

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL DE GASTROENTEROLOGIE
ȘI HEPATOLOGIE**

BÂLDEA VICTOR-EMILIAN



TEZĂ DE DOCTORAT

**COMPARAREA DIFERITELOR TEHNICI DE
ELASTOGRAFIE HEPATICĂ PENTRU EVALUAREA
NON-INVAZIVĂ A FIBROZEI HEPATICE**

REZUMAT

Conducător Științific

Prof.Univ.Dr.Ioan Sporea

Timișoara

2022

INTRODUCERE

Fibroza hepatică face parte dintre modificările funcționale și structurale ce apar în majoritatea bolilor hepatice cronice ca rezultat al injuriilor tisulare repetate ce conduc la acumularea de proteine în exces la nivelul spațiului interstițial. Persistența injuriei hepatice în absența tratamentului poate să conducă la dezvoltarea cirozei hepatice și de complicații asociate bolii hepatice în hepatite virale și non-virale. Astfel, diagnosticul precoce și stadializarea corectă a fibrozei hepatice prezintă o importanță vitală pentru tratamentul corespunzător.

În mod tradițional, biopsia hepatică a reprezentat singura metodă disponibilă pentru stadializarea fibrozei hepatice și rămâne standardul de aur pentru diagnosticul și stadializarea fibrozei, cu precădere în boli hepatice complexe. Datorită complicațiilor asociate biopsiei hepatice, s-au realizat eforturi importante spre migrarea către metode non-invazive de evaluare a fibrozei hepatice.

În ultimii ani, arsenalul de metode non-invazive disponibile pentru evaluarea fibrozei hepatice a crescut în mod dramatic. Pe lângă markeri serici folosiți fie în mod singular sau sub formule matematice complexe, metodele imagistice elastografice au fost utilizate în mod extensiv pentru acest scop.

Elastografia Tranzitorie (ET) a fost prima metodă non-invazivă de elastografie hepatică prin ultrasunete dezvoltată pentru a oferi o estimare cantitativă a fibrozei hepatice la pacienți cu boli hepatice cronice prin măsurarea rigidității hepatice, iar utilitatea sa clinică a fost validată într-un număr mare de studii la nivel global. De atunci, cercetări extensive s-au realizat în vederea dezvoltării de alte metode elastografice bazate pe ultrasunete capabile să depășească limitările ET.

Această cercetare are ca și scop realizarea unei analize comparative în ceea ce privește fezabilitatea, acuratețea și performanța diagnostică în stadializarea fibrozei hepatice între diferite metode elastografice de tip shear-wave și de a identifica limitările fiecărei tehnici precum și de a stabili tehnica optimă pentru evaluarea rigidității hepatice (RH).

Am evaluat performanța ET în comparație cu Virtual Touch Quantification (VTQ) pentru evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice într-o cohortă de pacienți cu hepatită

cronică virală HBV sau HCV pentru a identifica avantajele și limitările fiecărei tehnici și pentru a face recomandări pentru utilizarea lor în practica clinică.

În al doilea rând, am evaluat performanța unei tehnici de tip 2D-SWE într-o cohortă de pacienți cu ficat gras non-alcoolic (NAFLD) folosind ET ca metodă de referință pentru a stabili valori cut-off spre a identifica fibroza avansată și ciroza.

În final, am realizat o analiză comparativă între diferite tehnici de tip shear-wave folosind ET ca standard de referință pentru a identifica metoda optimă pentru evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice și a face recomandări pentru folosirea lor în practica clinică. Pentru atingerea acestui scop, inițial am analizat o tehnica de tip pSWE în comparație cu o tehnica 2D-SWE în ceea ce privește fezabilitatea, încrederea și performanța diagnostică precum și stabilirea de valori cut-off ale rigidității hepatice în funcție de etiologie cu scopul de a discrimina între diferite stadii de fibroză hepatică. Ulterior, am realizat o analiză amănunțită între două metode 2D-SWE diferite pentru a identifica avantajele și limitările fiecărei metode în parte precum și a stabili valori cut-off ale rigidității hepatice pentru a fi folosite în practica clinică cu scopul de a discrimina diferite stadii ale fibrozei hepatice.

