

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VII – MEDICINĂ INTERNĂ II

STEPAN ANA-MARIA



TEZĂ DE DOCTORAT

ROLUL METODELOR BAZATE PE ULTRASUNETE ÎN
EVALUAREA FORMAȚIUNILOR HEPATICE
CIRCUMSCRISE

REZUMAT

Conducător științific
PROF. UNIV. DR. IOAN SPOREA

Timișoara
2023

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	VI
Lista abrevierilor.....	VII
Indexul Figurilor	IX
Indexul Tabelelor	XIII
Dedicatie.....	XV
Mulțumiri	XVI
INTRODUCERE.....	XVII

PARTEA GENERALĂ

1. Formațiunile hepatice circumscrise în practica clinică. date epidemiologice și diagnostic imagistic.....	1
1.1. Formațiunile hepatice circumscrise benigne	2
1.1.1. Hemangiomul hepatic	3
1.1.2. Hiperplazia focală nodulară	4
1.1.3. Adenomul hepatic.....	4
1.2. Formațiunile hepatice circumscrise maligne	7
1.2.1. Carcinomul hepatocelular	7
1.2.1.1. Explorări imagistice pentru diagnosticul de carcinom hepatocelular	8
1.2.1.2. Sistemul LI-RADS (The Liver Imaging Reporting and Data System) pentru diagnosticul carcinomului hepatocelular.....	10
1.2.2. Colangiocarcinomul intrahepatic.....	15
1.2.3. Tumori hepatice secundare - metastazele hepatice	16
2. Rolul metodelor bazate pe ultrasunete în detecția și caracterizarea formațiunilor hepatice circumscrise	18
2.1. Rolul ecografiei cu substanță de contrast în evaluare formațiunilor hepatice circumscrise	19
2.1.1. Performanța CEUS în diagnosticul formațiunilor hepatice circumscrise	22
2.2. Rolul metodelor elastografice bazate pe ultrasunete în evaluarea formațiunilor hepatice circumscrise	25
2.2.1. Performanța elastografiei „Strain” în evaluarea formațiunilor hepatice circumscrise	27
2.2.2. Performanța elastografiei de tip „Shear Wave” în evaluarea formațiunilor hepatice circumscrise	28
2.2.2.1. Performanța pointSWE în evaluarea formațiunilor hepatice circumscrise.....	29
2.2.2.2. Performanța 2D-SWE în evaluarea formațiunilor hepatice circumscrise.....	32
2.3. Abordarea multiparametrică bazată pe ultrasunete pentru evaluarea formațiunilor hepatice circumscrise	34

PARTEA SPECIALĂ

OBIECTIVE GENERALE	36
1. Utilitatea aplicării unui algoritm de raportare standardizată a rezultatelor CEUS pentru stratificarea formațiunilor hepatice circumscrise la pacienții cu risc de dezvoltare a carcinomului hepatocelular. Studiul I – Algoritmul CEUS LI-RADS v2017 pentru diagnosticul non-invaziv de CHC la pacienții cu hepatopatie cronică.....	38
1.1. Context și obiective	38
1.2. Materiale și metode	39
1.3. Rezultate	45
1.4. Discuții	54
1.5. Concluzii.....	59
2. Rolul elastografiei pe bază de ultrasunete în studiul rigidității formațiunilor hepatice circumscrise. Studiul II – Caracteristicile elastografice ale carcinomului hepatocelular. Reproducibilitatea intra- și interobservator elastografiei de tip „point shear-wave” - metoda VTQ (tehnica ARFI) în evaluarea tumorală și a factorilor care o influențează.	60
2.1. Context și obiective	60
2.2. Materiale și metode	62
2.3. Rezultate	67
2.4. Discuții	74
2.5. Concluzii.....	79
3. Conceptul de ultrasonografie multiparametrică (MPUS) în diagnosticul formațiunilor hepatice circumscrise. Studiul III – Aportul unei abordări de tip MPUS în diagnosticul formațiunilor hepatice circumscrise cu rezultate neconcludente la CEUS folosind un clasificator bazat pe un arbore de decizie binar.	80
3.1. Context și obiective	80
3.2. Materiale și metode	81
3.3. Rezultate	94
3.4. Discuții	99
3.5. Concluzii.....	103
CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	104
BIBLIOGRAFIE	106
ANEXE	I

REZUMAT

PARTEA GENERALĂ

Descoperirea incidentală a formațiunilor hepatice circumscrie (FHC) este o situație frecventă în practica clinică, reprezentând o provocare în activitatea zilnică a departamentului de Gastroenterologie și Hepatologie. Utilizarea largă a diferitelor metode imagistice, cum ar fi ultrasonografia (US), ultrasonografia cu substanță de contrast (CEUS), computer tomografia (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN), au condus la o creștere a ratei de depistare a FHC.

Caracterizarea precisă a FHC este crucială pentru obținerea unui diagnostic cert și pentru prognosticul pacientului. Pentru a maximiza detectarea și caracterizarea FHC, evaluarea imagistică trebuie efectuată cu echipamente adecvate și urmând protocoalele concepute pe baza contextului clinic specific. Tehnica US actuală dispune de multiple proceduri și tehnici noi implementate în aparatele de ecografie (CEUS, metode de elastografie, imagistică parametrică, Doppler etc.) care pot scurta durata algoritmului de diagnostic al FHC. Cele mai importante progrese în domeniul US din ultimii ani sunt reprezentate de introducerea în practică a contrastului ecografic și elastografia US (atât elastoografia de tip strain, cât și cea shear-wave).

Examinarea CEUS a contribuit considerabil la creșterea performanței de diagnostic a FHC prin metode bazate pe US. În prezent, aceasta reprezintă o metodă excelentă pentru diagnosticul FHC detectate în US standard la pacienții fără ciroză hepatică sau istoric de malignitate, pentru diagnosticul CHC (carcinom hepatocelular) la pacienții cu risc sau pentru diagnosticul MH (metastaze hepatice) la pacienții oncologici, fiind o metodă cost-eficientă [147] cu impact pozitiv în managementul pacientului. Astfel, pacientul beneficiază de o metodă sigură, rapidă și cu acuratețe înaltă comparabilă cu imagistica secțională pentru diagnosticul FHC, reducând necesitatea utilizării altor metode invazive sau iradiante, stresul și termenii de așteptare până la obținerea unui diagnostic final. Diagnosticul US a CHC poate fi dificil, în acest context au fost dezvoltate algoritmi pe baza examinării CEUS cu scop în standardizarea interpretării și a documentării CHC la pacienții cu risc crescut.

Elastografia pe bază de US este o metodă neinvazivă și reproductibilă cu rol consacrat în evaluarea fibrozei hepatice. În ceea ce privește caracterizarea FHC rolul elastografiei nu este clar stabilit, multiple studii recente s-au axat pe analiza performanței diferitelor tehnici elastografice pentru caracterizarea FHC.

Combinarea acestor tehnici într-o abordare de tip MPUS (multiparametric ultrasound) este valoroasă pentru diagnosticul non-invaziv al FHC. Cunoașterea completă și corectă a stadiului actual privind tehnicile utilizate în evaluarea US reprezintă o provocare pentru medicul practician, care trebuie acceptată pentru a oferi pacienților accesul la cele mai bune opțiuni diagnostice și terapeutice.

PARTEA SPECIALĂ

Cercetarea de față cuprinde trei studii individuale efectuate pe loturi diferite motiv pentru care partea specială este structurată prin prezentarea distinctă a acestora.

