



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Apport de l'élastographie par ondes de cisaillement (Shear Wave Elastography) dans la caractérisation des lésions mammaires

Présentée et soutenue publiquement le 28 mars 2014 à 14h

au Pôle Recherche

Par Feldmann Alice

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Collinet Pierre

Assesseurs :

Monsieur le Professeur De Bazelaire Cédric

Madame le Docteur Fournier Laure

Monsieur le Docteur Kerdraon Olivier

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Faye

Travail du Service d'Imagerie de la Femme, Hôpital Jeanne de Flandre

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

RESUME	12
INTRODUCTION	14
I. Généralités	14
II. Principes techniques de l'élastographie.....	15
A. Elastographie statique	15
B. Elastographie dynamique	18
MATERIELS ET METHODES	22
I. Population étudiée.....	22
II. Appareil	22
III. Analyse des images	23
A. Paramètre qualitatif.....	24
B. Paramètres quantitatifs.....	25
1. Taille lésionnelle.....	25
2. Valeurs d'élasticité	25
IV. Analyse histologique.....	29
V. Analyse statistique	29
RESULTATS	31
I. Population étudiée (<i>tableau 1</i>)	31
II. Paramètre qualitatif (<i>tableau 2</i>).....	32
III. Paramètres quantitatifs (<i>tableau 2</i>).....	33
A. Taille lésionnelle	33
1. Taille échographique.....	33
2. Taille SWE	33

B.	Valeurs des élasticités (<i>tableau 2</i>).....	34
C.	Courbes ROC	37
IV.	Faux négatifs (<i>figure 12</i>).....	38
V.	Faux Positifs (<i>figure 13</i>)	41
VI.	Taille histologique (<i>figure 14</i>).....	44
	DISCUSSION	45
I.	Résumé des résultats.....	45
II.	Données actuelles de la littérature	46
A.	Paramètre qualitatif.....	46
B.	Paramètres quantitatifs	46
1.	Position des ROI	46
2.	Valeurs seuils.....	48
3.	Faux négatifs / faux positifs.....	49
4.	Taille élastographique	50
III.	Classification BI-RADS.....	51
IV.	Limites	52
	CONCLUSION	53
	REFERENCES.....	54
	ANNEXE : ARTICLE SOUMIS (<i>ULTRASOUND IN MEDICINE AND</i>	
	<i>BIOLOGY</i>)	58

RESUME

Contexte : Déterminer des paramètres qualitatif et quantitatifs en élastographie Shear Wave (SWE) pour distinguer les lésions mammaires bénignes et malignes.

Matériels et méthodes : Cette étude prospective incluait 83 lésions ayant bénéficié d'une analyse histologique. Des critères qualitatif (aspect homogène ou hétérogène de la cartographie SWE) et quantitatifs (tailles échographique, élastographique SWE et histologique; dureté maximale au sein de la lésion ou $E_{\text{lésion}}$, dureté maximale dans le tissu péri lésionnel ou $E_{\text{pérlésion}}$, et les ratios au sein de la lésion ou $Q_{\text{lésion}}$, et dans le tissu péri lésionnel ou $Q_{\text{pérlésion}}$) ont été étudiés.

Résultats : Les lésions malignes apparaissaient plus hétérogènes que les lésions bénignes sur la cartographie SWE, de façon significative ($p < 0.001$). Pour les lésions malignes, la taille échographique (13.5 mm [10.0; 21.0]) était significativement inférieure à la taille histologique (17.0 mm [11.0; 23.0]) ($p < 0.001$). Il n'y avait pas de différence significative entre la taille SWE et la taille histologique. Les lésions malignes avaient des valeurs d'élasticités et de ratios significativement supérieures ($E_{\text{lésion}}$: 75.40 kPa [40.40; 127.80], $Q_{\text{lésion}}$: 4.34 [2.90; 6.47], $E_{\text{pérlésion}}$: 152.25 kPa [87.50; 204.70] et $Q_{\text{pérlésion}}$: 8.88 [4.66; 12.78]) aux lésions bénignes ($E_{\text{lésion}}$: 29.35 kPa [17.60; 60.00] ($p < 0.001$), $Q_{\text{lésion}}$: 2.07 [1.64; 4.03] ($p = 0.001$), $E_{\text{pérlésion}}$: 38.70 kPa [18.40; 80.90] ($p < 0.001$) et $Q_{\text{pérlésion}}$: 3.09 [1.80; 4.54] ($p < 0.001$). Les valeurs seuil optimales pour $E_{\text{pérlésion}}$ et $Q_{\text{pérlésion}}$ étaient 83.25 kPa et 4.32 pour distinguer les lésions malignes et bénignes.

Conclusion : Les critères SWE qualitatif et quantitatifs montrent des différences significatives entre les lésions mammaires bénignes et malignes. Cet outil prometteur, facile d'utilisation mérite d'être plus amplement étudié afin de définir son intérêt par rapport à l'échographie seule.

INTRODUCTION

I. Généralités

Avec 52588 nouveaux cas recensés en 2010 en France, le cancer du sein constitue le premier cancer et la première cause de mortalité par cancer chez la femme (1, 2). Son dépistage est basé sur la mammographie +/- l'échographie et l'IRM dans certains cas particuliers comme les femmes à haut risque génétique.

Afin de standardiser le compte rendu en imagerie mammaire (mammographie, échographie et IRM) l'ACR (*American College of Radiology*) a développé à partir des années 1990 une classification internationale, la classification BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*). Cette classification en 7 groupes (ACR0 à ACR6) facilite le dialogue avec les cliniciens et uniformise les pratiques et la prise en charge des patientes (3-6). Sa dernière version devrait être publiée en 2014.

En pratique l'association de l'échographie à la mammographie améliore la détection des lésions mammaires comparativement à la mammographie seule (7) notamment dans les seins denses.

La sensibilité de l'échographie est élevée (supérieure à 90 %), mais sa spécificité est variable en fonction des études, comprise entre 31 % et 96.8 % (8-12). Cette variabilité est favorisée notamment par le caractère opérateur dépendant de l'échographie, tant dans la technique de réalisation que dans l'interprétation des images observées.(13-15). L'ajout de l'élastographie pour la caractérisation des lésions mammaires permettrait selon plusieurs études, une amélioration de la

spécificité (9, 12, 16-20) et cette technique devrait faire partie de la nouvelle classification BI-RADS.

II. Principes techniques de l'élastographie

L'élastographie en échographie est une nouvelle technique prometteuse qui pourrait améliorer la spécificité de l'échographie (9, 10, 12, 16, 20, 21). Elle apporte des informations sur les propriétés visco élastiques des tissus *in vivo* de façon non invasive. Elle est déjà utilisée dans le foie, le rein, la thyroïde et le sein.

Il existe deux grands principes techniques : l'élastographie statique et l'élastographie dynamique (par ondes de cisaillement).

A. Elastographie statique

L'élastographie statique est une technique permettant d'obtenir une analyse qualitative et semi quantitative. La sonde d'échographie est utilisée par l'opérateur pour exercer des manœuvres de compression-décompression sur le tissu d'intérêt (*figure 1*) (22) dont la déformation va dépendre de sa dureté. Le déplacement étudié se fait en longitudinal, dans le sens du faisceau ultrasonore et permet d'obtenir une cartographie couleur superposée à l'échographie en mode B (17, 23, 24). Pour un tissu dur le déplacement sera faible (codage en bleu) tandis qu'il sera plus important pour un tissu mou (codage en rouge). Un score colorimétrique ou classification de Ueno (*figure 2*) (17) a été validé pour le modèle Hitachi (23, 25) ; dans cette classification, les lésions considérées comme bénignes correspondent aux scores 1 à 3 et les lésions considérées comme malignes aux scores 4 et 5 (*figure 2*). Par

ailleurs, les modèles développés par Philips, Siemens et Toshiba offrent la possibilité de positionner simultanément des ROI (*Region of interest*) au sein de la lésion et dans les tissus environnants, afin de calculer des ratios, ce qui permet une approche semi quantitative (23).

La principale limite de cette technique réside dans son caractère opérateur dépendant. En effet, la pression exercée sur la sonde doit être très faible et nécessite une période d'apprentissage pour exercer un mouvement fiable et reproductible.

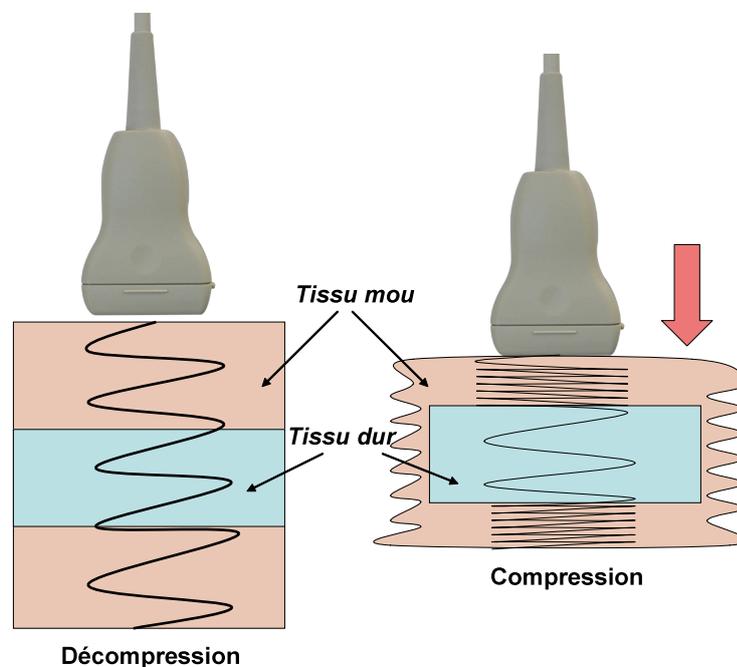


Figure 1 : Principes de base de l'élastographie statique

La comparaison des images obtenues avant et après compression exercée par l'opérateur, permet une analyse du déplacement des tissus, à partir duquel l'élasticité sera déduite (déplacement maximal pour les tissus mous et minimal pour les tissus durs).

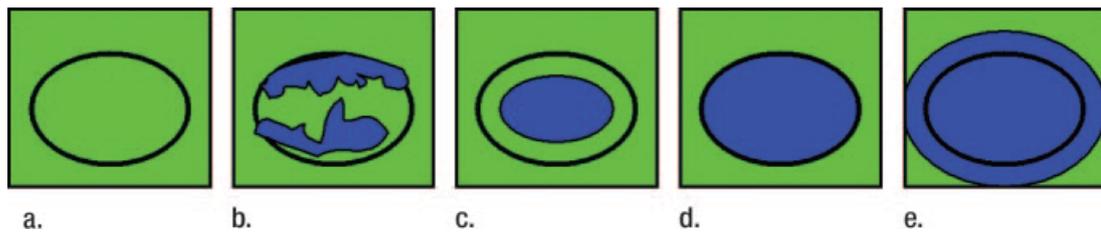


Figure 2: Classification de Ueno (17)

Cette classification permet d'associer un score aux lésions mammaires en fonction de leur aspect sur la cartographie couleur en élastographie statique.

Les contours de la lésion sont représentés par le cercle noir et les tissus péri lésionnels se trouvent aux pourtours immédiats de la lésion.

La couleur verte correspond au codage pour un tissu « mou » et la couleur bleue pour un tissu « dur ».

- *Score 1 (a) = la lésion et les tissus péri lésionnels sont verts ;*
- *Score 2 (b) = il existe une mosaïque de couleurs au sein de la lésion, les tissus péri lésionnels sont verts ;*
- *Score 3 (c) = le centre de la lésion est bleu tandis que la périphérie de la lésion et les tissus péri lésionnels sont verts ;*
- *Score 4 (d) = toute la lésion est bleue et les tissus péri lésionnels sont verts ;*
- *Score 5 (e) = la lésion et les tissus environnants sont bleus.*

Les scores de 1 à 3 sont considérés comme bénins tandis que les scores 4 et 5 sont considérés comme malins (12, 17, 26).

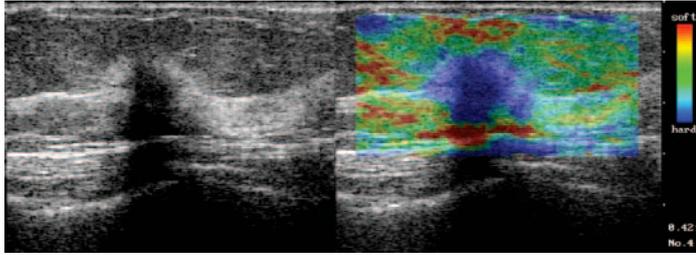


Figure 3 : Exemple de cartographie couleur obtenue en élastographie statique (modèle Hitachi)

Cette lésion atténuante en échographie présente une cartographie suspecte en élastographie statique : la lésion et les tissus environnants apparaissent bleus (score colorimétrique 5 selon la classification de Ueno). L'analyse anatomopathologique est en faveur d'un carcinome canalaire infiltrant (17).

B. Elastographie dynamique

L'élastographie dynamique (par ondes de cisaillement) permet une analyse qualitative et quantitative. Des impulsions ultrasonores focalisées, de courte durée et de hautes intensités acoustiques sont émises à partir de la sonde, induisant des vibrations mécaniques au sein du tissu exploré. Ce tissu est mis en mouvement et génère des ondes transversales (ondes de cisaillement) qui se propagent latéralement à partir de la lésion cible (*figure 4*). Les ondes de cisaillement se propagent à haute célérité (1 à 10 m/s) et traversent tout le plan d'une image échographique 2D en quelques millisecondes (moins de 1/50s). Par conséquent, afin de recueillir ces ondes transversales et de mesurer leur célérité, des sondes à très haute cadence image (plusieurs milliers par secondes) ont été développées. A partir de la célérité il est possible de déduire de façon quantitative l'élasticité avec le module de Young: $E=3\rho C^2$ (ρ = masse volumique supposée constante à 1000kg/m^3 et C =célérité) (25).

