

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
DEPARTAMENTUL DE GASTROENTEROLOGIE
ȘI HEPATOLOGIE**

RUXANDRA-GEORGETA MARE



TEZĂ DE DOCTORAT

**UTILITATEA ELASTOGRAFIEI PE BAZĂ DE ULTRASUNETE
IN EVALUAREA FIBROZEI HEPATICE**

REZUMAT

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. IOAN SPOREA

Timișoara

2017

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	VI
Lista abrevierilor.....	VII
Indexul Figurilor	X
Indexul Tabelelor	XII
Mulțumiri	XIV
INTRODUCERE.....	XV

PARTEA GENERALĂ

1. Context științific actual	1
1.1. Metode de evaluare ale fibrozei hepatice	1
1.2. Puncția biopsie hepatică	2
1.3. Principiile tehnicilor elastografice bazate pe ultrasunete	5
1.4 Elastografia Tranzitorie Unidimensională (ETU)	7
1.4.1.Principiul și tehnica ETU	7
1.4.2. Reproducibilitate și limitări ale ETU	9
1.4.3. Utilitatea ETU în evaluarea fibrozei hepatice	11
1.5 Elastografia de tip „point share wave” (pSWE)	13
1.5.1. Tipuri și tehnica elastografiei pSWE	13
1.5.2. Fezabilitate, reproducibilitate și limitări ale elastografiei pSWE	16
1.5.3. Utilitatea în evaluarea fibrozei hepatice a elastografiei pSWE	17
1.6. Elastografia bidimensională de tip 2D-SWE	19
1.6.1. Tehnica elastografiei 2D-SWE	19
1.6.2. Fezabilitate, reproducibilitate și limitări ale elastografiei de tip 2D- SWE	24
1.6.3. Utilitate în evaluarea fibrozei hepatice a elastografiei 2D-SWE	25
1.7. Elastografia de tip „strain”	27

1.7.1. Tehnica elastografiei de tip strain	27
1.7.2. Fezabilitate, reproductibilitate și limitări ale HI-RTE	29
1.7.3. Utilitatea elastografiei HI-RTE în evaluarea fibrozei hepatice	30

PARTEA SPECIALĂ

2. Obiectivele cercetării.....	34
3. Materiale și metode.....	35
3.1. Subiecți	35
3.2. Operatori	36
3.3. Determinări elastografice	37
3.3.1 Elastografia Tranzitorie Unidimensională (ETU)	37
3.3.2. Elastografia ElastPQ	38
3.3.3. Elastografia VTQ	38
3.3.4 Elastografia SSI	39
3.4 Fibrotest	39
3.5 Ecografie abdominală	40
3.6. Analiza statistică	40
4. Rezultate	43
4.1. Fezabilitatea Elastografiei Tranzitorii Unidimensionale (ETU) cu sondele M și XL in practica clinica curentă și la subiecții supraponderali și obezi	43
4.2. Valoarea Elastografiei Tranzitorii Unidimensionale (ETU) la subiecții cu diabet zaharat tip 2	47
4.3. Utilitatea Elastografiei Tranzitorii Unidimensionale (ETU) în monitorizarea valorilor rigidității hepatice la subiecții cu HCV aflați sub tratament antiviral fără interferon	53
4.4. Reproductibilitatea elastografiei de tip point share wave ElastPQ	58
4.4.1. Reproductibilitatea intraoperator a ElastPQ	59

4.4.2. Reproducibilitatea interoperator a ElastPQ.....	61
4.5. Curba de învățare a tehnicii ElastPQ	64
4.6. Elastografia ElastPQ la subiecții fără patologie hepatică	65
4.7. Performanța elastografiei ElastPQ la subiecții cu hepatopatii cronice virale B și C	67
4.8. Fezabilitatea și concordanța dintre VTQ, ElastPQ, SSI și ETU în evaluarea fibrozei hepatice.....	72
5. Discuții	77
CONCLUZII.....	92
BIBLIOGRAFIE	94
ANEXE	I

CUVINTE CHEIE: elastografie, fibroză hepatică, hepatopatii cronice

INTRODUCERE

Hepatopatiile cronice de diverse etiologii (virale B și C, datorate consumului excesiv de alcool- steatohepatite alcoolice, datorate ficatului gras non-alcoolic, de cauze autoimune sau colestatice) sunt întâlnite destul de frecvent în practica zilnică a hepatologului. Proporția pacienților afectați, variază în funcție de aria geografică, în funcție de incidența infecțiilor virale cu virusul B și C, de consumul de alcool, de prevalența obezității și a sindromului metabolic.