OBIECTIVE GENERALE

Principalele obiective ale cercetării de față au fost:

1. Stabilirea rolului metodelor non-invazive bazate pe ultrasunete în evaluarea, caracterizarea și diferențierea FHC.

2. Stabilirea unui protocol de caracterizare și diferențiere a FHC folosind metode bazate pe ultrasunete – ultrasonografia standard (US), ultrasonografia cu substanță de contrast (CEUS), elastografia de tip shear-wave (metoda point SWE).
3. Performanța algoritmului ACR CEUS LI-RADS 2017 pentru diagnosticul non-invaziv al hepatocarcinomului la pacienții cu risc.
4. Determinarea reproductibilității intra- și interobservator a elastografiei de tip „point shear-wave” VTQ (tehnica ARFI) în evaluarea FHC și a factorilor care o influențează.
5. Caracterizarea elastografică prin pSWE a hepatocarcinomului prin metoda VTQ implementată în sistemul de US Acuson S2000™ (Siemens AG, Erlangen, Germania) și determinarea factorilor care influențează variabilitatea elasticității intratumorale la pacienții cu ciroză hepatică.
6. Îmbunătățirea raportului cost/eficiență în ceea ce privește diagnosticul FHC.
7. Rolul și utilitatea conceptului de tip Multiparametric Ultrasound (MPUS) în diagnosticul FHC

1. Utilitatea aplicării unui algoritm de raportare standardizată a rezultatelor CEUS pentru stratificarea formațiunilor hepatice circumscrise la pacienții cu risc de dezvoltare a carcinomului hepatocelular. Studiul I – Algoritmul CEUS LI-RADS v2017 pentru diagnosticul non-invaziv de CHC la pacienții cu hepatopatie cronică.

1.1. Context și obiective

Principala problemă invocată privind performanța CEUS pentru diagnosticul CHC este riscul de diagnostic fals pozitiv în cazurile de CCI. Aceasta fiind motivația principală pentru care Colegiul American de Radiologie a lansat un algoritm de diagnostic (CEUS LI-RADS –Liver Imaging Reporting and Data System) pentru a clasifica leziunile cu risc evaluate prin CEUS.

Obiectivele principale ale studiului au fost următoarele: evaluarea performanței algoritmului CEUS LI-RADS v2017 într-o cohortă de pacienți cu risc de dezvoltare a CHC; acuratețea categoriei LR-5 pentru diagnosticul de HCC; determinarea procentului nodulilor de CHC incluși în fiecare categorie LI-RADS; frecvența diverselor tipuri de FHC în contextul cirozei hepatice; analiza leziunilor maligne non-CHC (categoria LR-M).

1.2. Materiale și metode

Tipul studiului și selecția pacienților

Acest studiu s-a desfășurat în Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Pius Brînzeu Timișoara (SCJUPBT) și cuprinde o reevaluare retrospectivă a examinărilor CEUS efectuate la pacienții cu risc crescut de dezvoltare a CHC (ciroză hepatică de orice etiologie, hepatită cronică B sau C formă cu fibroză severă) diagnosticați cu cel puțin o FHC prin ecografia abdominală standard.

Examinarea CEUS a FHC

Toți pacienții cu FHC incluși în studiu au fost evaluați prin US abdominală standard și examinare CEUS. Protocolul de examinare CEUS a fost standardizat și efectuat conform recomandărilor ghidurilor EFSUMB pentru caracterizarea FHC prin ecografie cu contrast [34, 140]. Patru medici cu expertiză înaltă în ecografia hepatobiliară și CEUS (Experți nivel III conform clasificării EFSUMB și SRUMB) au efectuat examinările CEUS și au întocmit rapoartele de rezultate. În perioada de studiu echipamentele de US utilizate pentru efectuarea CEUS au fost: sistemul de US Acuson S2000 (Siemens AG, Erlangen, Germania); sistemul de US LOGIQ E9 (General Electric Healthcare, Chalfont St Giles, Regatul Unit).

AC folosit pentru examinările CEUS a fost SonoVue® (Bracco Spa, Milano, Italia). Cantitatea de contrast utilizată a fost diferită în funcție de sistemul de US folosit (2.4 ml sau 1.6 ml).

Algoritmul CEUS LI-RADS v 2017

Colegiul American de Radiologie (ACR) a dezvoltat algoritmul de diagnostic CEUS LI-RADS pentru caracterizarea și stratificarea leziunilor focale hepatice la pacienții cu risc de dezvoltare a CHC. Algoritmul permite clasificarea FHC în cele opt categorii distincte de diagnostic: LR-1 (cu siguranță benign), LR-2 (probabil benign), LR-3 (probabilitate intermediară de malignitate), LR-4 (probabilitate înaltă de CHC), LR-5 (categoric CHC), LR-NC (nu poate fi clasificat din cauza degradării imaginii), LR-TIV (invazie tumorală venoasă – tromboză portală malignă) și LR-M (caractere probabile sau certe de malignitate, dar nu specifice pentru CHC)

Un medic independent, neimplicat în examinarea CEUS, a reevaluat toate studiile CEUS (rapoarte scrise, clipuri video și imagini) și a clasificat toate FHC conform criteriilor algoritmului CEUS LI-RADSv 2017 în cele 8 categorii de diagnostic.

Metoda de referință folosită pentru diagnosticul diagnosticul FHC

Diagnosticul obținut prin aplicarea algoritmului CEUS LI-RADS a fost comparat cu diagnosticul final conform metodei de diagnostic de referință (CT cu SDC, RMN cu SDC sau histologie).

Analiza statistică

Analiza statistică a fost efectuată utilizând sistemul IBM SPSS® pentru Windows, V 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp) și Microsoft Office Excel 2007. Rezultatele au fost exprimate în procente. Variabilele cantitative sunt exprimate ca medie \pm deviație standard, numere absolute și procente.

1.3. Rezultate

Dintr-un total de 499 de examinări CEUS reevaluate, după aplicarea criteriilor de includere, au fost incluse în analiza finală 464 FHC evaluate prin CEUS la 382 de pacienți cu risc ridicat de dezvoltare a CHC. Vârsta medie a pacienților a fost de 63 ± 9.6 ani, sexul masculin a fost predominant - 68.3% din cazuri (261/382).

Diagnosticul de ciroză hepatică a fost prezent la 85.3% dintre pacienți, restul cazurilor (14,7%) au fost diagnosticați cu hepatopatie cronică formă cu fibroză severă.

Procentul global de malignitate în lotul studiat a fost de 85.4% (396/464). Dintre FHC maligne, nodulii de CHC au reprezentat 90.6% (359/396) din cazuri.

Prin aplicarea criteriilor de diagnostic ale algoritmului CEUS LI-RADS cele 464 de FHC au fost clasificate în categoriile LI-RADS după cum urmează: 22 FHC LR-1, 8 FHC LR-2, 26 FHC LR-3, 106 FHC LR-4, 264 FHC LR-5, 11 FHC cu tromboză portală malignă asociată LR-TIV, 38 FHC LR-M.

Comportamentul tipic la AC ecografic cu prezența criteriilor definitorii pentru categoria LR-5 au fost observate în 264 (56.8%) din cazuri și a corespuns cu diagnosticul final de CHC în 258 (97.7%) din cazuri. Cele 6 leziuni incluse în această categorie au fost: 4 metastaze hepatice și 2 noduli de regenerare cu displazie de grad înalt. Din totalul celor 464 FHC, comportamentul la CEUS corespunzător categoriilor LR-3 și LR-4 a fost observat în 26 (5.6 %) și 106 (22%) dintre cazuri. Riscul de CHC crește progresiv de la categoria LR-3 la LR-5, fapt reflectat prin numărul nodulilor de CHC incluși în aceste categorii. Procentul nodulilor de CHC incluși în categoriile LR-3 și LR-4 a fost de 42.3 % și, respectiv, 80.2%.