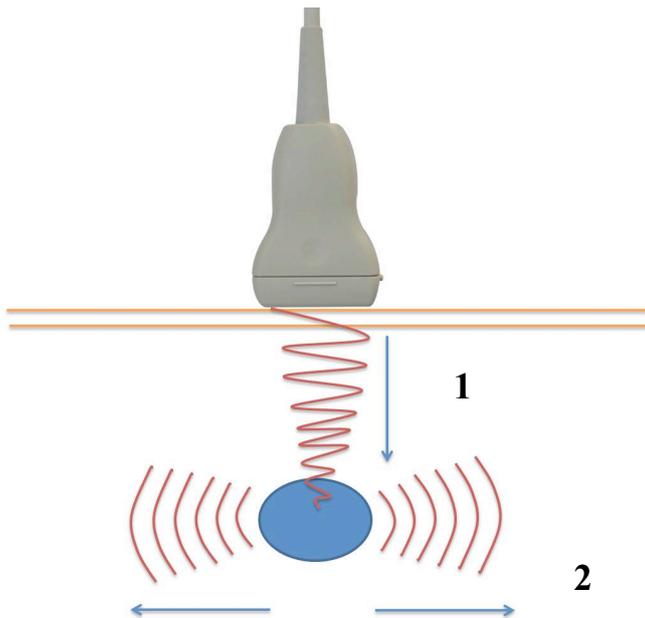


Figure 4: Principes de base de l'élastographie dynamique

- 1) Des impulsions ultrasonores focalisées sont émises à partir de la sonde.
- 2) Des ondes de cisaillement sont secondairement générées par le tissu mis en mouvement. A partir de leurs célérités, l'élasticité du tissu étudié pourra être calculée.

Les systèmes ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*), développé par Siemens et SWE (*Shear Wave Elastography*), développé par Supersonic Imaging utilisent ce principe de base. Le système SWE utilise une sonde brevetée à très haute cadence d'acquisition (plus de 5000 images par seconde) permettant d'obtenir plusieurs mesures simultanées en temps réel au fur et à mesure du balayage de l'organe. Pour le système ARFI, l'acquisition est centrée sur une zone d'intérêt définie au départ par l'opérateur (27).

Les données qualitatives et quantitatives sont visibles sous forme d'une cartographie en niveaux de gris (*figure 5*) ou en couleur (22, 25). Alors que le système ARFI donne des valeurs quantitatives exprimées en m/s (célérité) grâce au

système VTQ (Virtual Touch Quantification) (figure 6), le système SWE donne des valeurs exprimées en kPa (pression).

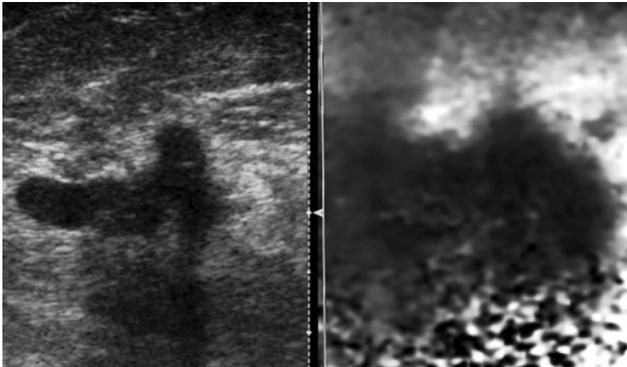


Figure 5: Analyse qualitative avec le système ARFI VTI (Virtual Touch Imaging).

Cette lésion atténuante en mode B apparaît en noir sur l'élastogramme en niveau de gris, suggérant sa malignité. L'analyse anatomopathologique a permis de conclure à un carcinome canalaire invasif (23).

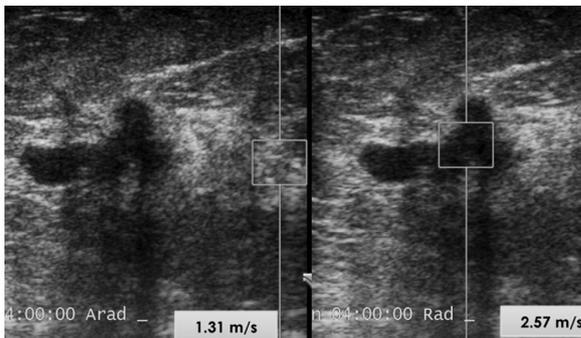


Figure 6 : Analyse quantitative avec le système ARFI VTQ (Virtual Touch Quantification)

L'analyse quantitative de cette lésion suspecte en mode B montre des vitesses plus élevées (2.57m/s) que dans les tissus environnants (1.31m/s)

suggérant la malignité. En effet, la vitesse des lésions malignes est habituellement supérieure à 2m/s (23).

Les avantages de l'élastographie par ondes de cisaillement sont : une approche quantitative et son caractère non opérateur dépendant qui facilite son utilisation et sa reproductibilité (28). Plusieurs équipes ont déjà étudié l'amélioration de la caractérisation des lésions mammaires avec l'ajout de la SWE ou de la technique ARFI à l'échographie en mode B (9, 12, 16-19, 29-32).

L'objectif de notre étude était de mesurer des paramètres qualitatif et quantitatifs en élastographie SWE et de déterminer si ces paramètres permettaient de différencier les lésions mammaires malignes et bénignes.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Population étudiée

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de recherche en gynécologie et obstétrique (*CEROG*), et nous avons obtenu le consentement éclairé des patientes.

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur 83 lésions mammaires chez 82 patientes (âge médian : 51 ans [43 ; 63]) qui ont bénéficié d'une biopsie per cutanée dans notre service entre Novembre 2011 et Août 2012. Pour chacune des patientes l'indication de la biopsie était posée sur les données cliniques, le contexte ou l'imagerie sans tenir compte des données élastographiques.

Les critères d'inclusion comprenaient :

- La présence d'une lésion mammaire en échographie avec réalisation d'une biopsie per cutanée ;
- La réalisation d'une échographie en mode B et d'une acquisition en élastographie avant la biopsie.

Les lésions non visibles en échographie mode B ont été exclues.

II. Appareil

L'échographie mode B et l'acquisition des données élastographiques ont été effectuées en utilisant le système Aixplorer® (Supersonic Imaging, Aix en Provence, France) et la sonde linéaire 15-4 Mhz (SuperLinear).

III. Analyse des images

L'analyse des images a été effectuée par un radiologue (AF, 2 ans d'expérience). Le lecteur ignorait les données cliniques ou les résultats histologiques.

La lésion était placée au centre de la boîte d'élasticité en élastographie et plusieurs paramètres qualitatifs et quantitatifs ont été mesurés:

A. Paramètre qualitatif

Nous avons évalué l'aspect homogène ou hétérogène des lésions sur la cartographie couleur obtenue en élastographie (cartographie SWE) (*figure 7*).

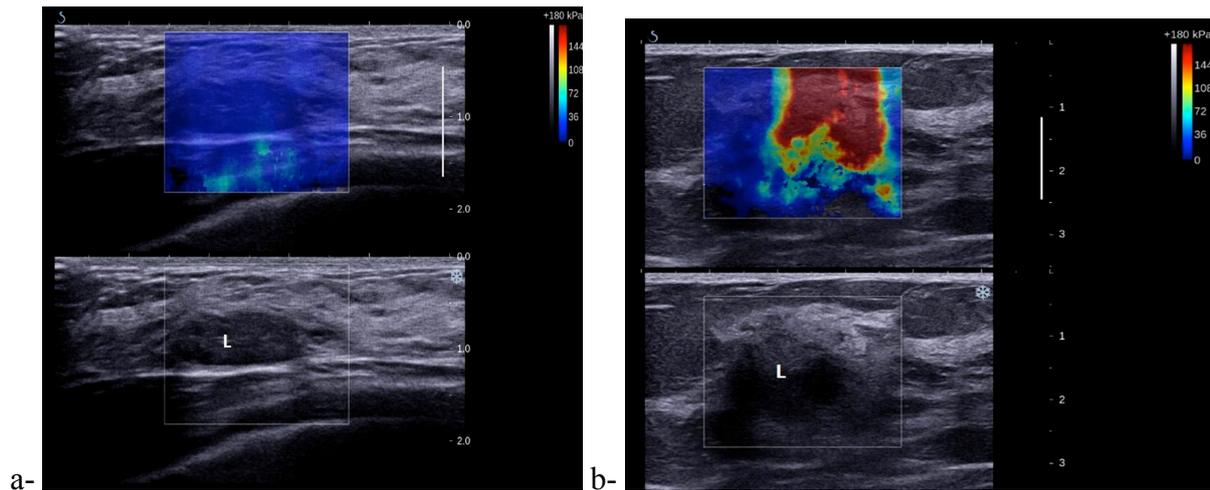


Figure 7: Cartographie SWE (Shear Wave Elastography)

Cette figure illustre deux exemples de lésions mammaires pour lesquelles une analyse échographique en mode B (partie inférieure de l'image) et une analyse élastographique SWE (partie supérieure de l'image) ont été réalisées. Chaque lésion (L) était placée au centre de la boîte d'élasticité en élastographie (carré blanc). Pour la lésion a- la cartographie SWE apparaissait homogène alors qu'elle était hétérogène pour la lésion b- .

B. Paramètres quantitatifs

1. Taille lésionnelle

La taille des lésions correspondait au plus grand diamètre mesuré en échographie mode B (taille échographique) et sur la cartographie couleur SWE (taille SWE) (*figure 8*).

2. Valeurs d'élasticité

Nous avons positionné manuellement des ROI sur une même cartographie couleur SWE dans trois zones différentes :

- au sein de la lésion dans la zone la plus dure sur la cartographie couleur (ROI lésion) ;
- dans le tissu péri lésionnel immédiat dans la zone la plus dure sur la cartographie couleur (ROI périlésion) ;
- dans la graisse normale à distance (ROI graisse).

Pour éviter les artefacts dus à la pression de la sonde, nous avons veillé à ne pas tracer les ROI dans le plan sous cutané immédiat. Les valeurs moyennes au sein des différentes ROI ont été relevées. Plusieurs paramètres quantitatifs ont pu être ainsi obtenus :

- La valeur maximale d'élasticité au sein de la lésion ou $E_{\text{lésion}}$ exprimée en kPa (*figure 9*) ;
- La valeur maximale d'élasticité au sein du tissu péri lésionnel ou $E_{\text{périlésion}}$ exprimée en kPa (*figure 10*) ;

- La valeur maximale d'élasticité du tissu graisseux normal à distance ou E_{graisse} exprimée en kPa (figures 9 et 10) ;
- Le ratio au sein de la lésion ou $Q_{\text{lésion}}$ obtenu selon la formule $Q_{\text{lésion}} = E_{\text{lésion}} / E_{\text{graisse}}$;
- Le ratio du tissu péri lésionnel ou $Q_{\text{pérlésion}}$ obtenu selon la formule $Q_{\text{pérlésion}} = E_{\text{pérlésion}} / E_{\text{graisse}}$.

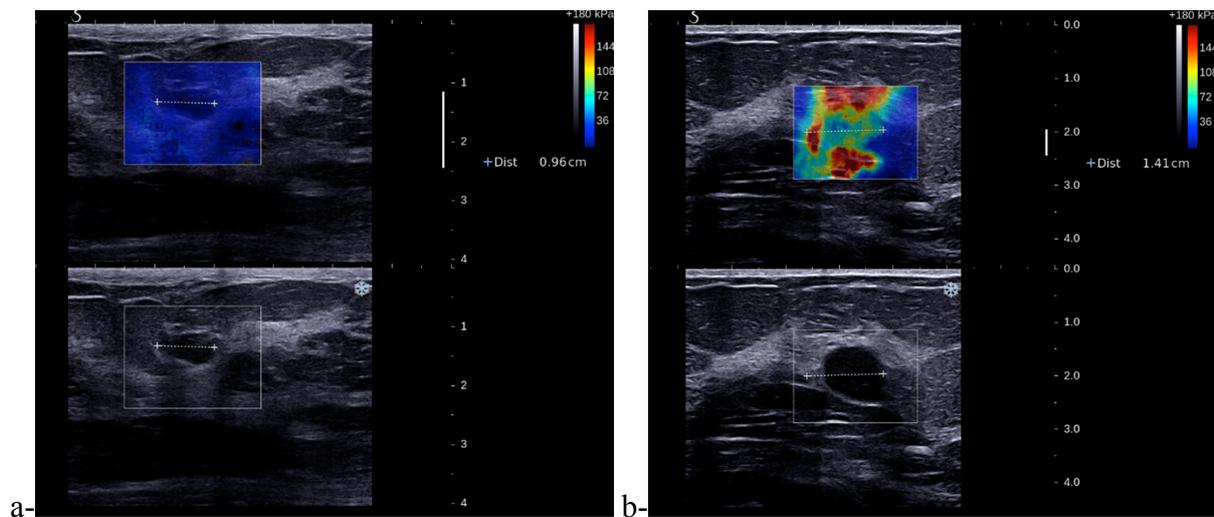


Figure 8 : Taille lésionnelle

Nous avons mesuré le plus grand diamètre de la lésion sur l'échographie mode B (taille échographique) et sur la cartographie SWE (Shear Wave Elastography) (taille SWE).

Pour les lésions homogènes (a-), la taille SWE (partie supérieure de l'image) était identique à la taille échographique (partie inférieure de l'image).

Pour les lésions hétérogènes (b-), la taille SWE (partie supérieure de l'image) était différente de la taille échographique.

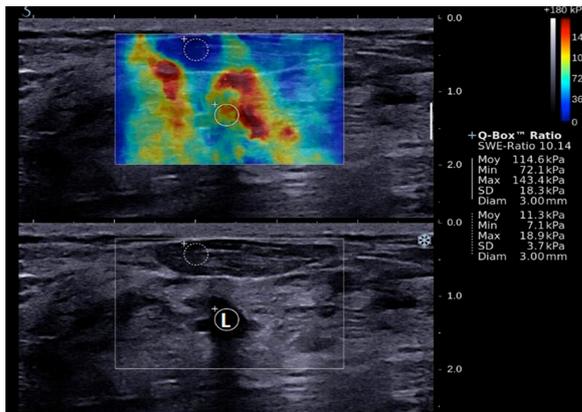


Figure 9: $E_{\text{lésion}}$ et $Q_{\text{lésion}}$

Sur la cartographie SWE, deux ROI (Region of Interest) étaient positionnées manuellement au sein de la lésion (L) (cercle blanc plein) et au sein du tissu graisseux normal à distance (cercle blanc en pointillés).

Nous avons ainsi pu obtenir les valeurs de $E_{\text{lésion}}$ (élasticité maximale au sein de la lésion) et E_{graisse} (élasticité au sein du tissu graisseux normal à distance), exprimées en kPa.