În aceste condiții cum putem evalua și monitoriza acești pacienți?

Severitatea fibrozei poate fi evaluată invaziv prin biopsie hepatică sau non-invaziv prin teste biologice sau metode elastografice. Chiar dacă biopsia hepatică este considerată standardul de aur în evaluarea fibrozei și a inflamației hepatice, datorită caracterului său invaziv și datorită faptului că este asociată cu unele complicații, numărul lor s-a redus semnificativ în favoarea metodelor elastografice.

Există la ora actuală două tipuri de metode elastografice, bazate pe ultrasunete și elastografia RMN care datorită costurilor ridicate nu este utilizată în practica clinică curentă în țara noastră. Numărul metodelor elastografice bazate pe ultrasunete a crescut semnificativ, fiecare metodă fiind grevată de anumite limitări.

În acest context, cercetarea de față dorește să sublinieze utilitatea elastografiei bazate pe ultrasunete în practica clinică.

PARTEA SPECIALĂ

2. OBIECTIVELE CERCETĂRII

Un prim obiectiv în cadrul acestei teze a fost acela de a determina fezabilitatea celei mai utilizate elastografii, și anume Elastografia Tranzitorie Unidimensională (ETU) folosind ambele sonde (M și XL) în practica clinică și la subiecții supraponderali și obezi. Al doilea obiectiv a constat în cuantificarea valorii ETU la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și utilitatea acesteia în monitorizarea valorilor rigidității hepatice la pacienți cu ciroză hepatică virală C aflați sub tratament antiviral fără interferon.

De asemenea în cadrul acestei teze am analizat reproductibilitatea intra și interoperator a elastografiei de tip point share wave (ElastPQ) în practica clinică, aceasta fiind o metodă mai nou apărută.

Am identificat curba de învățare a tehnicii ElastPQ, performanța acestei metode în evaluarea rigidității hepatice la subiecții cu hepatopatii cronice virale B și C precum și la subiecții fără patologie hepatică.

În final, scopul a fost să determin fezabilitatea și concordanța dintre noile metode bazate pe ultrasunete (VTQ, ElastPQ, și SSI) și Elastografia Tranzitorie Unidimensională, metodă deja validată.

3. MATERIALE ȘI METODE

Am inclus în cercetarea de față 4487 de subiecți, 2355 (52.5%) femei și 2132 (47.5%) bărbați, cu vârste cuprinse între 17 și 85 de ani (medie 55 ani). Evaluarea subiecților s-a produs în perioada ianuarie 2012 – iunie 2016 în cadrul Clinicii de Gastroenterologie și Hepatologie Timișoara, cu excepția sublotului de 392 de diabetici tip 2 care au provenit din cadrul Clinicii de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice Timișoara și a unui sublot de 225 de subiecți care au provenit din Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie Timișoara și de la Institutul Clinic Fundeni, București.

S-au efectuat două tipuri de studii, unul retrospectiv (ianuarie 2012- octombrie 2014) și altul prospectiv (ianuarie 2013- iunie 2016) evaluați prin diferite metode elastografice (Figura 1)