Performanța categoriei LR-5 din algoritmul CEUS LI-RADS v 2017 pentru diagnosticul de CHC. Acuratețea diagnostică a categoriei LR-5 pentru diagnosticul CHC a fost de 76.9%. Se, Sp, VPP și VPN au fost de 71.9%, 94.3%, 97.7% și 49.5%. Raportul de probabilitate pozitiv (Positive likelihood ratio) a fost de 12.5 și raportul de probabilitate negativ (Negative likelihood ratio) a fost de 0.3 pentru diagnosticul de HCC.

Prin fuziunea categoriilor LR-4 și LR-5 se poate obține o mai bună acuratețe (90.7%), Se și VPN a algoritmului CEUS LI-RADS pentru diagnosticul de CHC, dar cu o Sp mai mică. Prin fuziunea categoriilor LR-4 și LR-5 am obținut Se, Sp, VPP și VPN de 95.5%, 74.3%, 92.7% și, respectiv, 82.9%.

Caracteristicile ("pattern-ul,,) categoriei LR-5 au fost descrise în 264 (56.9%) din toți cei 464 de noduli și a corespuns cu diagnosticul de HCC în 258 (97.7%) din cazuri. Cele 6 cazuri rămase în această categorie au fost reprezentate de 4 metastaze hepatice și 2 noduli cu displazie de grad înalt. Nu au existat cazuri de CCI încadrate în categoria LR-5. În cohorta studiată au existat 9/464 (1.9%) CCI, dintre care 8 leziuni au fost incluse în categoria LR-M și 1 leziune în categoria LR-4. Comportamentul cazurilor de CCI în examinarea CEUS a fost acela de captare periferică moderată (pattern de tip rim-like), heterogenă în timpul arterial, urmată de urmata de spălarea bulelor de contrast în timpul venos portal și tardiv. În categoriile LR-1 și LR-2 nu a fost incluse leziuni maligne.

Rezultatele rapoartelor inițiale emise în cadrul examinării CEUS propriu-zise („on-site”) au relevat un diagnostic concludent corect de CHC în 73.2% din cazuri (263/359), în timp ce categoria LR-5 a algoritmului CEUS LI-RADS a permis diagnosticul corect de CHC în 71.9% din cazuri (258/359), $p=0.96$.

1.4. Discuții

US este recomandată la nivel global de către toate societățile importante de hepatologie pentru screening-ul CHC și supravegherea pacienților cu ciroză hepatică sau hepatopatie cronică cu fibroză avansată. Examinarea CEUS este frecvent utilizată pentru caracterizarea FHC, prezentând performanțe excelente de diagnostic dovedite prin multiple studii și meta-analize.

În ceea ce privește diagnosticul de CHC mai multe studii au arătat că performanța de diagnostic a evaluării prin CEUS este comparabilă cu cea prin examinările CT cu SDC sau RMN cu SDC.

Având în vedere caracterul hipervascular al nodulilor de CHC, hipercaptarea în faza arterială reprezintă un element esențial pentru diagnosticul de CHC. CEUS este o metodă mai sensibilă decât examinarea CT sau RMN pentru detectarea hipercaptării în faza arterială. În studiul nostru, hipercaptarea în faza arterială a fost observată în 327/359 dintre cazurile de CHC. Washout-ul (spălarea bulelor de contrast) în CHC este de obicei lent, de intensitate ușoară, incomplet și tardiv cu debut după 60 de sec de la injectarea AC, absența washout-ului a fost raportată în CHC bine diferențiate. Washout-ul tipic pentru CHC conform definiției CEUS LI-RADS a fost prezent în 71.8% dintre cazurile de CHC (258/359).

Rezultatele studiului nostru au demonstrat o Sp excelentă și o Se bună a categoriei LR-5 pentru diagnosticul CHC, în concordanță cu rezultatele altor studii relevante. Riscul intermediar, respectiv înalt pentru CHC definit prin categoriile CEUS LI-RADS LR-3 și LR-4 este confirmat în studiul nostru prin creșterea proporției nodulilor de HCC de la categoria LR-3 la LR-5. Procentual, proporția nodulilor de CHC în LR-3 a fost de 42.3%, în categoria LR-4 a fost de 80.2%, iar în categoria LR-5 de 97.7%. Astfel, din punct de vedere imagistic riscul ca o FHC să fie CHC crește progresiv de la categoria LR-3 la LR-5.

Acuratețea diagnostică a categoriei LR-5 pentru diagnosticul CHC a fost de 76.9%. Se, Sp, VPP și VPN au fost de 71.9%, 94.3%, 97.7% și 49.5%. Raportul de probabilitate pozitiv (Positive likelihood ratio) a fost de 12.5 și raportul de probabilitate negativ (Negative likelihood ratio) a fost de 0.3 pentru diagnosticul de HCC. Prin fuziunea categoriilor LR-4 și LR-5 am obținut Se, Sp, VPP și VPN de 95.5%, 74.3%, 92.7% și, respectiv, 82.9%. Aceste rezultate sunt comparabile cu datele raportate privind performanța de diagnostic a CHC prin algoritmurile LI-RADS pentru CT și RMN.

Alte studii publicate care au comparat performanța CEUS și a CT/RMN cu SDC pentru caracterizarea FHC folosind sistemul de raportare LI-RADS au raportat rezultate similare. Tan și colaboratorii au concluzionat că CEUS este un instrument util pentru reevaluarea leziunilor LR-3 sau LR-4 exminate prin CT/RMN cu SDC, demonstrând că o FHC reclasificată prin examinarea CEUS tinde să fie CHC. Ding și colaboratorii au raportat că acordul de intermodalitate pentru categoria LI-RADS între CEUS și CE-CT/CE-MRI a fost bună (valoarea kappa de 0.319; $p<0.001$).

Diagnosticul diferențial în CEUS al CHC și CCI la pacientul cu ciroză hepatică este dificil, din acest considerent examinarea CEUS nu a fost recomandată ca metodă imagistică pentru diagnosticul CHC în ghidurile anterioare EASL și AASLD. Pentru diagnosticul diferențial al CHC și CCI, mai multe studii s-au concentrat pe analiza detaliată a

comportamentului acestor tumori la contrastul ecografic. Studiile din literatură au arătat că, spre deosebire de CHC, debutul washout-ului apare mai rapid în CCI, adesea înainte de un minut de la injectarea AC, iar gradul de hipocaptare în faza venoasă portală este mai pronunțată în CCI decât în CHC.

În studiul nostru nu au existat cazuri de CCI incluse în categoria LR-5. Prevalența cazurilor de CCI în studiul nostru a fost de 1.9% (9/464), majoritatea dintre aceste leziuni au fost incluse în categoria LR-M (8/9) și 1 leziune în categoria LR-4.

Studiul nostru a arătat un procent global de malignitate în lotul studiat de 85.4% (396/464). CHC a fost cea mai frecventă etiologie în rândul tuturor FHC (359/464; 77.4%) și a reprezentat 90.6% (359/396) dintre FHC maligne, date în concordanță cu rezultatele altor studii publicate [108, 209]. Deși CHC este cea mai frecventă formă de FHC la pacienții cu ciroză hepatică, alte leziuni non-CHC (atât benigne, cât și maligne) apar în ficatul cirotic cu o frecvență variabilă.