Le ratio $Q_{\text{lésion}}$ était calculé automatiquement selon la formule $E_{\text{lésion}}/E_{\text{graisse}}$.

Les valeurs de $E_{\text{lésion}}$, E_{graisse} et $Q_{\text{lésion}}$ sont affichées dans le coin supérieur droit de l'image.

Dans cet exemple $E_{\text{lésion}}=114.6$ kPa, $E_{\text{graisse}}=11.3$ kPa, $Q_{\text{lésion}}=10.14$.

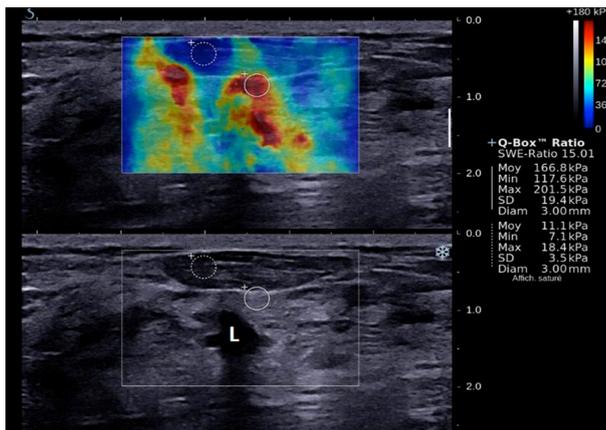


Figure 10: $E_{\text{pérlésion}}$ et $Q_{\text{pérlésion}}$

Sur la cartographie SWE, deux ROI (Region of Interest) étaient positionnées manuellement dans le tissu péri lésionnel immédiat (cercle blanc plein), et au sein du tissu graisseux normal à distance (cercle blanc en pointillés). Nous avons pu ainsi obtenir les valeurs de $E_{\text{pérlésion}}$ (ou valeur d'élasticité maximale au sein du tissu péri lésionnel immédiat) et E_{graisse} (ou valeur d'élasticité au sein du tissu graisseux normal à distance), exprimées en kPa. Le ratio $Q_{\text{pérlésion}}$ correspondant à la formule $E_{\text{pérlésion}}/E_{\text{graisse}}$ était calculé automatiquement.

Les valeurs de $E_{\text{pérlésion}}$, E_{graisse} et $Q_{\text{pérlésion}}$ sont affichées dans le coin supérieur droit de l'image.

Dans cet exemple $E_{\text{pérlésion}}=166.8$ kPa, $E_{\text{graisse}}=11.1$ kPa, $Q_{\text{pérlésion}}=15.01$.

IV. Analyse histologique

Toutes les lésions étudiées ont bénéficié d'une biopsie percutanée permettant une corrélation histologique (76 microbiopsies 14 G débattement 22 mm à l'aide du pistolet Monopty®, Bard®, Tempe, USA) et 7 macrobiopsies sous échographie (SenoRx Encor®, Bard®, Tempe, USA).

Les lésions ont été divisées en deux groupes, bénin ou malin, en utilisant les résultats histologiques comme *gold standard*.

29/38 lésions malignes ont aussi bénéficié d'une chirurgie complémentaire, ce qui nous a permis de mesurer une taille histologique, correspondant au plus large diamètre lésionnel et de la comparer aux tailles échographique et SWE.

V. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées dans le Centre d'Etude et de Recherche en Informatique Médicale (CERIM, pôle de Santé Publique, CHRU Lille).

Les variables continues sont exprimées en médianes et IQR (*Interquartile Range*) [q1 ; q3].

Les variables qualitatives sont exprimées en fréquences et pourcentages.

Le test du χ^2 a été utilisé pour comparer le paramètre qualitatif (aspect homogène ou hétérogène de la cartographie SWE) entre les lésions bénignes et malignes. La sensibilité et la spécificité de ce paramètre ont été calculées en considérant l'aspect hétérogène comme positif.

Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les valeurs quantitatives obtenues en SWE ($E_{\text{lésion}}$, $E_{\text{périlésion}}$, E_{graisse} , $Q_{\text{lésion}}$ et $Q_{\text{périlésion}}$) entre les lésions bénignes et malignes.

Des courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*) ont été générées pour déterminer la valeur seuil optimale des paramètres quantitatifs SWE afin de distinguer les lésions bénignes et malignes. Le pouvoir discriminant était déterminé grâce à l'aire sous la courbe (AUC ou *Area under the curve*). La valeur seuil, pour laquelle la sensibilité et la spécificité étaient optimales, était calculée lorsque l'aire sous la courbe était supérieure à 0.8.

Le test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les tailles histologiques avec les tailles échographiques ou SWE.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel SAS software version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC 25513, USA).

Des valeurs de $p < 0.05$ étaient considérées comme statistiquement significatives.

RÉSULTATS

I. Population étudiée (*tableau 1*)

Nous avons étudié 83 lésions chez 82 femmes qui correspondaient à 38 lésions malignes et 45 lésions bénignes.

Parmi les lésions malignes, l'analyse anatomopathologique a retrouvé 24 carcinomes canauxaires invasifs, cinq carcinomes lobulaires invasifs, trois carcinomes micropapillaires, deux carcinomes mixtes, deux carcinomes canauxaires in situ (un de grade 1, un de grade 3), un carcinome tubuleux et une métastase pulmonaire.

Parmi les lésions bénignes, l'analyse anatomopathologique a retrouvé 14 fibroadénomes, 15 remaniements fibro-kystiques, quatre adénoses sclérosantes, trois hyperplasies canauxaires simples, trois papillomes, une tumeur phyllode bénigne, cinq lésions diverses (lipome, réaction inflammatoire non spécifique, myofibroblastome, hyperplasie lobulaire atypique, kyste épidermoïde).

Lésions Bénignes	N=45 (%)	Lésions Malignes	N=38 (%)
Fibroadénome	14 (31 %)	Carcinome canalaire invasif	24 (63 %)
Remaniement fibro- kystique	15 (33 %)	Carcinome lobulaire invasif	5 (13 %)
Adénose sclérosante	4 (9 %)	Carcinome micropapillaire	3 (8 %)
Hyperplasie canalaire simple	3 (7 %)	Carcinome mixte	2 (5 %)
Papillome	3 (7 %)	Carcinome canalaire in situ	2 (5 %)
Tumeur phyllode	1 (2 %)	Carcinome tubuleux	1 (3 %)
Divers	5 (11 %)	Métastase pulmonaire	1 (3 %)

Tableau 1 : Résultats histologiques

Ce tableau résume le type histologique des 83 lésions de notre étude ayant bénéficié d'une biopsie percutanée.

N= nombre de lésions.

II. Paramètre qualitatif (*tableau 2*)

Parmi les lésions malignes, 4/38 (10.5 %) apparaissaient homogènes sur la cartographie SWE, et 34/38 (89.5 %) apparaissaient hétérogènes.

Parmi les lésions bénignes, 27/45 (60.0 %) apparaissaient homogènes sur la cartographie SWE et 18/45 (40.0 %) apparaissaient hétérogènes.

Les lésions malignes apparaissaient plus hétérogènes que les lésions bénignes de façon statistiquement significative ($p < 0.001$).

En prenant en compte le caractère hétérogène de la cartographie SWE, la sensibilité, la spécificité, ainsi que les valeurs prédictives positive et négative de ce paramètre étaient respectivement de 65.4 %, 87.1 %, 89.5 % et 60.0 %.

III. Paramètres quantitatifs (tableau 2)

A. Taille lésionnelle

1. Taille échographique

Il n'y avait pas de différence de taille échographique entre les lésions malignes (13.5 mm [10.0; 21.0]) et les lésions bénignes (13.5 mm [10.0; 21.0]) ($p = 0.6505$).

2. Taille SWE

Nous avons pu obtenir une taille SWE pour les 38 lésions malignes et pour 40/45 lésions bénignes. En effet pour certaines lésions volumineuses (supérieures à 30 mm) la boîte d'élasticité était trop petite pour contenir l'ensemble de la lésion ce qui rendait impossible la mesure de la taille SWE.

Pour les lésions homogènes, la taille SWE était identique à la taille échographique.

Il n'y avait pas de différence significative de taille SWE entre les lésions malignes (18.5 mm [14.0 ; 23.0]) et les lésions bénignes (15.0 mm [11.0 ; 20.5]) ($p=0.072$).

Les tailles SWE étaient statistiquement supérieures aux tailles échographiques pour les lésions malignes ($p < 0.001$) et pour les lésions bénignes ($p = 0.001$).

B. Valeurs des élasticités (tableau 2)

5/38 lésions malignes et 1/45 lésions bénignes étaient trop atténuantes et ne permettaient pas une pénétration satisfaisante des ultrasons. Dans ces cas, le système n'était pas en mesure de fournir une cartographie SWE au sein de la lésion et par conséquent il n'était pas possible de mesurer des valeurs d'élasticité. Néanmoins, l'élasticité du tissu péri lésionnel a pu être mesurée pour chacune des lésions, quelle que soit leur atténuation.

Pour les lésions dont la taille était supérieure à la boîte d'élasticité, les ROI ont pu être positionnées dans les zones les plus dures en cartographie couleur grâce à plusieurs positionnements différents des boîtes d'élasticité (centrées sur la lésion, ou sur les tissus péri lésionnels).

$E_{\text{lésion}}$ était significativement plus élevée dans les lésions malignes (75.40 kPa [40.40 ; 127.80]) que dans les lésions bénignes (29.35 kPa [17.60 ; 60.00]) ($p < 0.001$).

La valeur du ratio $Q_{\text{lésion}}$ était statistiquement plus élevée pour les lésions malignes (4.34 [2.90 ; 6.47]) que pour les lésions bénignes (2.07 [1.64 ; 4.03]) ($p = 0.001$).

Il n'y avait pas de différence significative entre E_{graisse} mesurée à distance des lésions malignes (18.20 kPa [11.30 ; 25.60]) ou à distance des lésions bénignes (14.00 kPa [8.30 ; 20.50]) ($p=0.115$).

Les valeurs de $E_{\text{pérlésion}}$ étaient significativement plus élevées pour les lésions malignes (152.25 kPa [87.5 ; 204.70]) que pour les lésions bénignes (38.70 kPa [18.40 ; 80.90]) ($p<0.001$).

Les valeurs du ratio $Q_{\text{pérlésion}}$ étaient significativement plus élevées pour les lésions malignes (8.88 [4.66 ; 12.78]) que pour les lésions bénignes (3.09 [1.80 ; 4.54]) ($p<0.001$).

		Lésions bénignes N=45	Lésions malignes N=38	p
Critère qualitatif		N (%)	N (%)	
Apparence de la cartographie SWE	Homogène	27 (60.0 %)	4 (10.5 %)	<0.001*
	Hétérogène	18 (40.0 %)	34 (89.5 %)	
Critères quantitatifs		Médiane [q1; q3]	Médiane [q1; q3]	
Taille (mm)	Echographie 2D	13.5 [10.0; 21.0]	13.5 [10.0; 21.0]	0.651
	SWE	15.0 [11.0; 20.5]	18.5 [14.0; 23.0]	0.072
Valeurs des élasticités E (kPa) et des ratios Q	Histologie		17.0 [11.0; 23.0]	
	$E_{\text{lésion}}$	29.35 [17.60; 60.00]	75.40 [40.40; 127.80]	<0.001*
	E_{graisse}	14.00 [8.30; 20.50]	18.20 [11.30; 25.60]	0.115
	$Q_{\text{lésion}} = E_{\text{lésion}} / E_{\text{graisse}}$	2.07 [1.64; 4.03]	4.34 [2.90; 6.47]	0.001*
	$E_{\text{pérlésion}}$	38.70 [18.40; 80.90]	152.25 [87.50; 204.70]	<0.001*
	E_{graisse}	12.80 [8.40; 21.00]	17.25 [11.00; 25.50]	0.126
	$Q_{\text{pérlésion}} = E_{\text{pérlésion}} / E_{\text{graisse}}$	3.09 [1.80; 4.54]	8.88 [4.66; 12.78]	<0.001*

Tableau 2 : Paramètres SWE qualitatif et quantitatifs

SWE = Shear Wave Elastography.

Les paramètres SWE qualitatif (apparence homogène ou hétérogène de la cartographie SWE) et quantitatifs (tailles, valeurs des élasticités et ratios) ont été étudiés.

$E_{\text{lésion}}$ correspond à la valeur maximale de l'élasticité au sein de la lésion, $E_{\text{pérlésion}}$ à la valeur maximale de l'élasticité dans le tissu péri lésionnel et E_{graisse} à la valeur de l'élasticité dans la graisse normale à distance.

$Q_{\text{lésion}}$ correspond au ratio $E_{\text{lésion}}/E_{\text{graisse}}$, $Q_{\text{pérlésion}}$ au ratio $E_{\text{pérlésion}}/E_{\text{graisse}}$.

Les valeurs quantitatives sont exprimées en terme de médianes et d'interquartiles [q1 ; q3].

Les différences statistiquement significatives entre les lésions mammaires bénignes et malignes sont signifiées par un astérisque ().*

C. Courbes ROC

Les aires sous la courbe (AUC : *Area Under the Curve*) étaient de 0.732 +/- 0.058 avec un intervalle de confiance IC_{95%} [0.618 ; 0.846] pour $E_{\text{lésion}}$, 0.718 +/- 0.059 IC_{95%} [0.603 ; 0.833] pour $Q_{\text{lésion}}$, 0.846 +/- 0.042 IC_{95%} [0.764 ; 0.928] pour $E_{\text{pérlésion}}$ et 0.862 +/- 0.040 IC_{95%} [0.784 ; 0.940] pour $Q_{\text{pérlésion}}$.

Seules les courbes ROC correspondant aux paramètres du tissu péri lésionnel présentait une aire sous la courbe supérieure à 0.8.

La valeur seuil optimale de $E_{\text{pérlésion}}$ (*figure 11*) pour distinguer les lésions malignes des lésions bénignes était de 83.25 kPa avec une sensibilité de 78.9 % et une spécificité de 75.6 %.

La valeur seuil optimale de $Q_{\text{pérlésion}}$ (*figure 11*) pour distinguer les lésions malignes des lésions bénignes était de 4.32 avec une sensibilité de 89.5 % et une spécificité de 73.3 %.