PARTEA GENERALĂ

EVALUAREA FIBROZEI HEPATICE

Diagnosticul și stadializarea fibrozei hepatice au devenit extrem de importante în practica clinică și pot fi atinse utilizând metode invazive și non-invazive. Metodele invazive constau în îndepărtarea unui fragment mic de țesut hepatic, pentru a putea fi examinat sub microscop pentru semne de injurie sau boală, în timp ce metodele non-invazive se bazează pe două aborduri distincte: un abord biologic bazat pe cuantificarea de biomarkeri în probe de sânge și un abord fizic bazat pe măsurarea RH. Stadializarea precisă a fibrozei hepatice și tratamentul corespunzător pot să conducă la regresia sau chiar să prevină progresia spre ciroză și potențialele complicații precum hipertensiunea portală sau carcinomul hepatocelular.

În mod tradițional, diagnosticul și severitatea fibrozei hepatice s-a realizat utilizând biopsia hepatică ce poate furniza informații valoroase despre etiologia bolii hepatice cronice la pacienți cu valori serice crescute neexplicate ale probelor funcționale hepatice. Cu toate că biopsia hepatică rămâne o unealtă importantă în arsenalul hepatologului este actualmente

utilizată rareori pentru evaluarea fibrozei hepatice la pacienți cu hepatită cronică virală HCV. Numeroase tehnici non-invazive sunt disponibile actualmente și au devenit o piesă importantă în managementul pacienților ca o alternativă sigură, mai accesibilă și mai puțin costisitoare față de biopsia hepatică pentru stratificarea pacienților în funcție de risc. Aceste metode includ **markeri biologici indirecti**, **markeri biologici direcți**, și **elastografia imagistică**. În era curentă, abordul optimal pentru evaluarea fibrozei hepatice constă în utilizarea unei combinații între markeri/teste serici/e non-invazivi cu ET. Unde ET nu este disponibilă, două teste/markeri serici/e ar trebui utilizați.

Conform ghidurilor practice ale European Federation of Societies in Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB), **metodele non-invazive bazate pe ultrasunete** pentru evaluarea severității bolilor hepatice se clasifică în două categorii:

- Tehnici elastografice de tip Înlocuire sau tehnici elastografice imagistice de tip strain:
 - o Tehnici cvasi-stastice: elastografia strain (ES) și strain rate imaging (SRI)
 - o Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging
- Tehnici elastografice de tip Shear-Wave: Elastografia Tranzitorie (ET), elastografia de tip point Shear Wave (pSWE), cunoscută ca și cuantificare ARFI, elastografie bi și tri-dimensională de tip Shear-Wave (2D-SWE and 3D-SWE)

TEHNICI ELASTOGRAFICE BAZATE PE ULTRASUNETE

Elastografia Tranzitorie (ET)

ET a reprezentat prima tehnică elastografică comercializată și a avut o validare și evaluare extensivă a punctelor forte și a slăbiciunilor în comparație cu alte metode. Principalul rol al ET constă în diagnosticul non-invaziv al fibrozei hepatice, având ca și scop reducerea necesității de a efectua biopsii hepatice pentru managementul clinic al bolilor hepatice cronice.

ET reprezintă o metodă de încredere pentru diagnosticul cirozei hepatice la pacienți cu boli hepatice cronice, cu o performanță mai ridicată în excluderea decât în includerea

cirozei hepatice (valoarea predictivă negativă (VPN 96%) și valoarea predictivă pozitivă (VPP 74%). ET are o performanță mai ridicată în detecția cu acuratețe a cirozei decât a fibrozei semnificative (valori AUC 0.80-0.99 pentru ciroză vs. 0.65-0.97 pentru fibroză semnificativă și clasificare corectă între 80 și 98% pentru ciroză, respectiv 57 și 90% pentru fibroză semnificativă). Câteva meta-analize au confirmat performanța diagnostică superioară a ET pentru ciroză față de fibroză, cu valori AUC de 0.84 și 0.94, respectiv. Diferite valori cut-off au fost propuse pentru diagnosticul de ciroză în funcție de etiologie variind între 9.7 kPa în HBV până la 22.7 kPa în boala hepatică alcoolică. Totuși, trebuie să luăm în considerare faptul că există o plajă largă de valori prag pentru definirea cirozei în aceste studii, parțial datorită faptului că analiza curbei ROC a fost utilizată pentru a defini aceste valori pentru a maximiza sensibilitatea și specificitatea și nu au fost încă aplicate într-o cohortă de validare. O altă explicație ar putea fi legată de diferența între prevalența cirozei în cadrul populațiilor studiate (între 8% și 54%) ce poate să conducă la bias de spectru. Bazat pe o meta-analiză, unii autori au propus o valoare cut-off de 13 kPa pentru diagnosticul de ciroză. Nu în ultimul rând, valoarea cut-off aleasă trebuie să ia în considerare și probabilitatea pre-test a cirozei în populația țintă, ce variază considerabil între populația generală și cea din centrele terțiare.