Diagnosticul final al leziunilor non-CHC încadrate în categoriile de diagnostic LR-3, LR-4 și LR-M este similar cu rezultatele raportate de alte studii publicate. S-au observat diferențe privind tipurile de FHC maligne incluse în categoria LR-M. Studiul nostru a arătat o proporție mai mare a MH și un număr mai redus de noduli de CHC incluse în categoria LR-M.

1.5. Concluzii

Caracteristicile temporale ale comportamentului FHC la AC ecografic sunt importante în sistemul de raportare CEUS LI-RADS atât pentru stratificarea FHC, cât și pentru diagnosticul diferențial al CHC cu alte tumori maligne.

Categoria LR-5 a algoritmului ACR CEUS LI-RADSv 2017 a demonstrat o Se bună, Sp și VPP excelente pentru diagnosticul CHC cu posibilitatea evitării riscului de diagnostic fals pozitiv cu CCI. Prevalența CCI în contextul cirozei hepatice a fost de 1.9 % (9/464) și nu au existat cazuri de CCI incluse în categoria LR-5. Riscul de CHC al unei FHC crește progresiv de la categoria LR-3 la LR-5. Procent global de malignitate în lotul studiat de 85.4%, CHC a fost cea mai frecventă etiologie, fiind urmată de MH (5 %). În 14.6% din cazuri au fost descrise FHC benigne, fiind reprezentate în ordinea frecvenței de nodulii de regenerare, HH, HA și alte entități benigne.

2. Rolul elastografiei pe bază de ultrasunete în studiul rigidității formațiunilor hepatice circumscrise. Studiul II – Caracteristicile elastografice ale carcinomului hepatocelular. Reproducibilitatea intra- și interobservator elastografiei de tip „point shear-wave” - metoda VTQ (tehnica ARFI) în evaluarea tumorală și a factorilor care o influențează.

2.1 Context și obiective

În domeniul hepatologiei, sonoelastografia a fost validată pentru evaluarea fibrozei hepatice, în schimb utilitatea acestor tehnici în practica clinică pentru caracterizarea și diferențierea tumorală la nivel hepatic nu este clar stabilită. Deoarece aceste metode sunt în curs de validare, ar trebui evaluate îndeaproape caracteristicile elastografice ale FHC în diferite contexte clinice. Studiul prezent evaluează rigiditatea CHC în contextul cirozei hepatice prin metoda pSWE –VTQ implementată în sistemul de US Acuson S2000™ (Siemens AG, Erlangen, Germania). Determinarea reproducibilității intra- și interobservator a elastografiei de tip „point shear-wave” VTQ (tehnica ARFI) în evaluarea FHC și a factorilor care o influențează a reprezentat un obiectiv secundar

2.2. Materiale și metode

Tipul studiului și selecția pacienților

Studiul a fost unul prospectiv, realizat în centrul terțiar de Gastroenterologie și Hepatologie a SCJUPBT, în perioada iunie 2016-noiembrie 2019. Au fost evaluați un total de

115 pacienți cu ciroză hepatică la care s-au decelat în timpul screening-ului ecografic pentru CHC 121 de FHC dintre care doar 88 de leziuni au fost incluse în cohorta finală de studiu respectând criteriile de includere.

Reproductibilitatea inter-observator a metodei VTQ pentru evaluarea rigidității tumorale în comparație cu parenchimul hepatic adiacent, a fost studiată pe un lot distinct. Studiul pentru evaluarea reproductibilității inter-observator a fost efectuat în perioada ianuarie 2017 - decembrie 2017, în Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie a SCJUPBT și a inclus un lot de 44 de pacienți evaluați prin metoda VTQ la nivelul celor 48 de FHC detectate inițial prin US standard și la nivelul parenchimului hepatic adiacent.

Elastografia pSWE: VTQ – Virtual Touch Quantification (tehnica ARFI)

Pentru caracterizarea elastografică a CHC, dar și pentru evaluarea reproductibilității inter-observator a fost folosită aceeași metodă pSWE. În ambele studii, toți pacienții incluși au fost evaluați prin metoda VTQ care utilizează tehnologia ARFI. Echipamentul de US folosit pentru evaluarea VTQ a fost Siemens Acuson S2000™ (Siemens AG, Erlangen, Germania) folosind o sondă convexă 4CI.

În cazul evaluării elastografice a CHC în contextul cirozei hepatice, un singur operator expert în US, cu experiență în elastografia hepatică (>1000 de determinări SWE) a efectuat toate măsurătorile VTQ atât la nivelul FHC, cât și în parenchimul hepatic adiacent.

Pentru determinările elastografice pacienții au fost poziționați în decubit dorsal sau în decubit lateral stânga/dreapta, în funcție de localizarea FHC. După ce leziunea a fost identificată prin US convențională, măsurătorile VTQ au fost efectuate prin plasarea casetei ROI (regiune de interes) la nivelul FHC analizate și ulterior la nivelul parenchimului hepatic adiacent. Caseta ROI a avut o dimensiune fixă de 10x5 mm și a fost plasată în porțiunea solidă a leziunii, evitând țesutul vascular sau necrotic. În timpul efectuării ME (măsurători elastografice), operatorul a cerut pacientului să oprească respirația pentru câteva momente încercând a evita artefactele de mișcare.

S-au efectuat zece ME în FHC și zece ME în parenchimul hepatic adiacent, la aproximativ aceeași profunzime, dar la o distanță de cca. 2-3 cm față de FHC. În cazul prezenței FHC multiple, s-a luat în considerare pentru evaluare elastografică FHC cu cea mai mare dimensiune sau FHC cu vizualizarea cea mai adecvată în US standard. În cazul FHC > 2 cm, caseta ROI a fost poziționată în puncte diferite pentru a obține ME.

Pentru analiza reproductibilității inter-observator au fost aleși doi examinatori (novice și expert) care au efectuat zece ME la nivelul FHC și la nivelul parenchimului hepatic adiacent. Rezultatele măsurătorilor VTQ au fost exprimate în m/s reprezentând valoarea medie a celor zece măsurători.

Evaluarea CEUS

Examinările CEUS au fost efectuate de către medici cu expertiză înaltă în ecografia hepatobiliară și CEUS (Experți nivelul III conform clasificării EFSUMB și SRUMB), urmând un protocol standardizat ce respectă recomandările ghidurilor EFSUMB pentru caracterizarea leziunilor hepatice circumscrise [34, 140]. SonoVue® (Bracco Spa, Milano, Italia) a fost agentul de contrast folosit pentru toate examinările CEUS. Comportamentul vascular al FHC la CEUS a fost evaluat în cele trei faze vasculare. Documentarea a presupus înregistrarea de clipuri video și imagini cu cele trei faze vasculare și redactarea unui raport scris care a cuprins descrierea „pattern-ului” vascular al FHC și concluzia examinării CEUS. Diagnosticul final CEUS a fost stabilit conform criteriilor Ghidurilor EFSUMB [34,140]

Analiza statistică

Analiza statistică a datelor obținute a fost efectuată utilizând programul IBM SPSS® pentru Windows, V 20.0 (Armonk, NY, SUA: IBM Corp) și Microsoft Office Excel 2010. Am folosit statistica descriptivă pentru a reda caracteristicile de referință ale FHC analizate. Variabilele cantitative sunt exprimate ca medie ± deviație standard, numere absolute și procente. Reproducibilitatea intra- și inter-observator a VTQ a fost analizată prin coeficienți de corelație interclasă (ICC) cu 95% interval de confidență (CI) cu limite inferioare și superioare de acord (LOA). Valorile ICC au fost interpretate după cum urmează: slab (ICC 0–0.20), rezonabil (0.21–0.40), bun (ICC 0.41–0.75) și excelent (ICC 0.75). Testul Friedman a fost folosit pentru a compara primele cinci și ultimele cinci ME efectuate de către

operatorul implicat în evaluarea elastografică. Valoarea $p < 0.05$ a fost considerată statistic semnificativă.

