzrost sztywności tkanek stercza wraz z wiekiem, co jest zgodne z naszymi wynikami.

W piśmiennictwie jest wiele prac opisujących znacząco wysokie wartości czułości i swoistości SWE, co nie zostało potwierdzone w naszym badaniu. Dla przykładu, Correras i wsp.<sup>(16,18)</sup> przedstawili niemal idealne wartości (czułość >95%, wrażliwość >80%) dla punktu odcięcia na poziomie 35 kPa w przypadku raków stercza o wymiarach od 2 do 12 mm. Wydaje się, że nie ma oczywistego wyjaśnienia tej ewidentnej nieścisłości, dlatego potrzebne są dalsze badania w celu poszukiwania czynników przyczyniających się do jej powstania.

Niemniej jednak wyniki naszych analiz ukazują silną korelację pomiędzy poziomem sprężystości tkanek a skalą Gleasona w przypadku rozpoznanych zmian o charakterze złośliwym. Być może zjawisko to znajdzie zastosowanie

account of when considering benign and malignant tissue. However, it is not yet clear whether different cut-off values should be used for the three different regions (base, mid-gland, apex), or to what extent the scatter of values is relevant, and these points will require further investigation. A similar effect was noted for malignant tissue as well, but it was smaller and quantitatively unimportant.

Zheng *et al.*<sup>(20)</sup> also describe in their investigation of 120 healthy subjects that they found no difference in elasticity between the inner (medial) and outer (lateral) gland. They did not report any investigation of possible differences between base, mid-gland and apex. In agreement with our result, they found that stiffness increased with age.

The very high sensitivity and specificity reported by other authors for SWE did not turn out to be reproduced in our investigation. For example, Correras *et al.*<sup>(16,18)</sup> claim almost ideal values (sensitivity >95%, specificity >80%) for prostate cancer sized 2–12 mm at an elasticity cut-off of 35 kPa. There appears to be no obvious explanation for this apparent discrepancy, and further work will be required to resolve this and to identify the factors that gave rise to it.

Nevertheless, we found a strong correlation between elasticity and Gleason score of tumours known to be malignant. This could prove to be of value in the regular post-diagnostic screening of patients with known malignancies whose disease is under active surveillance and who frequently return to their physician or hospital for assessment; it may in such cases prove possible to dispense with a biopsy.

Finally, our survey of nearly 800 biopsies in 69 patients revealed – in contrast to the generally accepted belief – that malignant lesions were distributed roughly equally between the medial and lateral regions. This was not expected on the basis of an earlier survey<sup>(21)</sup>, which suggested that lesions occur more frequently close to the edge of the gland.

## Conclusions

We demonstrate an increase in elasticity of benign prostate tissue from the basal to the apical region. The incidence of malignant lesions was approximately the same in the medial and lateral regions of the gland. In contrast to other published data, shear-wave elastography was found to be a poor predictor of malignancy (irrespective of the cut-off value chosen), but for malignant lesions an elasticity cut-off of 80 kPa allowed a fairly reliable distinction between lesions with Gleason  $\leq 6$  and those with Gleason >6.

## 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.*



w przypadku kontrolowania chorych ze zdiagnozowaną zmianą złośliwą, poddawanych aktywnemu nadzorowi medycznemu podczas częstych wizyt u lekarza prowadzącego lub w szpitalu; w tych przypadkach może to również skutkować zmniejszeniem częstości wykonywania biopsji kontrolnych.

Podsumowując, nasza analiza ponad 800 biopsji przeprowadzonych u 69 chorych ujawniła – odmiennie w stosunku do ogólnie przyjętego przekonania – że ogniska złośliwe są rozmieszczone mniej więcej równo pomiędzy częściami przyśrodkowymi i bocznymi. Nie jest to zgodne z wynikami wcześniejszych badań<sup>(21)</sup>, gdzie sugerowano, że ogniska te położone są zwykle w częściach obwodowych gruczołu krokowego.

## Podsumowanie

W badaniu wykazaliśmy, że poziom sprężystości tkanek gruczołu krokowego objętych procesem łagodnym wzrasta od części podstawnej do części wierzchołkowej. Częstość występowania ognisk złośliwych była porównywalna dla części przyśrodkowych i bocznych gruczołu krokowego. Odmiennie w stosunku do opublikowanych wcześniej doniesień, elastografia fali poprzecznej okazała się słabym predyktorem złośliwości zmian (niezależnie od przyjętego punktu odcięcia), jednak dla punktu odcięcia wynoszącego 80 kPa w przypadku ognisk złośliwych umożliwiła dość wiarygodne zróżnicowanie zmian ocenianych  $\leq 6$  punktów od zmian  $>6$  punktów w skali Gleasona.

## Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji lub rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Piśmiennictwo / References

1. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 [German Federal Health Report, Cancer Data Registry 2009–2010], ed. 9. Robert Koch-Institut, Berlin 2013; 16 (Fig. 3.0.1).
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 [German Federal Health Report, Cancer Data Registry 2009–2010], ed. 9. Robert Koch-Institut, Berlin 2013; 17 (Fig. 3.0.2).
3. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P: Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD004720.
4. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A *et al.*: Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015; pii: S0302–2838(15)00036–6.
5. Uemura H, Sano F, Nomiya A, Yamamoto T, Nakamura M, Miki K *et al.*: Usefulness of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in imaging and detection of prostate cancer: phase II multicenter clinical trial. *World J Urol* 2013; 31: 1123–1128.
6. Loch T: Computerized supported transrectal ultrasound (C-TRUS) in the diagnosis of prostate cancer. *Urologe A* 2004; 43: 1377–1384.
7. Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R *et al.*: Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 293–298.
8. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ: Cancer screening in the United States 2007: a review of current guidelines, practices, and prospects. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 90–104.
9. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ *et al.*: Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2014.
10. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 277: 1452–1455.
11. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X: Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991; 13: 111–134.
12. Woo S, Kim SY, Lee MS, Cho JY, Kim SH: Shear wave elastography assessment in the prostate: an intraobserver reproducibility study. *Clin Imaging* 2014; pii: S0899–7071(14)00281–2. doi: 10.1016/j.clinimag.2014.11.013. [Epub ahead of print]

13. 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.
14. Barr RG, Memo R, Schaub CR: Shear wave ultrasound elastography of the prostate: initial results. *Ultrasound Q* 2012; 28: 13–20.
15. 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.
16. Correas JM, Tissier AM, Khairoune A, Vassiliu V, Méjean A, Hélénon O *et al.*: Prostate cancer: diagnostic performance of real-time shear-wave elastography. *Radiology* 2014; 19: 140567. [Epub ahead of print]
17. Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparén P, Norlén BJ, Busch C: The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997; 50: 562–566.
18. Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K: The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163: 163–166.
19. Barr RG, Destounis S, Lackey LB 2nd, Svensson WE, Balleyguier C, Smith C: Evaluation of breast lesions using sonographic elasticity imaging: a multicenter trial. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 281–287.
20. Zheng XZ, Ji P, Mao HW, Zhang XY, Xia EH, Xing-Gu: A novel approach to assessing changes in prostate stiffness with age using virtual touch tissue quantification. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 387–390.
21. Massmann J, Funk A, Altwein J, Praetorius M: Prostate carcinoma (PC) – an organ-related specific pathological neoplasm. *Radiologe* 2003; 43: 423–431.