Elastografia de tip point shear-wave (pSWE)

Elastografia de tip point shear-wave (pSWE) este un tip de elastografie SWE în care stimularea țesutului se produce la o anumită adâncime de către un impuls ARFI generat de transducer, cunoscut ca și cuantificare ARFI.

pSWE, față de ET este fezabil la pacienți cu ascită. În plus, câteva studii publicate au demonstrat faptul că metodele pSWE, atât VTQ cât și ElastPQ au o fezabilitate mai ridicată comparativ cu ET, cu valori raportate de peste 92%.

Majoritatea studiilor ce au evaluat performanța metodelor pSWE, în mod particular VTQ au fost realizate pe pacienți cu boli hepatice cronice de etiologie mixtă, cu predominanța etiologiei virale. Studiile au demonstrat faptul că VTQ identifică ciroza cu o acuratețe mai bună (valori AUC: 0.81-0.99) față de fibroza semnificativă (valori AUC: 0.77-0.94). În plus, câteva meta-analize au confirmat performanța diagnostică mai bună a VTQ

pentru ciroză față de fibroză. Valorile cut-off sugerate în cele două meta-analize pentru diagnosticul de fibroză semnificativă au fost 1.34 m/s - 1.35 m/s iar pentru diagnosticul de ciroză au fost 1.80-1.87 m/s.

În ceea ce privește ElastPQ, puține date sunt disponibile la pacienți cu boli hepatice de etiologie mixtă. Într-un studiu ce a comparat ElastPQ cu ET, ce a fost folosit ca metodă de referință, valorile AUROC calculate pentru fibroză semnificativă ($F \geq 2$), severă ($F \geq 3$) și ciroză ($F = 4$) au fost 0.94, 0.97, și 0.97, respectiv. Într-un alt studiu unde biopsia hepatică a fost folosită ca metodă de referință, ElastPQ a avut o acuratețe diagnostică bună în indentificarea fiecărui stadiu de fibroză hepatică. Pentru diagnosticul de ciroză, ElastPQ a exercitat o performanță similară cu ET (AUC=0.834, și 0.879, respectiv).

Elastografia shear-wave bidimensională (2D-SWE)

2D-SWE este un tip de elastografie de tip SWE în care interogarea țesutului se realizează prin plasarea unei focalizări ARFI în mai multe localizări secvențiale generând petece de mici imagini SWS ce pot fi mozaicate pentru a crea o imagine 2D-SWE sub forma unei regiuni de interes (ROI), ce este afișată alb-negru sau color.

Cel mai important avantaj al 2D-SWE comparativ cu ET în caracterizarea bolilor hepatice difuze îl reprezintă posibilitatea de a realiza măsurători la pacienți cu ascită, cu toate că o imagine ecografică adecvată în modul B este necesară pentru a obține rezultate de încredere.

Câteva studii au arătat o acuratețe bună a 2D-SWE pentru predicția fibrozei semnificative și a cirozei la pacienți cu boli hepatice cronice de diferite etiologii. Într-un studiu realizat de Cassinotto et.al, ce a înrolat 349 de pacienți consecutivi cu boli hepatice cronice la care s-a realizat puncție biopsie hepatică, 2D-SWE (SSI), pSWE (VTQ), și ET au fost comparate. Valorile AUC a 2D-SWE.SSI pentru diagnosticul de fibroză ușoară, semnificativă, severă și ciroză au fost de 0.89, 0.88, 0.93, și 0.93, respectiv. Toate metodele s-au corelat semnificativ cu scorurile histologice de fibroză. 2D-SWE.SSI a exercitat o acuratețe mai ridicată comparativ cu ET pentru diagnosticul de fibroză severă ($F \geq 3$) ($p=0.0016$), și o acuratețe mai ridicată comparativ cu VTQ pentru diagnosticul de fibroză semnificativă ($F \geq 2$) ($p=0.0003$).

O meta-analiză publicată în 2018 ce a inclus 1134 pacienți cu boli hepatice cronice de etiologie mixtă, a analizat performanța diagnostică a 2D-SWE.SSI pentru evaluarea fibrozei hepatice în comparație cu biopsia hepatică. 2D-SWE.SSI a exercitat o performanță bună spre excelentă în evaluarea RH la pacienți cu HCV, HBV, și NAFLD, pentru diagnosticul de fibroză semnificativă ($F \geq 2$), și ciroză ($F=4$), cu valori AUC raportate de 86.3%, 91.6%, 85.9%, și 96.1%, 97.1%, 95.5%, respectiv. Valoarea cut-off optimală pentru diagnosticul de fibroză semnificativă a fost de 7.1 kPa.