2.3. Rezultate

Caracterizarea elastografică a CHC. Grupul final de studiu a inclus 88 de pacienți cu diagnostic cunoscut de ciroză hepatică la care au fost decelate US 88 de FHC, toate fiind evaluate prin aplicația VTQ. Rata de succes a examinării VTQ în CHC a fost de 72.7% (88/121).

Rigiditatea tumorală - valorile determinărilor VTQ la nivelul CHC Valoarea medie a măsurătorilor VTQ la nivelul nodulilor de CHC a fost 2.16 ± 0.75 m/s. Rigiditatea a fost semnificativ mai redusă la nivel tumoral comparativ cu cea obținută la parenchimului hepatic adiacent: 2.16 ± 0.75 m/s vs. 2.78 ± 0.92 ($p < 0.001$). Dimensiunea medie a nodulilor de CHC ($n = 88$) din grupul studiat a fost de 4.9 ± 2.2 cm. Pentru a analiza posibilele diferențe ale măsurătorilor VTQ în funcție de dimensiunea tumorală s-a selectat o valoare prag de 3cm. S-a observat o variabilitate intratumorală mai mare a valorilor VTQ în nodulii de CHC > 3 cm comparativ cu nodulii mai mici (2.05 ± 0.67 vs. 2.21 ± 0.78) $p < 0.001$.

Evaluarea CEUS a CHC. Comportamentul tipic la contrastul ecografic și un diagnostic concludent de CHC au fost obținute în 76.1% din cazuri (67/88) comparativ cu rezultatele examinărilor prin metoda de referință utilizată (CT/RMN cu contrast). Compararea între ME realizate în CHC cu examen CEUS concludent vs. CEUS neconcludent, nu a relevat diferențe statistic semnificative 2.12 ± 0.58 vs. 2.10 ± 0.62 ($p = 0.72$).

Reproductibilitatea intra-observator. Reproductibilitatea intra-observator pentru ME VTQ în evaluarea rigidității tumorale și a parenchimului hepatic a fost excelentă cu ICC 0.902 (0.87–0.950), respectiv 0.964 (0.943–0.960) dovedind faptul ca metoda este fiabilă atât pentru evaluarea rigidității hepatice, cât și cea tumorală în contextul cirozei hepatice. Nu s-au observat diferențe statistic semnificative între primele și ultimele cinci ME, valoarea ICC a fost excelentă (0.926, CI 95%: 0.890–0.960; $p = 0.75$). Având în vedere aceste rezultate, în practică, cinci ME VTQ la nivel tumoral sunt suficiente pentru evaluare elastografică. Valorile ICC pentru ME indică faptul că VTQ este o metodă reproductibilă și pentru evaluarea rigidității tumorale.

Reproductibilitatea inter-observator .Valorile medii ale rigidității obținute prin metoda VTQ în au fost similare în ambele seturi de măsurători în cazul evaluării tumorale și la nivelul parenchimului hepatic adiacent. Valorile ICC au arătat o reproductibilitatea inter-observator pentru metoda VTQ foarte bună, atât la nivel tumoral cât și la nivelul parenchimului hepatic cu ICC 0.950 (0.910–0.972), respectiv 0.989 (0.980–0.994). S-a analizat impactul mai multor factori asupra reproductibilității inter-observator. În general, au fost observate valori ale ICC foarte bune, ușor reduse dar nu semnificativ statistic la nivelul FHC heterogene, cu dimensiuni ≥ 3 cm și situate profund la ≥ 6 cm. În ceea ce privește tipul tumoral, lotul studiat a inclus 32 CHC, 7 HH și 9 MH, cu o variabilitate a ME mai crescută în cazurile de HH.

2.4. Discuții

Utilitatea elastografiei în diferențierea FHC se bazează pe premisa că elasticitatea unui țesut se modifică odată cu transformările structurii sau compoziției tisulare (prin diverse procese patologice precum inflamația sau transformarea malignă. În prezent, sunt disponibile multiple metode elastografice dintre care cele de tip point-SWE și 2D-SWE au fost cele mai studiate pentru caracterizarea FHC.

Caracterizarea corectă a FHC detectate în contextul cirozei hepatice este importantă pentru continuarea managementului cu privire la urmărire sau alegerea opțiunii terapeutice adecvate. Biopsia hepatică este limitată la pacienții cu ciroză hepatică din cauza posibilelor complicații, dar ar trebui luată în considerare atunci când diagnosticul de certitudine nu poate fi stabilit prin tehnicile imagistice cu contrast.

Studiul prezent a evaluat rigiditatea CHC în contextul cirozei hepatice prin metoda pSWE –VTQ. Valorile medii ale ME VTQ la nivelul CHC au arătat o rigiditate semnificativ redusă comparativ cu parenchimul hepatic adiacent, 2.16 ± 0.75 vs 2.78 ± 0.92 ($p < 0.001$). Rezultatele sunt în concordanță cu cele obținute de Gallotti și colaboratorii au arătat că CHC

sunt tumori cu duritate mai redusă în comparație cu parenchimul hepatic înconjurător, cu o medie pSWE în CHC de 2.17 față de 2.99 m/s în parenchimul hepatic. Studiile anterioare au demonstrat că FHC maligne sunt, în general, mai rigide decât leziunile benigne, raportând următoarea ordine descrescătoare a rigidității tumorale: MH > CHC > HNF > HH. În cazul cirozei hepatice, nodulii de HCC pot avea rigiditatea mai scăzută decât parenchimul hepatic adiacent și, de asemenea, decât alte FHC maligne (MH și CCI).

ME la nivel tumoral trebuie interpretate în contextul clinic al pacientului examinat. Studiul nostru se concentrează pe caracteristicile elastografice ale CHC la pacienții ciroză hepatică care prezintă un parenchim hepatic rigid de fond. Raportul VTQ (VTQ ratio) în studiul nostru a fost de 1.33 ± 0.66 m/s, demonstrând o rigiditate mai scăzută a nodulilor de CHC în comparație cu parenchimul hepatic adiacent. Raportul de rigiditate leziune-parenchim în cazurile de CHC este în concordanță cu alte studii care au analizat utilitatea VTQ ratio în diferențierea tumorală. Contextul clinic influențează performanța de diagnostic a elastografiei. În practica clinică, pentru diagnosticul diferențial al FHC trebuie luate în considerare mai mulți parametri precum vârsta, patologia asociată, testele de laborator și rezultatele altor tehnici imagistice.