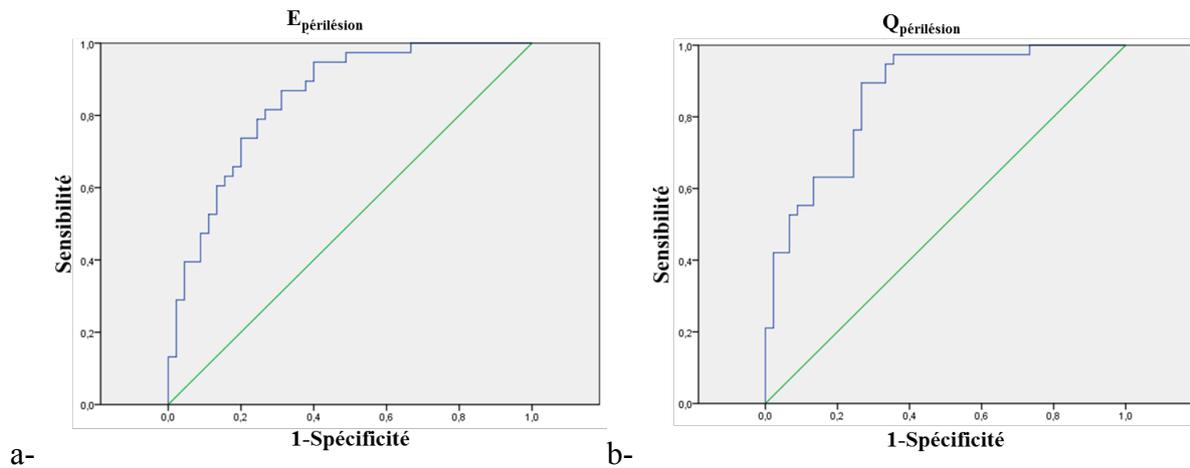


Figure 11 : Courbes ROC tissu péri lésionnel

Des courbes ROC ont été générées à partir des valeurs d'élasticité et des ratios obtenus en SWE pour le tissu péri lésionnel.

Les aires sous la courbe étaient de 0.846 +/- 0.042 pour $E_{\text{péritésion}}$ (a-) et 0.862 +/- 0.040 pour $Q_{\text{péritésion}}$ (b-).

IV. Faux négatifs (figure 12)

En utilisant le critère qualitatif seul (aspect hétérogène de la cartographie SWE), il y avait quatre faux négatifs. L'histologie correspondait à des carcinomes canauxaux invasifs. Ces faux négatifs avaient été classés initialement en échographie BI-RADS 4 pour un cas et BI-RADS 5 pour trois cas.

En utilisant comme valeur seuil 83.25 kPa pour $E_{\text{péritésion}}$, il y avait huit faux négatifs. L'histologie correspondait à des carcinomes canauxaux invasifs. Ces faux négatifs avaient été initialement classés en échographie BI-RADS 4 pour quatre cas et BI-RADS 5 pour quatre cas.

En utilisant comme valeur seuil 4.32 pour $Q_{\text{pérlésion}}$, il y avait quatre faux négatifs. L'histologie correspondait à des carcinomes canauxaires invasifs. Ces faux négatifs avaient été classés initialement en échographie BI-RADS 4 pour un cas et BI-RADS 5 pour trois cas.

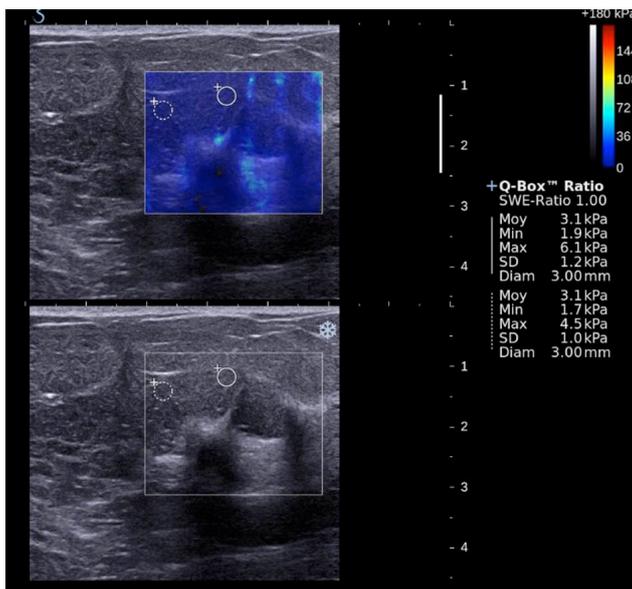


Figure 12 : Faux négatif en SWE

Cette figure illustre un exemple de faux négatif en élastographie SWE (Shear Wave Elastography).

En effet cette lésion classée ACR4 en échographie (partie inférieure de l'image) présentait une cartographie SWE homogène (partie supérieure de l'image).

Une région d'intérêt (ROI) a été tracée manuellement dans le tissu péri lésionnel (cercle blanc plein) et dans la graisse normale à distance (cercle blanc en pointillés).

La valeur d'élasticité dans le tissu péri lésionnel immédiat ou $E_{\text{pérlésion}}$ était mesurée à 3.1 kPa donc en faveur de la bénignité.

Le ratio calculé par la formule $E_{\text{pérlésion}} / E_{\text{graisse}}$ ou $Q_{\text{pérlésion}}$ était calculé à 1 donc aussi en faveur de la bénignité.

La biopsie percutanée a révélé un carcinome canalaire invasif.

V. Faux Positifs (*figure 13*)

En prenant en compte uniquement le critère SWE qualitatif (aspect hétérogène de la cartographie SWE), il y avait 18 faux positifs. L'histologie correspondait à cinq fibroadénomes (un BI-RADS 3, quatre BI-RADS 4), deux adénoses sclérosantes (une BI-RADS 4, une BI-RADS 5), quatre remaniements fibro-kystiques (trois BI-RADS 4, un BI-RADS 5), deux hyperplasies canalaire simples (BI-RADS 4), une réaction inflammatoire non spécifique (BI-RADS 3), une hyperplasie lobulaire atypique (BI-RADS 4), un myofibroblastome (BI-RADS 5), un papillome (BI-RADS 4), et un kyste épidermoïde à contenu épais (BI-RADS 3).

En utilisant comme valeur seuil 83.25 kPa pour $E_{\text{périorésion}}$, il y avait 11 faux positifs. L'histologie correspondait à deux fibroadénomes (BI-RADS 4), deux remaniements fibro-kystiques (BI-RADS 4), une hyperplasie canalaire simple (BI-RADS 4), une réaction inflammatoire non spécifique (BI-RADS 5), une hyperplasie lobulaire atypique (BI-RADS 4), un myofibroblastome (BI-RADS 5), deux adénoses sclérosantes (une BI-RADS 4 et une BI-RADS 5) et un papillome (BI-RADS 4).

En utilisant comme valeur seuil 4.32 pour $Q_{\text{périorésion}}$, il y avait 12 faux positifs. L'histologie correspondait à trois fibroadénomes (BI-RADS 4), deux papillomes (BI-RADS 4), deux hyperplasies canalaire simples (BI-RADS 4), une hyperplasie lobulaire atypique (BI-RADS 4), une adénose sclérosante (BI-RADS 4), un remaniement fibro-kystique (BI-RADS 4), un myofibroblastome (BI-RADS 5), et une réaction inflammatoire non spécifique (BI-RADS 5).

Huit lésions étaient faussement positives en prenant en compte les trois critères: un fibroadénome (BI-RADS 4), deux hyperplasies canalaire simples (BI-RADS 4), une hyperplasie lobulaire atypique (BI-RADS 4), une adénose sclérosante

(BI-RADS 4), un remaniement fibro-kystique (BI-RADS 4), un myofibroblastome (BI-RADS 5) et une réaction inflammatoire non spécifique (BI-RADS 5).

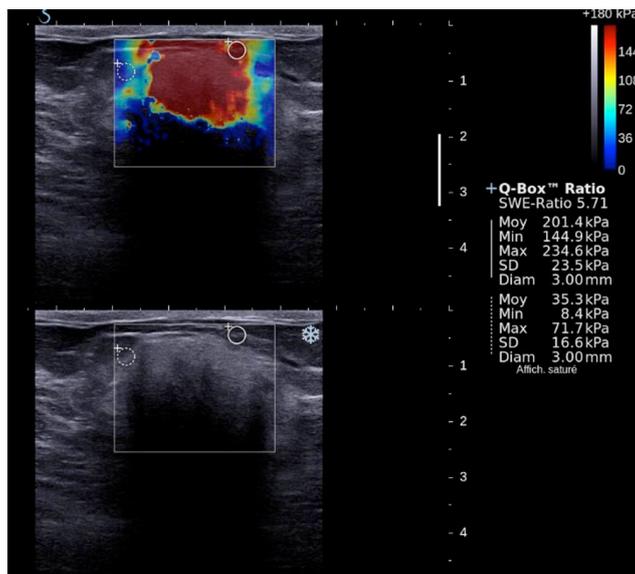


Figure 13 : Faux positif en SWE

Cette figure illustre un exemple de faux positif en élastographie SWE (Shear Wave Elastography). En effet, cette lésion classée ACR 5 en échographie (partie inférieure de l'image) présentait une cartographie SWE hétérogène (partie supérieure de l'image).

Une région d'intérêt (ROI) a été tracée manuellement dans le tissu péri lésionnel (cercle blanc plein) et dans la graisse normale à distance (cercle blanc en pointillés).

La valeur d'élasticité dans le tissu péri lésionnel immédiat ou $E_{\text{pérlésion}}$ était mesurée à 201,4 kPa donc en faveur de la malignité.

Le ratio calculé par la formule $E_{\text{pérlésion}} / E_{\text{graisse}}$ ou $Q_{\text{pérlésion}}$ était calculé à 5,71 donc aussi en faveur de la malignité.

La biopsie percutanée a révélé une lésion bénigne rare de type myofibroblastome.

VI. Taille histologique (*figure 14*)

29/38 des lésions malignes ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale complémentaire ce qui nous a permis de mesurer une taille histologique.

Pour ces lésions, la taille échographique était significativement inférieure (13.5 mm [10.0 ; 21.0]) à la taille histologique (17.0 mm [11.0 ; 23.0]) ($p < 0.001$).

Il n'y avait pas de différence significative entre la taille SWE (18.5 mm [14.0 ; 23.0]) et la taille histologique ($p = 0.698$).

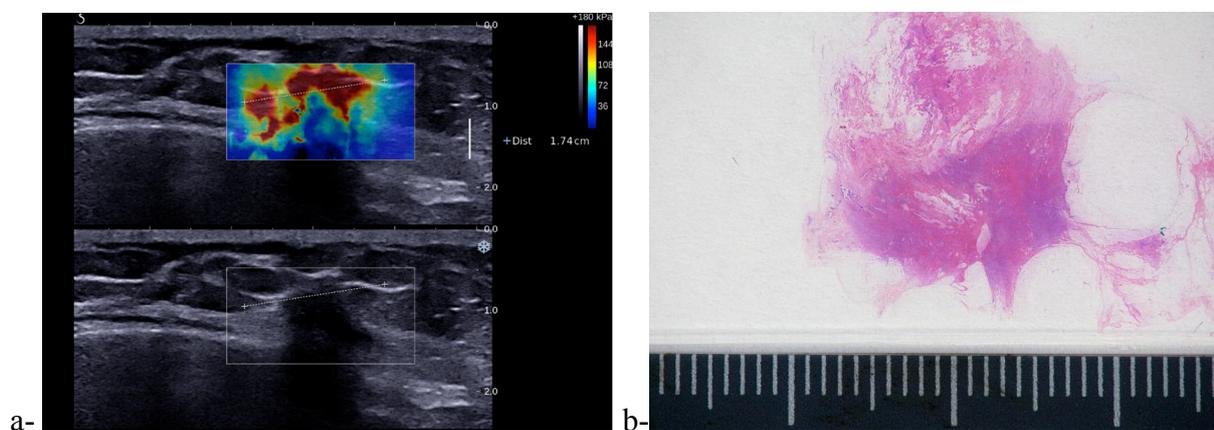


Figure 14 : Taille histologique

Pour les lésions malignes ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale, nous avons pu comparer la taille SWE et la taille histologique.

Dans cet exemple de carcinome lobulaire invasif, la taille SWE (a-) était mesurée à 17 mm tout comme la taille histologique (b-).

DISCUSSION

I. Résumé des résultats

Dans ce travail, nous avons étudié des paramètres qualitatifs et quantitatifs en élastographie SWE afin de différencier les lésions mammaires malignes des lésions bénignes. Nous avons montré que les lésions malignes apparaissaient plus hétérogènes sur la cartographie SWE et que les valeurs d'élasticité et de ratio étaient significativement plus élevées pour les lésions malignes ($E_{\text{lésion}} = 75.40$ kPa [40.40 ; 127.80], $Q_{\text{lésion}} = 4.34$ [2.90 ; 6.47], $E_{\text{périlésion}} = 152.25$ kPa [87.50 ; 204.70] et $Q_{\text{périlésion}} = 8.88$ [4.66 ; 12.78]) que pour les lésions bénignes ($E_{\text{lésion}} = 29.35$ kPa [17.60 ; 60.00], $Q_{\text{lésion}} = 2.07$ [1.64 ; 4.03], $E_{\text{périlésion}} = 38.70$ kPa [18.40 ; 80.90] et $Q_{\text{périlésion}} = 3.09$ [1.80 ; 4.54]).

De plus, des valeurs seuil pour $E_{\text{périlésion}}$ (83.25 kPa) et pour $Q_{\text{périlésion}}$ (4.32) ont pu être déterminées avec des sensibilités respectivement de 78.9 % et 89.5 % et des spécificités de 75.6 % et 73.3 %.

II. Données actuelles de la littérature

A. Paramètre qualitatif

Nos résultats sont similaires à ceux déjà décrits dans la littérature par les équipes qui utilisent aussi la technique SWE. Ainsi Cornu et al. (33) a montré que l'apparence hétérogène de la cartographie SWE était associée de façon significative avec la malignité d'une lésion mammaire. Il a par ailleurs démontré que le meilleur critère SWE pour différencier les lésions malignes des lésions bénignes était justement l'apparence hétérogène de la cartographie SWE (données non publiées) (33). Pour Gweon et al. une lésion avec un aspect hétérogène en SWE en son sein et dans les tissus périphériques immédiats est aussi très en faveur de la malignité (34).