PARTEA SPECIALĂ

Având atât de multe metode disponibile pentru evaluarea RH, cercetarea prezentă are ca și **scop** compararea diferitelor tehnici elastografice bazate pe ultrasunete în ceea ce privește fezabilitatea, acuratețea, și performanța diagnostică în stadializarea fibrozei hepatice și de a face recomandări pentru folosirea lor în practica clinică.

Principalele obiective ale acestei teze au fost:

1. De a evalua fezabilitatea și reproductibilitatea diferitelor tehnici elastografice bazate pe ultrasunete și de a stabili metoda optimă pentru evaluarea fibrozei hepatice la pacienți cu boli hepatice cronice și de a identifica factori asociați cu imposibilitatea de a obține determinări sau de a obține determinări ce nu sunt de încredere.
2. De a compara performanța unei tehnici SWE față de ET pentru evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice utilizând biopsia hepatică ca metodă de referință.
3. De a compara performanța unei tehnici 2D-SWE față de ET pentru evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice utilizând ET ca metodă de referință standard.
4. De a compara performanța unei tehnici pSWE cu o tehnică 2D-SWE pentru evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice utilizând ET ca metodă de referință standard.
5. De a compara performanța a două tehnici 2D-SWE diferite pentru evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice utilizând ET ca metodă de referință standard.

METODE

ULTRASONOGRAFIA ABDOMINALĂ

Toți subiecții înrolați în această cercetare au efectuat o ecografie abdominală completă înainte de a li se efectua biopsie hepatică sau elastografie de tip SWE cu o atenție deosebită asupra evaluării structurii și suprafeței hepatice pentru a căuta semne de ciroză, a exclude leziuni focale hepatice, a căuta semne de obstrucție biliară sau tromboză portală, a căuta ascită sau semne de insuficiență cardiacă ce ar fi putut avea un impact asupra măsurărilor RH.

Evaluarea prin ultrasonografie s-a realizat utilizând sisteme ecografice de la diferiți producători: sistemul Logiq E9 (GE Healthcare, Wauwatosa, WI, SUA) (versiunea 2.0); sistemul Siemens Acuson S2000 (Siemens AG, Erlangen, Germania), sistemul Phillips EPIQ 7 (Phillips Healthcare, Bothell, WA, SUA), sistemul Canon Aplio i800 (Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Tochigi, Japonia) și sistemul ecografic Aixplorer® (Hologic SuperSonic Imagine S.A., Aix-en-Provence, Franța).

BIOPSIA HEPATICĂ

Procedurile de biopsie hepatică s-au realizat sub ghidaj ecografic utilizând ace tip Menghini de 1.4 și 1.6 mm modificate (Hepafix, B Braun, Melsungen AG, Germania) folosind tehnica dublului pasaj de către un operator experimentat cu pacientul aflat sub anestezie ușoară folosind 2-5 mg midazolam intravenos și cu monitorizarea continuă a saturației oxigenului.

EVALUAREA ELASTOGRAFICĂ

Toate examinările elastografice s-au realizat folosind diverse metode de tip SWE urmărind recomandările ghidurilor practice EFSUMB. Examinările s-au realizat cu pacientul poziționat în decubit dorsal sau ușor lateral stang cu mâna dreaptă ridicată deasupra capului folosind un abord intercostal, în repaus alimentar de cel puțin 4h.

Consimțământ informat pentru biopsie hepatică și măsuratori de elastografie a fost obținut de la toți participanții. Cercetarea a fost aprobată de către comisia instituțională a spitalului și de către comitetul de Etică de la Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara și de la Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu" Timișoara

respectând Declarația Asociației Mondiale a Sănătății de la Helsinki, revizuită în 2020, Edinburgh.