Un punct forte al acestui studiu este distribuția omogenă a etiologiei leziunilor incluse, toate CHC, având în vedere dificultățile de diagnosticare a acestor FHC în practica clinică. De asemenea, a fost posibilă integrarea elastografiei cu US și CEUS pentru a obține o abordare US de tip multiparametrică a FHC care poate fi cu ușurință aplicată în practică pentru toate leziunile analizate. Cunoașterea caracteristicilor elastografice ale CHC ar putea fi utilă în practica clinică în cazul examinărilor CEUS cu rezultat neconcludent pentru evaluarea unei FHC la un pacient cu ciroză hepatică. Valorile medii ale ME VTQ realizate în CHC cu examen CEUS concludent vs. CEUS neconcludent, nu a relevat diferențe statistice semnificative 2.12 ± 0.58 vs. 2.10 ± 0.62 ($p = 0.72$). Astfel, se poate întări suspiciunea de CHC atunci când obținem valori medii ale VTQ la nivelul nodulilor examinați care indică o rigiditate mai redusă în comparație cu parenchimul hepatic înconjurător. Elastografia pSWE poate fi un instrument util în orientarea diagnosticului și a necesității unei evaluări ulterioare rapide. Evaluarea tumorală prin softul VTQ poate fi ușor integrat în protocoalele de imagistică care implică deja US standard și CEUS pentru evaluarea CHC fără costuri suplimentare semnificative.

Fezabilitatea metodei pSWE – aplicația VTQ în evaluarea tumorală și a parenchimului hepatic este susținută de o reproductibilitate intra- și inter-operator foarte bună atât la pacienții cu ciroză hepatică, cât și la cei fără patologie hepatică de fond. Reproducibilitatea intra-observator pentru ME prin VTQ în HCC a fost excelentă ICC: 0.902 (95% CI: 0.87–0.950).

Rezultatele studiului nostru au arătat o reproductibilitate inter-operator a determinărilor VTQ excelentă 0.950 (95% CI 0.910–0.972), dar s-a putut observa o variabilitate mai mare a determinărilor elastografice la nivel tumoral în funcție de dimensiunea, heterogenitatea și profunzimea la care este localizată leziunea.

Experiența clinică în elastografie de tip pSWE nu are impact asupra reproductibilității inter-observator a VTQ în evaluarea tumorală, fapt demonstrat în studiul nostru prin diferența minimă a valorilor medii VTQ obținute atât la nivel tumoral, cât și la nivelul parenchimului hepatic adiacent de către operatorul novice și cel expert în elastografie. Având în vedere eficientizarea timpului legată de durata procedurii de evaluare elastografică tumorală, studiul nostru a arătat că 5 ME prin VTQ sunt suficiente pentru obținerea unor rezultate fiabile.

Chiar dacă studiul nostru a inclus un număr relativ mare de CHC ($n=88$), prezintă și limitări care trebuie menționate: a) lipsa unui lot control cu alte tipuri de FHC hepatice benigne/maligne detectate în contextul cirozei hepatice; b) nu au fost disponibile biopsii pentru CHC analizate, astfel nu s-a putut efectua o corelație între valorile VTQ și gradul de diferențiere tumorală. Cu toate acestea, obiectivul principal al studiului a fost caracterizarea elastografică a CHC în contextul cirozei hepatice și fezabilitatea metodei VTQ pentru evaluarea rigidității tumorale.

Direcții viitoare de cercetare trebuie să includă studii multicentrice prospective în care să fie analizate caracteristicile elastografice a diferitelor tipuri de FHC în diverse contexte clinice pentru a integra corect elastografia în algoritmul de diagnostic al CHC.

2.5. Concluzii

Metoda elastografică VTQ aduce informații complementare unei evaluări US standard pentru privire la rigiditatea tumorală și cea hepatică. Valorile medii ale determinărilor VTQ la nivelul nodulilor de CHC au fost 2.16 ± 0.75 m/s. Cunoașterea rigidității HCC ar putea susține o abordare bazată pe algoritmi a FHC la pacientul cu ciroză hepatică.

ICC-urile bune pentru valorile medii ale ME arată că VTQ este o metodă cu reproductibilitate intra- și inter-operator foarte bună în evaluarea atât a rigidității tumorale, cât și a parenchimului hepatic. Determinarea a cinci ME prin VTQ sunt suficiente pentru evaluarea tumorală. Experiența în elastografie nu influențează reproductibilitatea metodei VTQ în evaluarea tumorală sau a parenchimului hepatic.

3. Conceptul de ultrasonografie multiparametrică (MPUS) în diagnosticul formațiunilor hepatice circumscrise. Studiul III – Aportul unei abordări de tip MPUS în diagnosticul formațiunilor hepatice circumscrise cu rezultate neconcludente la CEUS folosind un clasificator bazat pe un arbore de decizie binar

3.1. Context și obiective

Având în vedere detectarea US frecventă a FHC, o abordare MPUS poate aduce informații nu doar cu privire la morfologia și topografia acestora, ci și date funcționale și hemodinamice care interpretate corect în contextul clinic și biologic asociat poate oferi un diagnostic final rapid și cost-eficient privind natura și tipul tumoral. Acest aspect este important este important pentru pacient în termeni de diagnostic, opțiuni terapeutice curative și prognostic.

Obiective: aportul unei abordări MPUS în diagnosticul FHC cu rezultate neconcludente la CEUS, utilizând o clasificare bazată pe arbori de decizie binari pentru a evidenția malignitatea formațiunilor; acuratețea MPUS pentru diagnosticul diferențial al naturii tumorale (benignă/malignă); rata de identificare corectă a tipului tumoral prin utilizarea acestui algoritm.

3.2. Materiale și metode

Tipul studiului și selecția pacienților

Tipul studiului a fost unul retrospectiv și a inclus o reevaluare a FHC cu rezultate neconcludente în examinarea CEUS conform criteriilor de diagnostic ale ghidului EFUMB [34] în CEUS pe o perioadă de 2 ani (interval 2017-2018). Toate FHC incluse în studiu au prezentat evaluare imagistică secțională cu contrast – CT sau RMN cu SDC sau biopsie cu examen histopatologică, considerate metode de referință pentru diagnosticul final al FHC.

Explorarea US și examinarea CEUS a FHC au fost efectuate de către experți în ecografie hepato-biliară cu o experiență de peste 10 ani în utilizarea CEUS. Protocolul de examinare CEUS a respectat recomandările ghidului EFSUMB și a fost detaliat în subcapitolul materiale și metode ale studiilor anterioare. Pattern-ul vascular atipic al FHC în cazurile analizate au fost raportate în interpretarea CEUS cu rezultat neconcludent. Echipamentul US folosit pentru evaluarea FHC a fost LOGIQ E9 de la General Electric Healthcare (Chalfont, St. Giles, Marea Britanie). Operatorul nu a fost informat asupra diagnosticului final în perioada de analiză post-procesare a FHC.

Etapile MPUS pentru evaluarea formațiunilor hepatice circumscrise cu rezultat neconcludent la examinarea CEUS

Etapă I – evaluarea rigidității hepatice. Prima etapă a fost de a exclude sau de a confirma prezența cirozei hepatice (fibroză F = 4) prin măsurarea rigidității hepatice (RH)

prin metode de elastografie de tip SWE. Determinările elastografice au fost efectuate și interpretate conform ghidului EFSUMB pentru elastografie hepatică. Tehnicile de elastografie folosite au fost: a) **tehnica 2D-SWE.GE**, modulul de elastografie fiind integrat în sistemul de US LOGIQ E9, determinările elastografice au fost efectuate cu o sondă C1-6-D ; b) **elastografia impulsională - FibroScan®**, folosindu-se sondele M sau XL în funcție de greutatea pacientului .