Dans l'étude BE1 (10), le fait d'ajouter le caractère hétérogène de la cartographie SWE à l'analyse morphologique en échographie pour les lésions classées ACR3 et ACR4a améliore la spécificité de l'échographie de 61.1 % à 78.5 %, sans modification significative de la sensibilité.

B. Paramètres quantitatifs

1. Position des ROI

Dans notre étude, nous avons différencié les mesures réalisées au sein de la lésion d'une part ($E_{\text{lésion}}$ et $Q_{\text{lésion}}$) et dans le tissu péri lésionnel immédiat d'autre part

($E_{\text{pérlésion}}$ et $Q_{\text{pérlésion}}$). Tous ces paramètres étaient significativement plus élevés pour les lésions malignes que pour les lésions bénignes. Mais les courbes ROC ont montré que les valeurs mesurées dans le tissu péri lésionnel immédiat étaient plus performantes pour différencier les lésions (AUC calculées à 0.846 et 0.862 respectivement).

Dans la littérature, les auteurs ne différencient habituellement pas la zone lésionnelle et la zone péri lésionnelle immédiate. Par exemple, dans l'étude BE1 (10), les ROI étaient positionnées dans la zone la plus dure de la cartographie SWE, sans distinguer l'intra ou le péri lésionnel. En fait Evans et al. (35, 36) a observé que la zone la plus dure correspondait plus souvent au tissu péri lésionnel immédiat plutôt qu'à la lésion elle-même. Ces caractéristiques des lésions malignes seraient dues à la réaction desmoplastique périphérique décrite en histologie (37). En effet il existe habituellement une augmentation du nombre de cellules stromales au sein et en périphérie de la tumeur, principalement représentées par les CAFs (Carcinoma-associated Fibroblasts) (38). Le stress engendré par l'invasion locale entraînerait une réponse complexe et modifierait les phénotypes cellulaires, notamment ceux des adipocytes qui au contact des cellules cancéreuses, se comporteraient comme des cellules fibroblast-like (37). Par ailleurs, Chamming's et al. (39) dans un modèle animal de cancer du sein a montré que la dureté lésionnelle était corrélée à la proportion de fibrose.

L'ensemble peut expliquer que dans notre étude les valeurs d'élasticité les plus élevées se trouvaient en péri lésionnel et les critères les plus performants pour distinguer lésions malignes et lésions bénignes concernaient le tissu péri lésionnel ($E_{\text{pérlésion}}$ et $Q_{\text{pérlésion}}$).

2. Valeurs seuils

Dans notre étude, avec une valeur seuil pour $E_{\text{pérlésion}}$ à 83.25 kPa, la sensibilité et la spécificité de l'élastographie par ondes de cisaillement étaient respectivement de 78.9 % et 75.6 %. Ainsi la spécificité de l'élastographie seule est plus élevée que celle de l'échographie 2D en mode B obtenue dans la plupart des études (8-10, 12) mais la sensibilité reste insuffisante. Chang et al. (40) utilisait une valeur seuil d'élasticité similaire à 80.17 kPa mais sa spécificité et surtout sa sensibilité étaient supérieures (84.9 % et 88.8 % respectivement). La sensibilité plus élevée observée dans cette étude peut être expliquée en partie par le nombre plus élevé de lésions comparativement à notre étude (puissance différente) et par le fait que les ROI étaient positionnées à l'endroit le plus dur de la cartographie couleur, sans différencier la partie intra lésionnelle de celle péri lésionnelle.

Avec une valeur seuil de 4.32 pour $Q_{\text{pérlésion}}$, la sensibilité et la spécificité de l'élastographie par ondes de cisaillement étaient respectivement de 89.5 % et 73.3 %. La sensibilité de l'élastographie seule est donc plus élevée en utilisant le paramètre $Q_{\text{pérlésion}}$ plutôt que $E_{\text{pérlésion}}$. En effet le fait de calculer un ratio par rapport à un tissu normal permettrait de s'affranchir en partie de plusieurs paramètres pouvant modifier les valeurs d'élasticité notamment la localisation profonde de la lésion (41).

3. Faux négatifs / faux positifs

Malgré des différences significatives entre les lésions malignes et bénignes observées en élastographie SWE, certaines lésions présentaient des caractéristiques élastographiques trompeuses. Par exemple, pour quatre lésions malignes les valeurs de $Q_{\text{pérlésion}}$ étaient en faveur de la bénignité, à savoir inférieures à la valeur seuil déterminée à 4.32. Cependant trois de ces faux négatifs présentaient des caractéristiques échographiques en mode B typiquement malignes (BI-RADS 5) ; et dans ces cas de figure, comme Tardivon et al.(12) l'a déjà décrit, l'apport diagnostique de l'élastographie est nul. L'ensemble des faux négatifs de notre étude correspondait à des carcinomes canauxaires invasifs. Tardivon et al.(12) a montré par ailleurs que les faux négatifs en élastographie étaient en général des carcinomes canauxaires in situ ou invasifs sans réaction desmoplastique (42, 43). D'autres études ont montré que les carcinomes lobulaires ou canauxaires invasifs, les carcinomes mucineux, ou les carcinomes canauxaires in situ peuvent aussi donner des cas de faux négatifs en élastographie (12, 24), sans spécificité histologique mise en évidence (17) .

12 lésions bénignes avaient des valeurs de $Q_{\text{pérlésion}}$ en faveur de la malignité, à savoir supérieures à la valeur seuil déterminée à 4.32. Ces faux positifs de l'élastographie correspondaient à des lésions bénignes particulières (myofibroblastome, papillome, hyperplasie lobulaire atypique) ou ayant des caractéristiques histologiques pouvant expliquer leur dureté (adénose sclérosante, fibroadénomes). Dans tous les cas l'imagerie en mode B était aussi suspecte (10 lésions BI-RADS 4, 2 lésions BI-RADS 5) et ne permettait pas de surseoir à la biopsie.

4. Taille élastographique

La taille élastographique était statistiquement supérieure à la taille en échographie ce qui est aussi décrit pour les lésions malignes dans l'étude BE1 (10). Nous avons démontré par ailleurs, que la taille élastographique des lésions malignes était plus proche de la taille histologique alors que l'échographie mode B avait tendance à la sous-estimer (44-47). Le fait d'approcher la taille réelle en pré-thérapeutique représente un enjeu important dans le choix du traitement et pourrait diminuer le nombre de reprises chirurgicales pour marges non *in sano*. En l'état de nos connaissances actuelles, il n'y a pas d'autre publication mentionnant la corrélation entre la taille élastographique et la taille histologique.

III. Classification BI-RADS

La classification BI-RADS a été développée en 1993 par l'*American College of Radiology* (ACR) pour standardiser l'interprétation de la mammographie et faciliter la prise en charge des lésions mammaires et l'échange avec les cliniciens. Il est prouvé depuis plusieurs années que l'ajout de l'échographie à la mammographie améliore les performances diagnostiques, ce qui a conduit au développement de la classification BI-RADS échographique (48). Même si les études tendent à prouver que l'élastographie par ondes de cisaillement améliorerait la spécificité de l'échographie 2D (10), il reste à définir la place exacte de cet outil dans la caractérisation des lésions mammaires et à standardiser l'analyse lésionnelle. L'intégration de l'étude complémentaire en élastographie est prévue dans la nouvelle classification BI-RADS échographique qui devrait être publiée en 2014. Cependant des études complémentaires paraissent nécessaires notamment pour s'accorder sur le positionnement des ROI et sur la conduite à tenir en fonction des résultats obtenus.

Dans l'étude BE1(10), il a été montré que l'ajout de critères élastographiques qualitatifs et quantitatifs permettait de « downgrader » certaines lésions ACR4a (faible suspicion de malignité avec une valeur prédictive positive inférieure à 10 %), et d' « upgrader » certaines lésions ACR3. Avec cette méthode, la spécificité de l'échographie en mode B passait de 61.1 % à 78.5 %. L'ajout de l'élastographie pourrait donc modifier la prise en charge de ces lésions classées ACR 3 ou ACR4a. Par contre les études ont montré qu'elle n'avait pas d'intérêt pour les lésions typiquement bénignes (ACR2) ou malignes (ACR4c ou ACR5) en échographie.

IV. Limites

Notre étude présentait plusieurs limites.

D'abord certaines lésions (cinq lésions bénignes), étaient supérieures en taille à la boîte d'élasticité (30 mm) ce qui rendait impossible la mesure de la taille élastographique. Pour ces mêmes lésions nous avons décidé de faire plusieurs centrages de la boîte d'élasticité sur différentes parties de la lésion pour réussir à tracer des régions d'intérêt sur la cartographie SWE dans nos trois zones d'intérêt (dans la lésion, en péri lésionnel et dans la graisse normale). Cette méthode a pu induire un biais dans le choix des zones les plus dures.

Ensuite certaines lésions (5/38 lésions malignes et 1/45 lésions bénignes) étaient trop atténuantes et stoppaient la pénétration des ultrasons. Le système n'était alors pas en mesure de fournir une cartographie couleur SWE dans la lésion, et par conséquent, il n'était pas possible de mesurer les paramètres élastographiques quantitatifs en son au sein. Néanmoins, dans tous ces cas de figure, nous avons pu obtenir une cartographie SWE et des paramètres quantitatifs satisfaisants dans le tissu péri lésionnel. Ces données intra lésionnelles manquantes pourraient expliquer le fait que les aires sous les courbes ROC de $E_{\text{lésion}}$ et $Q_{\text{lésion}}$ étaient inférieures à celles obtenues en péri lésionnel.

Enfin, nous avons choisi d'étudier les performances diagnostiques de l'élastographie SWE seule et non pas sa valeur ajoutée aux critères BI-RADS échographiques.

CONCLUSION

Dans cette étude nous avons montré que les lésions mammaires malignes avaient des paramètres qualitatif et quantitatifs significativement différents des lésions bénignes en élastographie SWE, et que les paramètres quantitatifs les plus performants concernaient le tissu péri lésionnel.

D'autre part, nous avons montré que la taille élastographique était plus proche de la taille histologique que la taille mesurée en échographie 2D.

RÉFÉRENCES

1. Borella L, Paraponaris A. Reconstitution macro-économique des dépenses, suivi micro-économique des coûts du cancer du sein. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002;50(6):581-92.
2. HAS. La participation au dépistage du cancer du sein chez les femmes de 50 à 74 ans en France : Situation actuelle et perspectives d'évolution recommandations en santé publique 2011.
3. Baker JA, Kornguth PJ, Floyd CE, Jr. Breast imaging reporting and data system standardized mammography lexicon: observer variability in lesion description. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(4):773-8.
4. Ciccone G, Vineis P, Frigerio A, Segnan N. Inter-observer and intra-observer variability of mammogram interpretation: a field study. *Eur J Cancer* 1992;28A(6-7):1054-8.
5. Vineis P, Sinistrero G, Temporelli A, Azzoni L, Bigo A, Burke P, et al. Inter-observer variability in the interpretation of mammograms. *Tumori* 1988;74(3):275-9.
6. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas). Reston VACoR.
7. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Velez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299(18):2151-63.
8. Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, DeKoekkoek-Doll P, Dunser M. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21(4):325-336.
9. Leong LC, Sim LS, Lee YS, Ng FC, Wan CM, Fook-Chong SM, et al. Prospective study to compare the diagnostic performance of breast elastography versus conventional breast ultrasound. *Clin Radiol* 2010;65(11):887-94.
10. Berg WA, Cosgrove DO, Dore CJ, Schafer FK, Svensson WE, Hooley RJ, et al. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology* 2012;262(2):435-49.
11. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225(1):165-75.
12. Tardivon A EKC, Thibault F, Wyler A, Barreau B, Neuenschwander S. elastography of the breast: a prospective study of 122 lesions. *J Radiol* 2007;88:657-62.
13. Skaane P, Engedal K, Skjennald A. Interobserver variation in the interpretation of breast imaging. Comparison of mammography, ultrasonography, and both

- combined in the interpretation of palpable noncalcified breast masses. *Acta Radiol* 1997;38(4 Pt 1):497-502.
14. Baker JA, Kornguth PJ, Soo MS, Walsh R, Mengoni P. Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion description and assessment. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172(6):1621-5.
 15. Baker JA, Soo MS. Breast US: assessment of technical quality and image interpretation. *Radiology* 2002;223(1):229-38.
 16. Hall TJ, Sommer AM, Hesley GK, Sisney GA, Svensson WE, Fine JP, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. *Radiology* 2007;245(2):401-10.
 17. Itoh A UE, Tohno e, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura. T. Breast disease:clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006;239:341-50.
 18. Scaperrotta G, Ferranti C, Costa C, Mariani L, Marchesini M, Suman L, et al. Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. *Eur Radiol* 2008;18 (11):2381-9
 19. Balleyguier C, Ciolovan L, Ammari S, Canale S, Sethom S, Al Rouhbane R, et al. Breast elastography: the technical process and its applications. *Diagn Interv Imaging* 2013;94(5):503-13.
 20. Sadigh G, Carlos RC, Neal CH, Dwamena BA. Ultrasonographic differentiation of malignant from benign breast lesions: a meta-analytic comparison of elasticity and BIRADS scoring. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(1):23-35.
 21. Zhi H, Ou B, Luo BM, Feng X, Wen YL, Yang HY. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *J Ultrasound Med* 2007;26(6):807-15.
 22. Chamming's F, Dang-Tran K, Fournier L, Lefrere-Belda MA, Genisson JL, Tanter M, et al. Elastographie shear wave en sénologie : sémiologie et intérêt pour le radiologue. *JFR* 2011.
 23. Balleyguier C, Canale S, Ben Hassen W, Vielh P, Bayou EH, Mathieu MC, et al. Breast elasticity: principles, technique, results: an update and overview of commercially available software. *Eur J Radiol* 2013;82(3):427-34.
 24. Houelleu Demay ML, Monghal C, Bertrand P, Vilde A, Brunereau L. An assessment of the performance of elastography for the investigation of BI-RADS 4 and BI-RADS 5 breast lesions: correlations with pathological anatomy findings. *Diagn Interv Imaging* 2012;93(10):757-66.
 25. Balu-Maestro C, Chapellier C, Ettore F, Juhan V, Athanasiou A, Tardivon A, et al. Shear wave elastography for breast lesion. *Imagerie de la Femme* 2011; 21:105-110.
 26. Kumm TR SM. Elastography for the characterization of breast lesions: initial clinical experience. *Cancer Control*. 2010;17(3):156-61.
 27. Fischer T, Sack I, Thomas A. Characterization of focal breast lesions by means of elastography. *Rof* 2013;185(9):816-23.