REZULTATE

COMPARARE ÎNTRE FEZABILITATEA ȘI ÎNCREDEREA DIFERITELOR TEHNICI SWE ÎN STADIALIZAREA FIBROZEI HEPATICE

În primul studiu ce a inclus 169 de pacienți cu hepatită cronică HCV sau HBV ce au avut efectuată biopsie hepatică, nu am găsit diferențe semnificative între succesul tehnic al ET (97.6% [165/169]) comparativ cu VTQ (98.8% [167/169]) ($p=0.41$). În plus, nu a fost o diferență statistic semnificativă între măsurătorile de încredere realizate cu ET (98.2%) și VTQ (97.6%) [165/169]) ($p=0.70$). Aceste rezultate sunt similare cu datele din alte studii de validare secționale ce nu au raportat diferențe semnificative între ET și VTQ în ceea ce privește încrederea, reproductibilitatea intra și inter-observatorie. Totuși, trebuie să luăm în considerare faptul că includerea doar de subiecți non-obezi ar fi putut avea un impact asupra rezultatelor studiului nostru, întrucât o serie de studii au raportat un număr mai ridicat de valori nedeterminabile ale RH la pacienți cu obezitate folosind ET, chiar și odată cu introducerea sondei XL.

În studiul în care validitatea măsurătorilor RH obținute folosind ET, pSWE, și 2D-SWE a fost analizată, am găsit că rata măsurătorilor valide ale RH a fost similară folosind toate cele 3 metode, ET, ElastPQ, și 2D-SWE.GE (95.4% vs. 92.6% vs. 93.1%, $p=0.507$). Analizând factorii ce au condus la insuccesul tehnic, am găsit faptul că doar IMC-ul mai ridicat a fost asociat cu imposibilitatea de a obține determinări valide ale RH utilizând ElastPQ și 2D-SWE.GE, dar în mod interesant nu ET, fapt ce ar putea fi explicat prin valabilitatea sondei XL.

Într-un alt studiu, am analizat fezabilitatea a două tehnici 2D-SWE implementate pe 2 sisteme ultrasonografice diferite și nu am găsit diferențe semnificative în ceea ce privește obținerea de determinări de încredere ale RH comparativ cu ET și între ele (2D-SWE.GE vs. 2D-SWE.SSI vs ET: 95.6% vs. 92.7% vs. 94.7%, $p=0.428$).

PERFORMANȚA ET ȘI VTQ ÎN STADIALIZAREA FIBROZEI HEPATICE UTILIZÂND BIOPSIA HEPATICĂ CA METODĂ DE REFERINȚĂ

Am realizat un studiu monocentric retrospectiv de tip cross-secțional pe un lot de 245 de pacienți diagnosticați cu hepatită cronică HCV sau HBV realizat în Departamentul de Gastroenterologie și Hepatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara între Ianuarie 2010 și Noiembrie 2018 ce aveau realizată biopsie hepatică pentru a evalua performanța diagnostică a ET și VTQ în stadializarea fibrozei hepatice.

O corelație semnificativă, directă și puternică a fost găsită între măsurătorile RH realizate folosind ET și VTQ (coeficientul rho Spearman=0.826, cu 95% interval de confidență pentru rho (0.769, 0.870, $p<0.001$)

Asocierea între clasificarea stadiului fibrozei folosind cele două metode diagnostice este statistic semnificativă (Testul Chi-pătrat, $p<0.001$). Indicele de concordanță (kappa) a fost 0.545 (concordanță moderată), cu 95% CI pentru κ (0.449, 0.641), cu o proporție de concordanță globală de 51.59% (95% CI: 43.49, 65.71).

Asocierea între clasificarea stagiului fibrozei utilizând cele două metode diagnostice este statistic semnificativ (Testul Chi-pătrat, $p<0.001$).

Dintre cei 157 de pacienți, 69 (43.9%) au arătat discordanță între ET și scorurile Metavir, în timp ce 72 (45.8%) au arătat discordanță între VTQ și scorurile Metavir. O serie de factori posibili asociați cu aceste discordanțe au fost analizați cuprinzând vârsta, sexul, IMC, ALT, AST, lungimea fragmentului bioptic. Doar lungimea fragmentului bioptic a fost asociată cu discordanță între ET și scorul Metavir ($p=0.026$), respectiv între VTQ și scorul Metavir ($p=0.034$).

Aceste rezultate indică faptul că atât ET cât și VTQ au o acuratețe diagnostică bună în identificarea pacienților cu fibroză semnificativă și acuratețe diagnostică excelentă atât pentru fibroză avansată cât și pentru ciroză, rezultate ce sunt similare cu cele dintr-o meta-analiză realizată de către Bota et.al, unde ET și VTQ aveau o acuratețe egală în diagnosticul fibrozei semnificative și a cirozei.