Etapă II – analiza TIC. Această etapă a constat în efectuarea unei analize cantitative a perfuziei tisulare în faza tardivă a evaluării CEUS folosind funcția TIC și de a evidenția prezența fenomenului de washout la nivelul FHC. Faza vasculară tardivă (>120 s) a fiecărei FHC a fost reevaluată prin analiza curbei timp-intensitate (aplicația TIC). Parametrii de ajustare a curbei pentru washout care au fost evaluați pentru a evidenția prezența și a unui minim fenomen de washout al FHC evaluate au fost: timpul până la vârf (time to peak), aria de sub curbă (area under the curve), gradientul maxim și gradientul curbei. Ajustarea curbei pentru washout a fost calculată prin următoarea formulă: Washout: $F(t) = A \exp(-kt) + B$. Au fost selectate două regiuni de interes, una corespunzătoare ariei tumorale și a doua regiune de referință în apropierea parenchimului, care poate fi percepută la aceeași profunzime.

Etapă III – analiza parametrică imagistică. În această ultimă etapă s-a evaluat cinetica perfuziei FHC pe baza unei hărți codate color disponibilă prin aplicația de imagistică parametrică implementată în aparatul de US GE-LOGIQ E9. Faza arterială (cu debut la 10–20s de la injectarea contrastului, cu durată până la 30–45 s) a fiecărei FHC cu CEUS neconcludent reevaluată și analizată prin aplicația PI. Clasificarea FHC a fost realizată în funcție de comportamentul vascular tipic la contrastul ecografic.

Clasificarea bazată pe un arbore de decizie binar

După procesarea tuturor etapelor algoritmului MPUS și gruparea datelor, a fost utilizat un arbore de clasificare și decizie binară (binary decision tree classifier - BDTC) pentru a facilita deciziile asistate de calculator. Acest proces folosește un model de arbore decizional pentru a utiliza datele MPUS și a ajunge la concluzii despre prezența cirozei, malignitatea formațiunilor și, în final, tipul formațiunii.

Analiza statistică

Analiza statistică a fost efectuată folosind MedCalc v19.3 de la MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgia. Comparările variabilelor categorice au fost efectuate folosind testul chi-pătrat sau testul exact Fisher, iar variabilele continue au fost evaluate cu testul t-Student sau testul Mann-Whitney. O valoare $p < 0.05$ a fost considerată a fi semnificativă din punct de vedere statistic. Analiza de regresie liniară a fost folosită pentru analiza TIC și a factorilor asociați cu malignitatea.

Pentru evaluarea performanței scorului MPUS, s-a utilizat analiza caracteristicilor de funcționare ale receptorului (ROC). Valorile de cut-off optime au fost obținute din curbele caracteristice ale operatorului receptor corespunzător. S-au calculat sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictiv pozitivă, valoarea predictiv negativă și acuratețea algoritmului.

3.3. Rezultate

Lotul studiat a inclus un total de 91 de pacienți diagnosticați cu FHC în US standard care au necesitat evaluare CEUS pentru caracterizare, dar fără a se obține un rezultat concludent. Vârsta medie a lotului a fost de 62.3 ± 6.4 ani și cu distribuție omogenă în funcție de sex. Diagnosticul de ciroză hepatică a fost stabilit în 37.4% (34/91) dintre cazuri.

Procentul de malignitate în lotul studiat a fost de 56 % (51/91), CHC fiind cea mai frecventă FHC malignă (34/51), fiind urmat de MH (13/51). Cele mai frecvente FHC benigne au fost HH (7/40) și nodulii de regenerare (7/40). Diagnosticul final, stabilit conform metodelor de referință, a celor 91 FHC cu rezultate neconcludente la CEUS a fost următorul: 34 CHC, 13 metastaze, 7 hemangioame, 7 noduli de regenerare, 5 arii de steatoză parcellară, 3 arii fatty-free, 4 colangiocarcinoame, 2 abcese, 5 adenoame și 11 alte FHC benigne (precum chisturi biliare complexe, arii de infarct parenchimatous și anomalii vasculare).

Diferențe statistic semnificative între formațiunile maligne și cele benigne în analiza TIC-CEUS au fost obținute doar prin intermediul parametrului AREA (25.08 ± 37.98 și 7.08 ± 42.6 , $p = 0.04$). De asemenea, am testat următorii parametri: A (diferența dintre B și intensitatea de interceptare la $t = 0$), B (intensitatea minimă la $t = \text{infinit}$), k (gradientul la $t = 0$, calculat prin "A*k"), TtoPk (timpul până la intensitatea maximă de la începutul la sfârșitul imaginii). Cu excepția AREA, restul parametrilor din cadrul analizei TIC nu au relevat rezultate cu semnificație statistică (toate valorile au prezentat $p > 0.05$).

Prin analiza regresiei s-a demonstrat o relație statistic semnificativă între aria de la nivelul FHC și cea de la nivelul parenchimului hepatic ($p = 0.02$). Ecuația de regresie ($y = -12.21 + 0.16 x$) a arătat că coeficientul pentru aria din parenchim este 0.16. Coeficientul indică faptul că pentru fiecare unitate suplimentară la nivelul ariei din parenchim, aria din leziune va crește cu o medie de 0.16 dB.

Cea mai bună valoare de cut-off pentru aria de la nivelul FHC utilizată în prezicerea caracterului malign și a prezenței washout-ului în formațiunile neconcludente a fost >19.3 dB cu AUROC de 0.58, o Se de 74.0% și o Sp de 45.7%. Performanța diferitelor metode bazate pe US în discriminarea naturii tumorale este prezentată în Tabelul 26.

US standard a prezentat o Se de 15.6% cu un AUROC de 0.52 în detectarea leziunilor maligne, în schimb elastografia a avut un AUROC de 0.64 și o Se de 74.5%. Prin fuziunea rezultatelor obținute cu ajutorul elastografiei, împreună cu valoarea cut-off de la nivelul ariei din formațiuni din analiza fazei tardive CEUS-TIC s-a observat o performanță de diagnostic mai bună cu un AUROC de 0.72 și o Se de 90.2% pentru detectarea leziunilor maligne cu washout (Figura 29). Prin abordarea MPUS s-a reușit clasificarea corectă a 66/91 dintre FHC analizate, cu o acuratețe de 72.3%.

Algoritmul BDTC

Algoritmul BDTC (clasificator bazat pe un arbore de decizie binar) se bazează pe rezultatele obținute prin analiza statistică a caracteristicilor determinate pri abordarea MPUS. Algoritmul BDTC elaborat pentru diagnosticul FHC a fost alcătuit din:

- a) parametrul analizei CEUS-TIC cu o valoare de cutoff de <19.3 dB ;
- b) elastografie (pacienții fiind împărțiți în funcție de gradul fibrozei în cele două categorii de pacienți non-cirofici- fibroză $< F4$ și, respectiv, pacienți cirofici - fibroză $= F4$);
- c) tipul de captare și prezența fenomenului de washout.

Cu ajutorul acestui algoritm, am clasificat corect 71/91 de leziuni în funcție de natura malignă sau benignă, prezentând o acuratețe de 78.0%. Din punct de vedere statistic, nu s-au obținut diferențe între performanța de diagnostic a FHC benigne în comparație cu cele maligne (72.3% vs. 78.0%, $p = 0.39$). Tipul FHC a fost diagnosticat corect în 20 de cazuri de FHC cu CEUS neconcludent, cu o rată de detectare de 28%. Cele 20 de FHC care au fost diagnosticate corect au fost reprezentate de: 9 CHC, 6 MH, 2 HFN, 2 arii de fatty-free.