28. Cosgrove DO, Berg WA, Dore CJ, Skyba DM, Henry JP, Gay J, et al. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *Eur Radiol* 2012;22(5):1023-32.
29. Wojcinski S, Brandhorst K, Sadigh G, Hillemanns P, Degenhardt F. Acoustic radiation force impulse imaging with Virtual Touch tissue quantification: mean shear wave velocity of malignant and benign breast masses. *Int J Womens Health* 2013;5:619-27.
30. Li G, Li DW, Fang YX, Song YJ, Deng ZJ, Gao J, et al. Performance of shear wave elastography for differentiation of benign and malignant solid breast masses. *PLoS One* 2013;8(10):e76322.
31. Tozaki M, Isobe S, Sakamoto M. Combination of elastography and tissue quantification using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology for differential diagnosis of breast masses. *Jpn J Radiol* 2012;30(8):659-70.
32. Tozaki M, Isobe S, Fukuma E. Preliminary study of ultrasonographic tissue quantification of the breast using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology. *Eur J Radiol* 2011;80(2):e182-7.
33. Cornu J, Tillaux M, Marie B, Brenac F, Bouté V, Notari AC, et al. L'élastographie par onde de cisaillement dans la prise en charge diagnostique des lésions mammaires - Caen JFR Poster électronique 2011.
34. Gweon HM, Youk JH, Son EJ, Kim JA. Visually assessed colour overlay features in shear-wave elastography for breast masses: quantification and diagnostic performance. *Eur Radiol* 2013;23(3):658-63.
35. Evans A, Whelehan P, Thomson K, McLean D, Brauer K, Purdie C, et al. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R104.
36. Evans A, Whelehan P, Thomson K, McLean D, Brauer K, Purdie C, et al. Invasive breast cancer: relationship between shear-wave elastographic findings and histologic prognostic factors. *Radiology* 2012;263(3):673-7.
37. Bochet L, Lehuede C, Dauvillier S, Wang YY, Dirat B, Laurent V, et al. Adipocyte-derived fibroblasts promote tumor progression and contribute to the desmoplastic reaction in breast cancer. *Cancer Res* 2013;73(18):5657-68.
38. Fordyce CA, Patten KT, Fessenden TB, Defilippis R, Hwang ES, Zhao J, et al. Cell-extrinsic consequences of epithelial stress: activation of protumorigenic tissue phenotypes. *Breast Cancer Res* 2012;14(6):R155.
39. Chamming's F, Latorre-Ossa H, Le Frere-Belda MA, Fitoussi V, Quibel T, Assayag F, et al. Shear wave elastography of tumour growth in a human breast cancer model with pathological correlation. *Eur Radiol* 2013;23(8):2079-86.
40. Chang JM, Moon WK, Cho N, Yi A, Koo HR, Han W, et al. Clinical application of shear wave elastography (SWE) in the diagnosis of benign and malignant breast diseases. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129(1):89-97.
41. Chang JM MW, Cho N, Kim SJ. Breast mass evaluation: factors influencing the quality of US elastography. *Radiology* 2011;259(1):59-64.
42. A. Tardivon AA, C. El Khoury, F. Thibault, C. Hardit. Elasto-echographie du sein. *Journal de Radiologie* 2006;87(10):1421.

43. A. Tardivon AA, C. El Khoury, F. Thibault, C. Hardit. Elastography: techniques and results in breast pathology. *Journal de radiologie* 2008;89(10):Pages 1386-1387.
44. van Esser S, Veldhuis WB, van Hillegersberg R, van Diest PJ, Stapper G, ElOuamari M, et al. Accuracy of contrast-enhanced breast ultrasound for pre-operative tumor size assessment in patients diagnosed with invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Imaging* 2007;7:63-8.
45. Finlayson CA, MacDermott TA. Ultrasound can estimate the pathologic size of infiltrating ductal carcinoma. *Arch Surg* 2000;135(2):158-9.
46. Allen SA, Cunliffe WJ, Gray J, Liston JE, Lunt LG, Webb LA, et al. Pre-operative estimation of primary breast cancer size: a comparison of clinical assessment, mammography and ultrasound. *Breast* 2001;10(4):299-305.
47. Heusinger K, Lohberg C, Lux MP, Papadopoulos T, Imhoff K, Schulz-Wendtland R, et al. Assessment of breast cancer tumor size depends on method, histopathology and tumor size itself*. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(1):17-23.
48. Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. *Am J Roentgenol* 2005;184:1260-5.

ANNEXE : ARTICLE SOUMIS (*ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY*)

Shear Wave Elastography (SWE): a new quantitative tool to characterize breast lesions

Alice Feldmann MD (1), Carole Langlois MSc (2), Marion Dewailly MD (1), Elise Fréart Martinez MD (1), Loic Boulanger MD PhD (3), Olivier Kerdraon MD PhD (4), Nathalie Faye MD PhD (1)

(1) Women medical imaging department, Jeanne de Flandre hospital CHRU Lille, Lille Nord University , Lille France

(2) Biostatistics department, EA2694, UDSL, Lille Nord University, Lille France

(3) Gynecology Department, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU Lille, Lille Nord University, Lille France

(4) Pathology department, Huriez hospital CHRU Lille, Lille Nord University, Lille France.

Corresponding author: Alice Feldmann

Email address: feldmannalic@gmail.com

Institution address: Women medical imaging department

Jeanne de Flandre hospital CHRU Lille, Avenue Eugène Avinée 59037 Lille France

Telephone number: (33) 3-20-44-46-47 Fax number: (33) 3-20-44-46-70

Keywords

Elasticity imaging Techniques– Breast – ultrasonography – Biopsy – diagnosis

Abstract

Qualitative and quantitative ShearWave Elastography (SWE) criteria were correlated with histological results.

This prospective study included 83 lesions which underwent biopsy. Qualitative features (homogeneous or heterogeneous appearance on the SWE map) and quantitative features (B-mode, SWE and histological sizes; maximal stiffness value inside the lesion or E_{lesion} , maximal stiffness value in the perilesion or $E_{\text{perilesion}}$, and the ratio values in the lesion or R_{lesion} and in the perilesion or $R_{\text{perilesion}}$) were measured.

Malignant lesions appeared significantly more heterogeneous on SWE than benign lesions ($p < 0.001$). For malignant lesions, B-mode size (13.5 mm [10.0; 21.0]) was significantly inferior to histological size (17.0 mm [11.0; 23.0]) ($p < 0.001$). There was no difference between SWE and histological sizes. Malignant lesions had significantly higher stiffness and ratio values (E_{lesion} : 75.40 kPa [40.40; 127.80], R_{lesion} : 4.34 [2.90; 6.47], $E_{\text{perilesion}}$: 152.25 kPa [87.50; 204.70] and $R_{\text{perilesion}}$: 8.88 [4.66; 12.78]) than benign lesions (E_{lesion} : 29.35 kPa [17.60; 60.00] ($p < 0.001$), R_{lesion} : 2.07 [1.64; 4.03] ($p = 0.001$), $E_{\text{perilesion}}$: 38.70 kPa [18.40; 80.90] ($p < 0.001$) and $R_{\text{perilesion}}$: 3.09 [1.80; 4.54]) ($p < 0.001$). Optimal cut off values for $E_{\text{perilesion}}$ and $R_{\text{perilesion}}$ were 83.25 kPa and 4.32.

Qualitative and quantitative features using SWE showed significant differences between benign and malignant breast lesions.

Introduction

Combining mammography and 2D ultrasonography (B-mode) improves the screening accuracy to detect breast lesions compared to mammography alone (1). The Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) defined a standardized classification for B-mode ultrasonography used worldwide. This classification is based on morphological characteristics of breast lesions and lead to a standardized guidance. B-mode has a good sensitivity (more than 90 %) but variable specificity most often lower than sensitivity (2) depending of the different studies from 31 % to 96.8 % (3-7). US elastography is an emerging tool which could improve B-mode specificity (4-6,8 ,9) .

US elastography measures the hardness of a tissue. There are two kinds of methods: static elastography and ShearWave elastography (SWE). Both need the application of a disturbance to evaluate the hardness of the tissue. Static elastography needs multiple freehand compressions to provide a stiffness map (10-12). This technic depends on surrounding organ's compressibility and operator's skills to correctly apply the compression. This is a semi quantitative method with interobserver variability. On the other way, SWE uses a focused US beam to induce mechanical vibrations and create shear waves (transversal waves) radiating around the lesion. The waves' speed can be measured, and is linked to the lesion elasticity according to the formula $E=3\rho C^2$ with E = elasticity, ρ = density and C = waves' speed (2) . This new technic is quantitative and more reproducible (13). Several studies have already been published in the literature about the addition of SWE with US to better characterize breast masses (4, 5, 8, 9, 12, 14).

The purpose of this study was to assess qualitative and quantitative SWE criteria, to differentiate malignant and benign breast lesions using histology as the standard of reference.

Materials and methods

This study was approved by the gynecological ethics committee, patients were duly informed, and we received consent from each patient.

Study population

This study included 83 lesions in 82 women (51 years [43; 63]) who were prospectively included between November 2011 and August. All of them underwent percutaneous biopsy. All these lesions had B-mode characteristics or clinical behavior which imposed to perform a percutaneous biopsy. SWE characteristics' were not taken into account in the decision to perform the biopsy.

Inclusion criteria in this study were:

- breast lesions which needed percutaneous biopsy, considering B-mode characteristics
- B-mode and Shear Wave Elastography (SWE) acquisitions performed before the biopsy.

Breast lesions not visible with ultrasonography were excluded.

Ultrasonography (US) examination

Conventional B-mode and SWE acquisitions were obtained using the Aixplorer® system (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) with the 15-4 Mhz SuperLinear ultrasound probe.

SWE acquisitions were performed the same day of the biopsy.

Elastography boxes were obtained with SWE mode and the lesions were positioned in the center of the box to generate color maps which were recorded the same day.

Image analysis

Qualitative and quantitative features were retrospectively assessed by one radiologist (XX, 2 years of experience) on B-mode and SWE imaging. Regions of interest (ROI) were manually drawn on the stiffness color map in three different areas: inside the lesion, in the perilesion area and in the normal outer fatty area.

The following features were analysed for each patient:

1. Qualitative parameter

Homogeneous or heterogeneous appearance on SWE stiffness map (Fig. 1).

2. Quantitative parameters

- B-mode size corresponding to the largest diameter of the breast lesion on B-mode acquisition;

SWE size corresponding to the largest diameter of the breast lesion on SWE acquisition (Fig. 2);

- Maximum stiffness values inside the lesion or E_{lesion} (kPa) (Fig. 3);

- Maximum stiffness values in the perilesion area or $E_{\text{perilesion}}$ (kPa) (Fig. 4);
- Maximum stiffness values in outer fatty area or E_{fat} (kPa) (Fig. 3 and 4);
- Lesion ratio or R_{lesion} according to the formula $R_{\text{lesion}} = E_{\text{lesion}} / E_{\text{fat}}$;
- Perilesion ratio or $R_{\text{perilesion}}$ according to the formula $R_{\text{perilesion}} = E_{\text{perilesion}} / E_{\text{fat}}$.

Histological analysis

All lesions included in this study underwent percutaneous biopsy with histological analysis. The pathologist was blinded for the SWE results. The lesions were divided in two groups: malignant or benign lesions using histology as a gold standard.

29 malignant lesions underwent also surgical excision and histological size corresponding to lesion's largest diameter was measured and compared to B-mode and SWE sizes.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as the median and interquartile range (IQR) and qualitative variables as frequencies and percentages.

To compare qualitative variables (homogeneous or heterogeneous appearance on SWE stiffness map) between malignant and benign lesions, the χ^2 test was used.

To compare SWE quantitative values (E_{lesion} , $E_{\text{perilesion}}$, E_{fat} , R_{lesion} and $R_{\text{perilesion}}$) between malignant and benign lesions, the Mann-Whitney test was used.

The quantitative SWE parameters with statistically significant p value have been selected and the receiver operating characteristic curves (ROC) were generated to determine the optimal cut-off value to distinguish benign and malignant

lesions. The discriminant power was determined by the area under the curve (AUC). The sensibility and specificity were calculated when $AUC > 0.8$.

To compare histological size and B-mode or SWE sizes the paired Wilcoxon test was used.

Statistical analyzes were done with SAS software version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC 25513, USA).

P values < 0.05 were considered as statistically significant

Results:

Study population (table 1)

A total of 83 lesions in 82 women were analyzed including 38 malignant and 45 benign lesions.

Among the malignant lesions, there were 24 invasive ductal carcinomas, 5 invasive lobular carcinomas, 3 micropapillary carcinomas, 2 carcinomas of mixed type, 2 ductal carcinomas in situ (1 grade 1, 1 grade 3), 1 tubular carcinoma, and 1 pulmonary metastasis.

Among the benign lesions, there were 14 fibroadenomas, 15 fibrocystic changes, 4 sclerosing adenosis, 3 usual ductal hyperplasias, 3 papillomas, 1 benign phyllodes tumor, 5 miscellaneous (lipoma, non-specific inflammatory reaction, myofibroblastoma, atypical lobular hyperplasia, epidermoid cyst).

Qualitative parameter (table 2)

Among malignant lesions, 4/38 (10.5 %) were homogeneous and 34/38 (89.5 %) were heterogeneous.

Among benign lesions, 27/45 were homogeneous (60.0 %) and 18/45 were heterogeneous (40.0 %). Malignant lesions were statistically more heterogeneous than benign lesions ($p < 0.001$).

Taking into account the heterogeneous feature on SWE stiffness map, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of this criteria alone were 65.4 %, 87.1 %, 89.5 % and 60.0 % respectively.

*Quantitative parameters (table 2)***B-mode size**

There was no significant difference for B-mode sizes between malignant (13.5 mm [10.0; 21.0]), and benign lesions (13.5 mm [10; 21]) ($p = 0.6505$).

SWE size

We obtained SWE sizes for all malignant lesions and for 40/45 benign lesions. Indeed the SWE box was too small to encompass the entire lesion in five benign lesions and we were not able to measure the SWE size.

For homogeneous lesions, SWE size was similar to B-mode size. There was no significant difference between SWE size for malignant (18.5 mm [14.0; 23.0]) and benign lesions (15.0 mm [11.0; 20.5]) ($p = 0.072$).