PERFORMANȚA UNEI TEHNICI 2D-SWE ÎN EVALUAREA FIBROZEI HEPATICE FOLOSIND ET CA REFERINȚĂ STANDARD

Cohorta de studiu a fost compusă din 112 adulți consecutivi cu măsurători de încredere ale RH, 44 subiecți sănătoși, și 68 subiecți cu hepatopatii cronice. Studiul a avut ca și scop evaluarea utilității unei noi tehnici 2D-SWE pentru evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice folosind ET ca metodă de referință standard.

Valoarea medie a măsurătorilor RH folosind 2D-SWE au fost similare cu valoarea medie a măsurătorilor RH obținute folosind ET (7.2 ± 4.3 vs 7.47 ± 8.13 , $p=0.66$). Pentru subiecții voluntari sănătoși, valoarea medie a măsurătorilor RH folosind 2D-SWE a fost 5.15 ± 2.61 kPa iar pentru ET a fost 5.47 ± 2.53 kPa, $p=0.5$.

O corelație pozitivă foarte puternică a fost găsită între valorile măsurătorilor RH folosind ET și 2D-SWE: $r=0.88$, $p<0.0001$.

Rezultatele studiului nostru sunt susținute de un alt studiu realizat de către grupul lui Cassinotto et al., ce a înrolat 294 pacienți cu NAFLD dovedit prin biopsie hepatică, și a comparat performanța ET, VTQ, și 2D-SWE pentru diagnosticul de fibroză semnificativă, severă și ciroză. În acest studiu, 2D-SWE a avut valori AUC de 0.86, 0.89, 0.88 pentru diagnosticul de fibroză semnificativă, severă, și ciroză. Aceste rezultate corespund destul de bine cu cele obținute în studiul nostru în care am raportat valori AUC de 0.89 și 0.94 pentru diagnosticul de fibroză semnificativă, și ciroză, respectiv.

COMPARAREA PERFORMANȚEI UNEI TEHNICI pSWE ȘI 2D-SWE PENTRU EVALUAREA FIBROZEI HEPATICE

Am realizat în cadrul Departamentului de Gastroenterologie și Hepatologie între Ianuarie 2018 și Ianuarie 2020 un studiu monocentric cross-secțional ce a inclus un număr total de 176 pacienți cu hepatită cronică virală HCV.

Testul Kolmogorov-Smirnov a arătat faptul că valorile măsurătorilor RH ale ElastPQ și 2D-SWE.GE nu au o distribuție normală.

În ceea ce privește distribuția fibrozei, am găsit diferențe semnificative între valorile RH obținute folosind 2D-SWE.GE și ElastPQ doar la pacienții cu ciroză (F4).

Valorile măsurătorilor RH obținute cu 2D-SWE.GE s-au corelat mai bine cu cele obținute folosind ET comparativ cu ElastPQ ($r=0.88$, $p<0.0001$ vs. $r=0.74$, $p<0.0001$, testul z $p=0.0001$).

Compararea în pereche a valorilor curbelor AUROC între 2D-SWE.GE și ElastPQ au arătat faptul că nu există diferențe semnificative în performanța lor pentru stadializarea fibrozei $F\geq 2$ ($p=0.89$), a fibrozei $F\geq 3$ ($p=0.76$), și a fibrozei $F=4$ ($p=0.86$).

Rezultatele studiului nostru au arătat faptul că ambele metode, ElastPQ și 2D-SWE.GE au o performanță bună în stadializarea fibrozei hepatice comparând cu ET, cu valori cut-off similare pentru predicția fibrozei semnificative ($F\geq 2$): 6.51 kPa vs. 6.5 kPa, pentru predicția fibrozei avansate ($F\geq 3$): 8.73 kPa vs. 8.17 kPa și pentru predicția cirozei ($F=4$): 11.1 kPa vs. 11.3 kPa.

COMPARAREA PERFORMANȚEI A DOUĂ TEHNICI 2D-SWE DIFERITE PENTRU EVALUAREA FIBROZEI HEPATICE

Am realizat în cadrul Departamentului de Gastroenterologie și Hepatologie între Ianuarie 2016 și Noiembrie 2019 un studiu monocentric prospectiv cross-sectiional ce a inclus un număr total de 208 pacienți cu hepatită cronică virală HCV ce au efectuat măsurători ale RH folosind ET, 2D-SWE.GE, și 2D-SWE.SSI

Testul t dublu-pereche a arătat faptul că valorile medii ale RH obținute folosind 2D-SWE.GE și 2D-SWE.SSI diferă semnificativ în cadrul diferitelor stadii de fibroză hepatică.