Analizând FHC clasificate corect din punct de vedere al caracterului malign/benign, s-a putut constata că majoritatea formațiunilor care vor beneficia de acest algoritm de diagnostic sunt CHC (23 detectate ca maligne), MH (9 detectate ca maligne) și noduli de regenerare (5 detectați ca benigni). În ceea ce privește performanța BDTC prezentată anterior în cazurile cu rezultate benigne / maligne, am clasificat corect 44 de FHC ca leziuni maligne dintr-un total de 51 și 27 de FHC ca leziuni benigne dintr-un total de 40. Pe baza acestor date s-a calculat performanța algoritmului BDTC în diferențierea naturii tumorale: acuratețe = 78%, sensibilitate = 62%, specificitate = 45%, precizie = 80%, și scor F1 = 69.8%.

4. Discuții

Progresele în domeniul US a permis dezvoltarea de noi aplicații implementate în ecografele moderne care permit examinatorului să obțină o mai bună înțelegere a modificărilor structurale, funcționale și hemodinamice ale FHC. În cadrul studiului prezent, s-a dezvoltat un clasificator bazat pe o abordare MPUS pentru a asista în reevaluarea FHC care au fost inițial examinate prin CEUS la care s-a obținut un rezultat neconcludent. În acest context, analiza MPUS a inclus examinarea CEUS, elastografia hepatică și aplicații precum TIC (pentru cuantificarea AC și permite analiza perfuziei tisulare) și PI care îi permite examinatorului să documenteze mai bine timpul de sosire al contrastului și pattern-ul

de captare în faza arterială folosind o hartă cu codată color. Astfel, a fost dezvoltat un clasificator bazat pe arbore de decizie binar (algoritmul BDTC), care ne-a ajutat să excluzem sau să includem malignitatea în prima etapă și tipul formațiunii în a doua etapă.

Deși performanța CEUS în caracterizarea FHC este foarte bună, există cazuri în care examinarea CEUS nu poate stabili cu certitudine diagnosticul final al FHC. În acest context, mulți factori pot contribui la rezultatele neconcludente CEUS precum ciroza hepatică, dimensiunea FHC, gradul de diferențierea histologică, anomalii vasculare sau lipsa unei ferestre ecografice adecvate pentru examinare.

Terminologia MPUS a fost discutată în mai multe editoriale în care s-au subliniat noile tehnici dezvoltate în doamenul US și potențialul utilizării acestor proceduri în practica clinică. Până în prezent, a existat un singur raport privind ecografia multiparametrică în FHC. Algoritmul MPUS propus de Grgurevic și colaboratorii pentru evaluarea unei FHC „de novo”, autorii împart tumorile în tumori solide și chistice. În studiul nostru, nu am considerat acest lucru necesar, având în vedere incidența scăzută a leziunilor chistice maligne în practica zilnică și ușurința cu care se poate diagnostica un chist simplu folosind US standard. În studiul nostru, am ales să dihotomizăm doar pacienții cu ciroză de cei fără ciroză, deoarece am putut cuantifica informațiile utilizând măsurătorile elastografice cu privire la gradul rigidității hepatice..

În afara algoritmului practic propus, am investigat mai mulți parametri în evaluarea fazei tardive CEUS cu ajutorul aplicației TIC pentru a evidenția malignitatea și PI pentru tipul formațiunii, cuantificând obiectiv semnalele de washout și wash-in. În studiul nostru, am evaluat FHC neconcludente care au fost evaluate prin CEUS, ceea ce înseamnă că leziunile analizate au fost mai dificil de interpretat decât într-o situație standard, chiar și pentru un expert în examinarea CEUS. Cea mai frecventă leziune în cazul FHC neconcludente analizate în acest studiu a fost CHC, care a reprezentat 37% din totalul leziunilor analizate. Cu toate acestea, dacă luăm în considerare nodulii regenerativi care pot fi considerați precursori ai CHC, procentul va crește la 45%. Diagnosticul de CHC a reprezentat o provocare în studiul de față, precum și în alte studii relevante. În cadrul acestui studiu, s-a utilizat un clasificator bazat pe arbore de decizie binar (BDTC) pentru evaluarea FHC. S-a demonstrat că algoritmul BDTC este util în detectarea cu precizie a benigneității/malignității leziunilor, însă rezultatele obținute în evaluarea tipului formațiunii au fost mai puțin satisfăcătoare. Totuși, acest clasificator reprezintă un precursor pentru utilizarea metodelor de învățare automată și, în final, a rețelelor neuronale în evaluarea FHC. Acest studiu prezintă mai multe limitări. În primul rând, natura retrospectivă și evaluarea unui eșantion relativ mic, în care doar anumite formațiuni au avut examen histologic ca referință, ceea ce poate introduce un posibil bias în ceea ce privește standardul de aur. În plus, caracteristicile MPUS utilizate în cadrul acestui studiu se bazează pe aplicații implementate într-un singur sistem US (LOGIQ E9 de la GE), ceea ce reprezintă o limitare importantă a studiului.

Studiul prezent, reprezintă prima publicație care ia în considerare strategia MPUS pentru evaluarea FHC neconcludente în CEUS, contribuind astfel la economisirea timpului și resurselor. Abordarea MPUS poate fi considerată o opțiune recomandată pentru evaluarea hepatică. Caracteristicile de bază și avansate ale US pot fi combinate într-un sistem bazat pe inteligența artificială și MPUS, ceea ce ar putea depăși unele dintre limitările US tradiționale.

3.5. Concluzii

Prin reevaluarea FHC cu rezultate neconcludente în examinarea CEUS utilizând algoritmul MPUS cu ajutorul unui clasificator bazat pe un arbore de decizie binar s-a reușit stabilirea diagnosticului de malignitate în 78% din cazuri și a tipului formațiunii în 28% din cazuri.

CONCLUZII FINALE

1. Raportarea standardizată a interpretărilor CEUS este eficientă în stratificarea FHC la pacienții cu risc de dezvoltare a CHC.
2. Categoria LR-5 a algoritmului CEUS LI-RADS este înalt predictivă pentru diagnosticul de CHC.
3. Prevalența CCI în contextul cirozei hepatice a fost de 1.9 % (9/464), fără cazuri incluse în categoria LR-5.
4. Riscul de CHC crește progresiv de la categoria LR-3 la LR-5.
5. Având în vedere imposibilitatea excluderii malignității FHC din categoriile LR-3, LR-4 și LR-M trebuie luată în considerare biopsia hepatică pentru diagnosticul final.
6. Reproducibilitatea intra- și interobservator a pSWE VTQ este excelentă, metoda fiind utilă atât pentru evaluarea rigidității formațiunilor hepatice, cât și a parenchimului hepatic.
7. Determinarea a cinci măsurători elastografice prin VTQ sunt suficiente pentru evaluarea tumorală.
8. Experiența în elastografie nu influențează reproductibilitatea metodei VTQ în evaluarea tumorală sau a parenchimului hepatic.
9. Evaluarea prin metoda pSWE VTQ permite caracterizarea elastografică a CHC.
10. Valorile medii ale determinărilor VTQ la nivelul nodulilor de CHC au fost 2.16 ± 0.75 m/s. Cunoașterea rigidității HCC ar putea susține o abordare bazată pe algoritmi a FHC la pacientul cu ciroză hepatică.
11. Prin abordarea MPUS s-a reușit clasificarea corectă a 66/91 dintre FHC cu rezultate neconcludente în examinarea CEUS, cu o acuratețe de 72.3%.
12. Cu algoritmul BDTC (clasificator bazat pe arbore de decizie binar) dezvoltat în baza evaluării MPUS a FHC am stabilit diagnosticul de malignitate în 78% din cazuri și a tipului formațiunii în 28% din cazuri.