SWE sizes were significantly higher than B-mode sizes for malignant ($p < 0.001$) and benign lesions ($p = 0.001$).

Stiffness values /ratio values (table 2)

5/38 malignant lesions and 1/ 45 benign lesions were too extenuating and prevented the penetration of ultrasounds; in this case the system was not able to generate a stiffness color map and to measure stiffness values inside the lesion. Nevertheless in these particular cases it was possible to measure stiffness values in the perilesion area.

E_{lesion} values were significantly higher in malignant (75.40 kPa [40.40; 127.80]) than in benign lesions (29.35 kPa [17.60; 60.00]) ($p < 0.001$).

R_{lesion} values were significantly higher in malignant (4.34 [2.90; 6.47]) than in benign lesions (2.07 [1.64; 4.03]) ($p = 0.001$).

There was no significant difference between E_{fat} in case of malignant (18.20 kPa [11.30; 25.60]) or benign lesions (14.00 kPa [8.30; 20.50]) ($p = 0.115$).

$E_{\text{perilesion}}$ values were significantly higher in malignant (152.25 kPa [87.50; 204.70]) than in benign lesions 38.70 kPa [18.40; 80.90] ($p < 0.001$).

$R_{\text{perilesion}}$ values were significantly higher in malignant (8.88 [4.66; 12.78]) than in benign lesions (3.09 [1.80; 4.54]) ($p < 0.001$).

ROC curves

The AUC values were 0.732 \pm 0.058 with 95%CI (95 % confidence interval) [0.618; 0.846] for E_{lesion} , 0.718 \pm 0.059 95%CI [0.603; 0.833] for R_{lesion} , 0.846 \pm 0.042 95%CI [0.764; 0.928] for $E_{\text{perilesion}}$, and 0.862 \pm 0.040 95%CI [0.784; 0.940] for $R_{\text{perilesion}}$.

The optimal cut off value for $E_{\text{perilesion}}$ (Fig. 5) was 83.25 kPa with 78.9 % sensitivity and 75.6 % specificity respectively.

The optimal cut off value for $R_{\text{perilesion}}$ (Fig. 5) was 4.32 with 89.5 % sensitivity and 73.3 % specificity respectively.

False negative lesions

There were four false negative cases using SWE qualitative criteria (heterogeneous appearance), eight cases using $E_{\text{perilesion}}$ cut off value of 83.25 kPa and four cases using $R_{\text{perilesion}}$ cut off value of 4.32. All false negative lesions corresponded to invasive ductal carcinomas.

False positive lesions

Using qualitative criteria, there were 18 false positive cases (5 fibroadenomas, 2 sclerosing adenosis, 4 fibrocystic changes, 2 usual ductal hyperplasias, 1 nonspecific inflammatory reaction, 1 atypical lobular hyperplasia, 1 myofibroblastoma, 1 papilloma, 1 epidermoid cyst).

Using $E_{\text{perilesion}}$ cut off value of 83.25 kPa, there were 11 false positive cases (2 fibroadenomas, 1 usual ductal hyperplasias, 2 fibrocystic changes, 1 atypical lobular hyperplasia, 1 myofibroblastoma, 2 sclerosing adenosis, 1 papilloma, 1 nonspecific inflammatory reaction).

Using $R_{\text{perilesion}}$ cut off value of 4.32, there were 12 false positive cases (3 fibroadenomas, 2 papillomas, 2 usual ductal hyperplasias, 1 atypical lobular hyperplasia, 1 myofibroblastoma, 1 sclerosing adenosis, 1 fibrocystic change, 1 nonspecific inflammatory reaction).

Histological size (Fig. 6)

29/38 malignant lesions were surgically removed leading to obtain histological sizes measurement.

B-mode size was significantly lower (13.5 mm [10.0; 21.0]) than histological size (17.0 mm [11.0; 23.0]) ($p < 0.001$).

There was no significant difference between SWE size (18.5 mm [14.0; 23.0]) and histological size ($p = 0.698$).

Discussion

In this study, we assessed qualitative and quantitative features using SWE alone to better differentiate benign and malignant breast lesions. We showed that malignant lesions were more heterogeneous on SWE stiffness maps and that stiffness and ratio values were significantly higher in malignant ($E_{\text{lesion}} = 75.40$ kPa [40.40; 127.80], $R_{\text{lesion}} = 4.34$ [2.90; 6.47], $E_{\text{perilesion}} = 152.25$ kPa [87.50; 204.70] and $R_{\text{perilesion}} = 8.88$ [4.66; 12.78]) than in benign lesions ($E_{\text{lesion}} = 29.35$ kPa [17.60; 60.00], $R_{\text{lesion}} = 2.07$ [1.64; 4.03], $E_{\text{perilesion}} = 38.70$ kPa [18.40; 80.90] and $R_{\text{perilesion}} = 3.09$ [1.80; 4.54]). We studied the tissue localized immediately around the lesion, and were able to determine cut off values for $E_{\text{perilesion}}$ and $R_{\text{perilesion}}$ features.

Malignant lesions appeared more heterogeneous on the SWE stiffness maps and this qualitative feature had 65.4 % sensitivity, 87.1 % specificity, 89.5 % positive predictive value and 60.0 % negative predictive value respectively. Our findings are correlated with other studies in the literature using SWE (6, 15). For Gweon et al. lesions with heterogeneous appearance inside the mass and the surrounding tissue were very likely to be malignant (15). In the BE1 study (6), adding the heterogeneous

feature on SWE to morphologic analysis in B-mode for lesions classified as BIRADS 3 and 4a improved the ultrasonography specificity from 71.4 % to 78.5 %.

In our study we differentiated quantitative stiffness features measured inside the lesion (E_{lesion} and R_{lesion}) and in the tissue surrounding the lesion ($E_{\text{perilesion}}$ and $Q_{\text{perilesion}}$). All of them were significantly higher in malignant lesions but the best performance obtained with the ROC curves was observed for perilesion values (AUC= 0.846 for $E_{\text{perilesion}}$ and 0.862 for $R_{\text{perilesion}}$). In the literature, the authors did not usually separate these two different components. For example in the BE1 study (6), the ROI was drawn in the hardest portion of the lesion on SWE stiffness map, without distinguishing the lesion or the surrounding tissue; they also observed that stiffness values were significantly higher in malignant (179 kPa) than in benign lesions (41 kPa) ($p < 0.001$). Evans et al. also positioned the ROI in the hardest portion of the lesion on the stiffness map and they showed that this area corresponded usually to the peritumoral tissue rather than the lesion itself (16, 17). This could explain that we observed the best performance for the perilesion quantitative parameters.

With the cut off value of 83.25 kPa for $E_{\text{perilesion}}$ the sensitivity and specificity of SWE were 78.9 % and 75.6 % respectively. This specificity is higher than B-mode's specificity found in most studies ranged between 31 and 61.1 % (3-6). Chang et al. (18) obtained also a similar cut off value of 80.17 kPa without distinguishing the lesion and the perilesion areas but its sensitivity (88.8 %) and specificity (84.9 %) were higher.

With the cut off value of 4.32 for $R_{\text{perilesion}}$ the sensitivity and specificity of SWE were 89.5 % and 73.3 % respectively. With this index SWE had a better sensitivity and also a specificity superior to B-mode alone.

Even though significant differences were obtained with SWE between benign and malignant breast lesions, an overlap was also observed. For example if we applied the cut off value of 4.32 for $R_{\text{perilesion}}$, four malignant lesions had a benign elastography appearance. All of them were invasive ductal carcinomas and in previous studies Tardivon et al. showed that false negative cases with SWE imaging concerned usually in situ or invasive carcinomas without desmoplastic reaction (5). Other data in the literature showed that invasive ductal or lobular carcinomas, mucinous carcinoma or intra ductal carcinomas could also appear as false negative cases in SWE imaging (5, 11) without specific histological characteristics (12).

SWE imaging could also be useful in malignant lesions as an added information about lesion's prognosis. Indeed Evans et al showed that cancers with aggressive histologic features had stiffness values higher than cancers with more indolent pathologic features (17).

SWE size for malignant lesions was bigger than B-mode size, which is also described in the BE1 study (6) but we found also that this size was better correlated to histological size than B-mode size. Even if it's known that B-mode size is usually inferior to histological size (19-22), in our knowledge the correlation between SWE and histological sizes has not yet been published.

Our study had some limitations. First some lesions were bigger than the elastography box and we were not able to measure the SWE size; in these cases we had also to choose the portion of the mass to obtain lesion and perilesion areas but it concerned only five benign lesions.

Secondly some lesions (5/38 malignant lesions and 1/45 benign lesions) were too extenuating and stopped the penetration of ultrasounds; in this case the system failed to generate stiffness maps and stiffness values inside the lesion. This could

explain that the area under the curves were inferior to 0.8 for stiffness values inside the lesion (E_{lesion} and R_{lesion}).

Finally, we chose to study the diagnostic performance of SWE alone and not to add SWE and BIRADS B-mode classification.

In conclusion qualitative and quantitative parameters using SWE showed significant differences between benign and malignant breast lesions. Even if further studies are needed it seems a promising tool which could improve B-mode performance.

References:

1. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Velez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008 May 14;299(18):2151-63.
2. Balu-Maestro C, Chapellier C, Ettore F, Juhan V, Athanasiou A, Tardivon A, et al. Shear wave elastography for breast lesion. *Imagerie de la Femme* 2011; 21:105-10.
3. Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, DeKoekoek-Doll P, Dunser M. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000 Aug;21(4):325-36.
4. Leong LC, Sim LS, Lee YS, Ng FC, Wan CM, Fook-Chong SM, et al. Prospective study to compare the diagnostic performance of breast elastography versus conventional breast ultrasound. *Clin Radiol* 2010;65(11):887-94.
5. Tardivon A, El Khoury C, Thibault F, Wyler A, Barreau B, Neuenschwander S. [Elastography of the breast: a prospective study of 122 lesions]. *J Radiol*. 2007 May;88(5 Pt 1):657-62.
6. Berg WA, Cosgrove DO, Dore CJ, Schafer FK, Svensson WE, Hooley RJ, et al. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology*. 2012 feb;262(2):435-49.
7. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):165-75.
8. Zhi H, Ou B, Luo BM, Feng X, Wen YL, Yang HY. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *J Ultrasound Med*. 2007 Jun;26(6):807-15.
9. Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM, Hesley GK, Sisney GA, Svensson WE, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. *Radiology*. 2007;245(2):401 - 10.
10. Balleyguier C, Canale S, Ben Hassen W, Vielh P, Bayou EH, Mathieu MC, et al. Breast elasticity: principles, technique, results: an update and overview of commercially available software. *Eur J Radiol*. 2013 Mar;82(3):427-34.
11. Houelleu Demay ML, Monghal C, Bertrand P, Vilde A, Brunereau L. An assessment of the performance of elastography for the investigation of BI-RADS 4 and BI-RADS 5 breast lesions: correlations with pathological anatomy findings. *Diagn Interv Imaging*. 2012 octobre 2012;93(10):757-66.
12. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006;239(2):341-50.
13. Cosgrove DO, Berg WA, Dore CJ, Skyba DM, Henry JP, Gay J, et al. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *Eur Radiol*. 2012 May;22(5):1023-32.

14. Scaperrotta G, Ferranti C, Costa C, Mariani L, Marchesini M, Suman L, et al. Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. *Eur Radiol.* 2008;18(11):2381-9.
15. Gweon HM, Youk JH, Son EJ, Kim JA. Visually assessed colour overlay features in shear-wave elastography for breast masses: quantification and diagnostic performance. *Eur Radiol.* 2013 mars;23(3):658-63.
16. Evans A, Whelehan P, Thomson K, McLean D, Brauer K, Purdie C, et al. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R104.
17. Evans A, Whelehan P, Thomson K, McLean D, Brauer K, Purdie C, et al. Invasive breast cancer: relationship between shear-wave elastographic findings and histologic prognostic factors. *Radiology.* 2012 Jun;263(3):673-7.
18. Chang JM, Moon WK, Cho N, Yi A, Koo HR, Han W, et al. Clinical application of shear wave elastography (SWE) in the diagnosis of benign and malignant breast diseases. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(1):89-97.
19. van Esser S, Veldhuis WB, van Hillegersberg R, van Diest PJ, Stapper G, ElOuamari M, et al. Accuracy of contrast-enhanced breast ultrasound for pre-operative tumor size assessment in patients diagnosed with invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Imaging.* 2007 may;7:63-8.
20. Finlayson CA, MacDermott TA. Ultrasound can estimate the pathologic size of infiltrating ductal carcinoma. *Arch Surg.* 2000 Feb;135(2):158-9.
21. Allen SA, Cunliffe WJ, Gray J, Liston JE, Lunt LG, Webb LA, et al. Pre-operative estimation of primary breast cancer size: a comparison of clinical assessment, mammography and ultrasound. *Breast* 2001 Aug;10(4):299-305.
22. Heusinger K, Lohberg C, Lux MP, Papadopoulos T, Imhoff K, Schulz-Wendtland R, et al. Assessment of breast cancer tumor size depends on method, histopathology and tumor size itself*. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Nov;94(1):17-23.

Tables :

Benign lesions	N=45 (%)	Malignant lesions	N=38 (%)
Fibroadenomas	14 (31 %)	Invasive ductal carcinoma	24 (63 %)
Fibrocystic changes	15 (33 %)	Invasive lobular carcinoma	5 (13 %)
Sclerosing adenosis	4 (9 %)	Micropapillary carcinoma	3 (8 %)
Usual ductal hyperplasia	3 (7 %)	Carcinoma of mixed type	2 (5 %)
Papilloma	3 (7 %)	Ductal carcinoma in situ	2 (5 %)
Phyllodes tumor	1 (2 %)	Tubular carcinoma	1 (3 %)
Miscellaneous	5 (11 %)	Pulmonary metastasis	1 (3 %)

Table 1: Histological results

83 lesions were included in our study and underwent a percutaneous biopsy. Histological results used as a gold standard are described for benign and malignant lesions.