Valorile măsurătorilor RH obținute cu 2D-SWE.GE s-au corelat mai bine cu cele obținute folosind ET comparativ cu 2D-SWE.SSI ($r=0.75$, $p<0.0001$ vs. $r=0.57$, $p<0.0001$, testul Z $p=0.0012$). Analiza regresiei lineare a arătat o corelație moderată între valorile măsurătorilor RH obținute folosind 2D-SWE.GE și 2D-SWE.SSI ($r=0.63$, $R^2=0.4$, $P<0.0001$), rezultate ce ar putea fi explicate de distribuția strânsă a valorilor RH în cadrul pragurilor joase de fibroză față de o distribuție mai largă a valorilor RH la pacienții cu fibroză semnificativă întrucât majoritatea pacienților incluși în studiul nostru aveau fibroză avansată sau ciroză.

Analiza Bland-Altman a arătat faptul că diferența medie între valorile măsurătorilor RH între 2D-SWE.GE și 2D-SWE.SSI a fost de 4.68 ± 8.5 kPa.

Valoarea medie a determinărilor RH au fost semnificativ mai ridicate pentru 2D-SWE.SSI comparativ cu 2D-SWE.GE în toate gradele de fibroză (20.7 ± 11.5 kPa vs. 13.2 ± 2.8 kPa, $p < 0.0001$).

DISCUȚII GENERALE

Până acum elastografia hepatică s-a dovedit a fi o unealtă valoroasă pentru evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice indiferent de tehnica utilizată, cu o performanță bună pentru toate gradele de fibroză. În plus, nu am găsit diferențe semnificative în ceea ce privește fezabilitatea și succesul tehnic atunci când am comparat diferite tehnici SWE. Uitându-ne la avantajele și limitările fiecărei tehnici în parte am găsit obezitatea ca fiind un factor limitant important în cadrul fiecărei tehnici studiate, astfel cercetările viitoare vor trebui direcționate spre depășirea acestei limitări prin dezvoltarea de software mai performant sau sisteme capabile să obțină măsuratori ale RH de încredere.

În cadrul cercetării noastre am găsit un acord moderat între ET și gradul de fibroză histologic și între VTQ și gradul histologic de fibroză, indicând faptul că ambele metode sunt utile pentru evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice.

Uitându-ne la rezultatele cercetării noastre nu am găsit diferențe semnificative în ceea ce privește performanța metodelor studiate în cuantificarea fibrozei hepatice, astfel putem sugera alegerea tehnicii în funcție de experiența operatorului și a scenariului clinic, luând totodată în considerare limitările fiecare metode precum am discutat anterior. Atunci când alegem metoda elastografică trebuie să luăm în considerare faptul că pSWE și 2D-SWE oferă o serie de avantaje față de ET oferind o vizualizare directă a parenchimului hepatic, permițând o evaluare simultană structurală și o analiză Doppler a ficatului, screening-ul pentru leziuni focale hepatice, și căutarea de semne de hipertensiune portală. În plus, ambele metode permit operatorului poziționarea ROI-ului în zona de interes dorită, urmând recomandările ghidurilor practice.

De asemenea, am găsit o corelație în general bună între valorile măsurărilor RH folosind diferite tehnici SWE, cu toate că am avut o distribuție largă a valorilor pe diferite grade de fibroză, ceea ce ar putea fi explicat prin prisma diferitelor tehnologii folosite în

generarea și analizarea datelor undelor de tip shear-wave între diferiți producători de sisteme de ultrasonografie.

Acualmente, există o cerere spre dezvoltarea de markeri surogați non-invazivi pentru screening-ul pacienților cu boala hepatică cronică compensată avansată, în special în cadrul NAFLD pentru pacienții aflați la risc de a prezenta steato-hepatită non-alcoolică (NASH), unde biopsia hepatică poate diferenția NAFLD de NASH. O serie de producători de sisteme de ultrasonografie dezvoltă sisteme capabile de cuantificarea nu doar a elasticității hepatice ca un marker al fibrozei dar și a inflamației și a steatozei, oferind o înțelegere mai aprofundată a statusului hepatic generând un raport multiparametric (MPUS). Studiile pe animale au arătat că examinările MPUS au potențialul de a oferi o estimare comprehensivă a principalelor componente ale NAFLD în stadiul initial.

În plus, MPUS prin combinarea ultrasonografiei alb-negru cu analiza Doppler și a elastografiei cu ecografia cu substanță de contrast este folosită pentru evaluarea etiologiei, stadiului, complicațiilor, și prognosticul pacienților cu boli hepatice cronice, precum și caracterizarea leziunilor hepatice focale.