N= number of lesions

		<i>Benign lesions</i> N=45	<i>Malignant lesions</i> N=38	<i>p</i>
Qualitative criteria		N (%)	N (%)	
<i>Appearance on SWE map</i>	Homogeneous	27 (60.0 %)	4 (10.5 %)	<0.001*
	Heterogeneous	18 (40.0 %)	34 (89.5 %)	
Quantitative criteria		Median [q1;q3]	Median [q1;q3]	
<i>Size (mm)</i>	B-mode	13.5 [10.0; 21.0]	13.5 [10.0; 21.0]	0.651
	SWE	15.0 [11.0; 20.5]	18.5 [14.0; 23.0]	0.072
	Histology		17.0 [11.0; 23.0]	
<i>stiffness values E (kPa)</i>	E_{lesion}	29.35 [17.60; 60.00]	75.40 [40.40; 127.80]	<0,.001*
<i>Ratio values R</i>	E_{fat}	14.00 [8.30; 20.50]	18.20 [11.30; 25.60]	0.115
	$R_{\text{lesion}}=E_{\text{lesion}}/E_{\text{fat}}$	2.07 [1.64;4.03]	4.34 [2.90; 6.47]	0.001*
	$E_{\text{perilesion}}$	38.70 [18.40;80.90]	152.25 [87.50; 204.70]	<0.001*
	$R_{\text{perilesion}}=E_{\text{perilesion}}/E_{\text{fat}}$	3.09 [1.80; 4.54]	8.88 [4.66; 12.78]	<0.001*

Table 2: Qualitative and quantitative criteria on SWE in benign and malignant lesions.

SWE= shear wave elastography

Qualitative (homogeneous or heterogeneous appearance on SWE map) and quantitative (sizes, stiffness values and ratio values) SWE features were measured.

E_{lesion} corresponded to the maximum stiffness value inside the lesion, $E_{\text{perilesion}}$ to the maximum stiffness value in the tissue surrounding the lesion and E_{fat} to the maximum stiffness value in the outer fatty area.

R_{lesion} corresponded to the ratio between E_{lesion} and E_{fat} .

$R_{\text{perilesion}}$ corresponded to the ratio between $E_{\text{perilesion}}$ and E_{fat} .

Quantitative values are expressed as median and interquartile range [q1; q3].

Statistically significant differences ($p < 0.05$) between malignant and benign lesions are expressed with an asterisk (*).

Figure Captions:

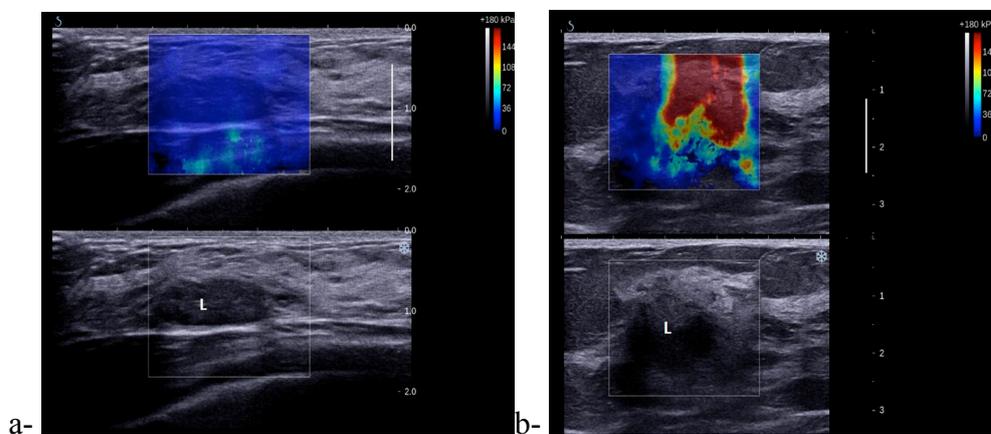


Fig. 1: SWE stiffness map in breast lesions

This figure illustrates two examples of breast lesions obtained in B-mode (inferior part of the image) and SWE (shear wave elastography) (superior part of the image) imaging.

The breast lesion (L) was positioned in the center of the elastography box (white square).

The stiffness map generated with SWE usually appeared homogeneous in benign lesion (1a: sclerosing adenosis) and heterogeneous in malignant lesions (1b: invasive ductal carcinoma).

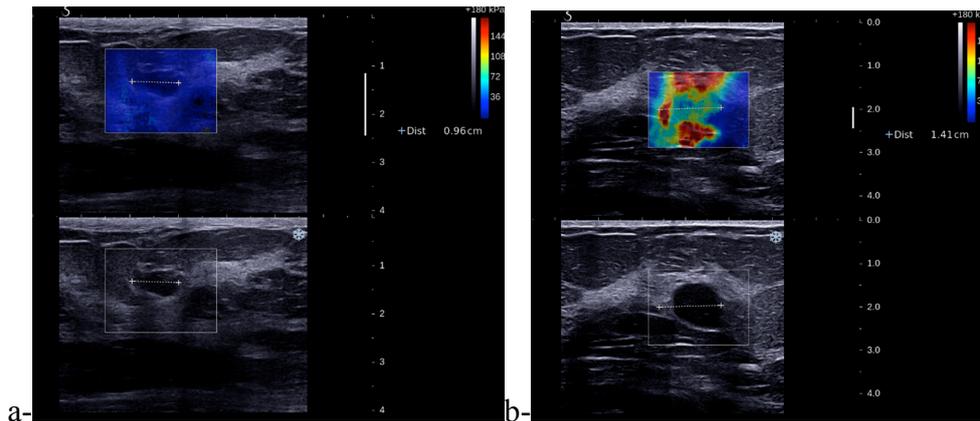


Fig. 2: SWE size

We measured the largest diameter in SWE (shear wave elastography) stiffness map.

For homogeneous lesion (2a: fibroadenoma), the SWE size (superior part of the image) was the same than the B-mode size (inferior part of the image).

For heterogeneous lesion (2b: invasive ductal carcinoma) the SWE size (superior part of the image) corresponded to the largest diameter on the stiffness map.

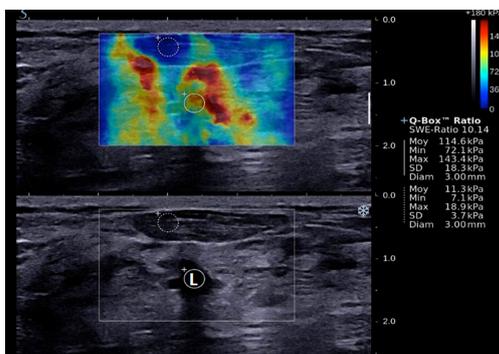


Fig. 3: E_{lesion} and Q_{lesion} assessment

A ROI (region of interest) was manually drawn inside the lesion (L) (plain white circle) and in the outer fatty area (dotted white circle) on the stiffness map.

We obtained E_{lesion} or maximum stiffness value inside the lesion and E_{fat} or maximum stiffness value in the outer fatty area.

We then automatically calculated R_{lesion} corresponding to the ratio $E_{\text{lesion}}/E_{\text{fat}}$.

Values of E_{lesion} , E_{fat} and R_{lesion} appeared on the right top of the image and was 143.4 kPa, 18.9 kPa and 10.14 respectively for this invasive lobular carcinoma.

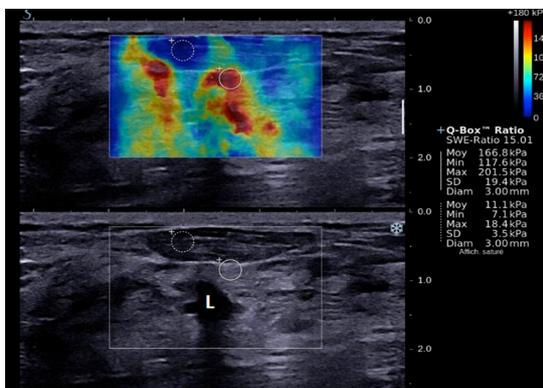


Fig. 4: $E_{\text{perilesion}}$ and $R_{\text{perilesion}}$ assessment

A ROI (region of interest) was manually drawn in the tissue surrounding the lesion (L) (plain white circle) and in the outer fatty area (dotted white circle) on the stiffness map.

We obtained $E_{\text{perilesion}}$ or maximum stiffness value in the tissue surrounding the lesion and E_{fat} or maximum stiffness value in the outer fatty area.

We then automatically calculated $R_{\text{perilesion}}$ corresponding to the ratio $E_{\text{perilesion}}/E_{\text{fat}}$.

Values of $E_{\text{perilesion}}$, E_{fat} and $R_{\text{perilesion}}$ appeared on the right top of the image and was 201.5 kPa, 18.4 kPa and 15.01 respectively for this invasive lobular carcinoma.

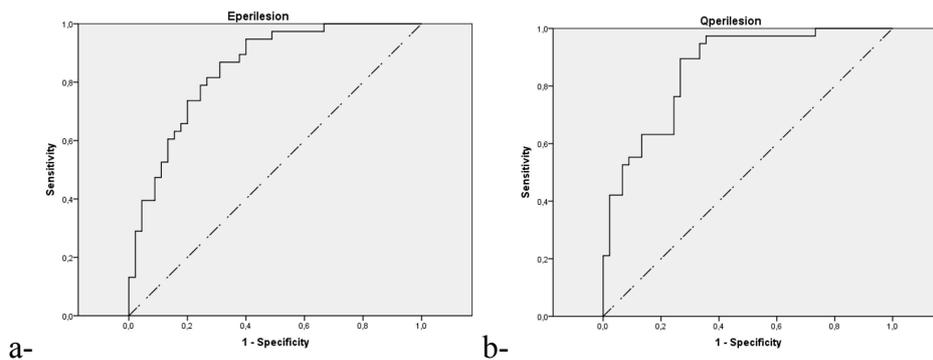


Fig. 5: ROC curves

ROC curves were generated for quantitative features obtained with SWE.

The AUC (area under the curve) was 0.846+/-0.042 for E_{perilesion} (5a) and 0.862+/-0.040 for R_{perilesion} (5b).

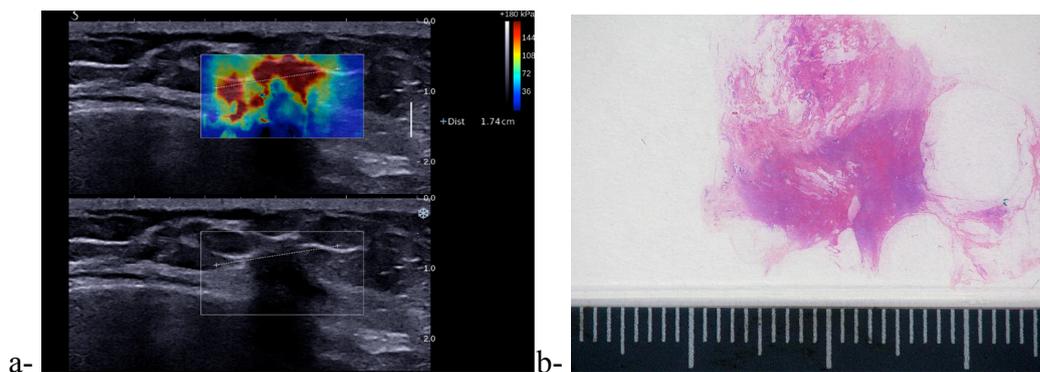


Fig. 6: Histological size

We compared SWE size and histological size for malignant lesions which underwent surgical removal.

For this invasive ductal carcinoma SWE size (6a) and histological size (6b) were both 17 mm.

AUTEUR : Nom : Feldmann

Prénom : Alice

Date de Soutenance : 28 mars 2014

Titre de la Thèse : Apport de l'élastographie par ondes de cisaillement (Shear Wave Elastography) dans la caractérisation des lésions mammaires

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Radiologie

DES + spécialité : Radiodiagnostic et imagerie médicale

Mots-clés : élastographie, cancer du sein, échographie

Résumé :

Apport de l'élastographie par ondes de cisaillement (Shear Wave Elastography) dans la caractérisation des lésions mammaires

Contexte : déterminer des paramètres qualitatifs et quantitatifs en élastographie ShearWave (SWE) pour distinguer les lésions mammaires bénignes et malignes.

Méthode : cette étude prospective incluait 83 lésions ayant bénéficié d'une analyse histologique. Les critères qualitatifs (aspect homogène ou hétérogène de la cartographie SWE) et quantitatifs (tailles échographique, élastographique SWE et histologique; dureté maximale au sein de la lésion ou $E_{\text{lésion}}$, dureté maximale dans le tissu péri lésionnel ou $E_{\text{pérlésion}}$, et les ratios au sein de la lésion ou $Q_{\text{lésion}}$, et dans le tissu péri lésionnel ou $Q_{\text{pérlésion}}$) étaient mesurés.

Résultats : les lésions malignes apparaissaient plus hétérogènes que les lésions bénignes sur la cartographie SWE, de façon significative ($p < 0.001$). Pour les lésions malignes, la taille échographique (13.5 mm [10.0; 21.0]) était significativement inférieure à la taille histologique (17.0 mm [11.0; 23.0]) ($p < 0.001$). Il n'y avait pas de différence significative entre la taille SWE et la taille histologique. Les lésions malignes avaient des valeurs d'élasticités et de ratio significativement supérieures ($E_{\text{lésion}}$: 75.40 kPa [40.40; 127.80], $Q_{\text{lésion}}$: 4.34 [2.90; 6.47], $E_{\text{pérlésion}}$: 152.25 kPa [87.50; 204.70] et $Q_{\text{pérlésion}}$: 8.88 [4.66; 12.78]) aux lésions bénignes ($E_{\text{lésion}}$: 29.35 kPa [17.60; 60.00] ($p < 0.001$), $Q_{\text{lésion}}$: 2.07 [1.64; 4.03] ($p = 0.001$), $E_{\text{pérlésion}}$: 38.70 kPa [18.40; 80.90] ($p < 0.001$) et $Q_{\text{pérlésion}}$: 3.09 [1.80; 4.54]) ($p < 0.001$). Les valeurs seuil optimales pour $E_{\text{pérlésion}}$ et $Q_{\text{pérlésion}}$ étaient 83.25 kPa et 4.32.

Conclusion : les critères SWE qualitatifs et quantitatifs montrent des différences significatives entre les lésions mammaires bénignes et malignes. Cet outil prometteur, facile d'utilisation mérite d'être plus amplement étudié afin de définir son intérêt par rapport à l'échographie seule.

Composition du Jury :

Président : Pr Collinet Pierre

Asseseurs : Pr De Bazelaire Cédric, Dr Fournier Laure, Dr Kerdraon Olivier