Pe lângă MPUS, Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN) și elastografia RMN (RME) reprezintă tehnicile cele mai promițătoare în evaluarea bolilor hepatice. Dezvoltările recente în Rezonanța Magnetică multi-parametrică (MPRMN) au redus decalajul între diagnosticul histologic și biomarkerii serici non-specifici, cu implicații importante în managementul clinic și tratamentul unor varietăți de boli hepatice cronice.

Uitându-ne spre viitor, acest arsenal de tehnici cuprinzând MPUS și MPRMN ar putea permite clinicienilor să își îmbogățească numărul de ustensile în evaluarea pacienților și aplicarea de tratamente corespunzătoare. Prin efectuarea de ultrasonografie urmată de efectuarea de SWE pentru evaluarea RH, a steatozei, inflamației, clinicianul poate să obțină o estimare precisă asupra severității bolii hepatice. În plus, dacă se găsește o leziune în ficat în cadrul examinării ultrasonografice, clinicianul poate efectua imediat o ecografie cu substanță de contrast pentru a oferi un diagnostic cu o probabilitate ridicată.

Elastografia de tip "Point of care" (POCE) reprezintă o posibilă direcție de dezvoltare a elastografiei ultrasonografice. În ultima perioadă, sisteme ecografice de clasă medie de la diferiți producători (Siemens, Philips, General Electric, Canon, sau Samsung)

au încorporat un modul de elastografie hepatică (pSWE sau 2D-SWE), ce permite clinicianului să efectueze o evaluare prin elastografie a ficatului imediat după examinarea ultrasonografică convențională. Această strategie reprezintă o metodă de screening reală în cadrul unei populații la risc de boală hepatică cronică compensată avansată (pacienți cu consum la risc de alcool, NAFLD, diabet zaharat tip 2, obezitate, sau sindrom metabolic), permițând o intervenție terapeutică rapidă și direcționarea pacienților spre un centru expert pentru evaluarea suplimentară a severității bolii.

După mai bine de 15 ani de dezvoltare continuă și de investigații în desfășurare, alternativele la biopsia hepatică pentru stadializarea bolilor hepatice cronice și-au arătat atât punctele forte cât și slăbiciunile. Există o nevoie permanentă de dezvoltare de noi strategii pentru a genera progresia domeniului.

CONCLUZII

1. Toate tehnicile elastografice evaluate în această cercetare (ET, pSWE, și 2D-SWE) au o fezabilitate bună pentru evaluarea RH.
2. Principalele cauze ce au condus la măsurători ratate sau de neîncredere indiferent de tehnica folosită au fost obezitatea, spațiile intercostale restrânse, complianța scăzută, și fereastra ecografică deficitară.
3. Nu a fost o diferență semnificativă între succesul tehnicilor ET, pSWE, și 2D-SWE evaluate în această cercetare.
4. O corelație semnificativă și puternică a fost găsită între măsurătorile RH între ET și VTQ și între ET și 2D-SWE.
5. O corelație mai bună a fost găsită între măsurătorile RH obținute cu 2D-SWE.GE și ET, decât între ElastPQ și ET, precum și între 2D-SWE.SSI și ET.
6. O corelație moderată a fost găsită între măsurătorile RH folosind cele două sisteme 2D-SWE diferite.
7. Lungimea fragmentului de biopsie hepatică a fost singurul factor asociat cu discordanța între ET și Metavir, respectiv pSWE și Metavir.
8. Nu s-a găsit o diferență semnificativă între performanța pSWE și ET comparativ cu biopsia hepatică în nici un stadiu de fibroză.
9. Compararea pereche a curbelor ROC între 2D-SWE și pSWE a arătat faptul că nu există diferențe semnificative în performanța lor în stadializarea fibrozei $F \geq 2$ ($p=0.89$), a fibrozei $F \geq 3$ ($p=0.76$), și a fibrozei $F=4$ ($p=0.86$).
10. Compararea pereche a curbelor ROC între cele două tehnici 2D-SWE nu a găsit diferențe semnificative în performanța lor în identificarea fibrozei $F \geq 2$ (0.97 vs. 0.96, $P = 0.5650$), $F \geq 3$ (0.97 vs. 0.95, $P = 0.2935$), sau $F=4$ (0.97 vs. 0.96, $p = 0.6914$).
11. Respectându-se cerințele de instruire recomandate, fiecare tehnică elastografică studiată în această cercetare poate fi utilizată pentru evaluarea precisă a RH.