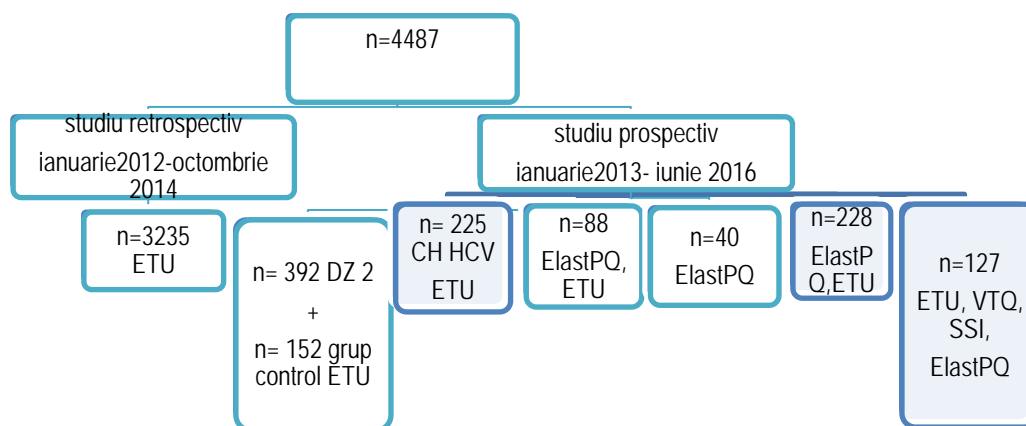


Figura 1: Structura lotului studiat, n-număr subiecți, CH-ciroză hepatică

Toți subiecții incluși în studiu nu au prezentat leziuni focale la nivelul ficatului, vizibile ecografic. Au fost excluși din studiu subiecții cu pacemaker, subiecții cu obstrucție biliară, femeile însărcinate, subiecții care au refuzat efectuarea determinărilor elastografice.

Subiecții incluși în studiu au fost împărțiți în mai multe subploturi (Figura 1) în funcție de metoda elastografică utilizată și tipul studiului. Toți subiecții au fost evaluați prin ecografie abdominală anterior evaluării elastografice pentru a exclude prezența leziunilor hepatice circumscrise și prezența ascitei.

Indiferent de metoda elastografică utilizată (ETU, ElastPQ, VTQ, SSI,) examinările au fost efectuate în condiții a jeun (minim 3 ore), pacientul fiind în decubit dorsal cu mâna dreaptă în maximă abducție iar determinările au fost efectuate la nivelul lobului hepatic drept (3). Dacă au fost efectuate determinări cu două sau mai multe metode elastografice, acestea au fost făcute în cadrul aceleași sesiuni.

S-au realizat 10 determinări valide pentru ETU, VTQ, ElastPQ și 3 pentru SSI, și s-a calculat mediana valorilor care este exprimată în metri/secundă (m/s) pentru VTQ și în kPa pentru celelalte metode elastografice. Am considerat că măsurătoarea nu este validă la VTQ

dacă pe ecran a apărut „X-X-X”, în timp ce la ElastPQ o valoare de „0.00” semnifică că sistemul nu a detectat țesut hepatic, motiv pentru care se consideră că trebuie obținute cel puțin 10 non-zero măsurători pentru ca valoarea finală să fie considerată validă. Pentru ETU, VTQ avem criterii de calitate bine definite și anume obținerea de 10 măsurători valide cu $IQR < 30\%$ și $SR > 60\%$. Pentru ElastPQ inițial nu existau criterii de calitate, un studiu recent (68) a sugerat că $IQR/M \leq 30\%$ este cel mai important criteriu de calitate dacă se obțin cel puțin 5 măsurători iar pentru SSI producătorul nu a recomandat utilizarea a nici unui criteriu de calitate iar ghidul EFSUMB(3) nu recomandă utilizarea unuia în mod specific având în vedere că rezultatele sunt discordante și limitate.

În cadrul subplotului de 392 de diabetici evaluați prin ETU pentru o bună diferențiere între diferitele stadii de fibroză am utilizat valorile de cut-off propuse de Wong și colaboratorii în 2010 (153): F2-F3 7-10.2kPa; F4 ≥ 10.3 kPa. În schimb, în lotul în care am evaluat performanța elastografiei ElastPQ luând ETU ca metodă de referință, am utilizat cele mai recente valori de cut-off publicate în meta-analiza lui Tsochatzis (53): 7.0kPa pentru fibroză semnificativă ($F \geq 2$), 9.5kPa pentru fibroză severă ($F \geq 3$) și 12.0 kPa pentru ciroză hepatică ($F = 4$).

4. REZULTATE

4.1. FEZABILITATEA ELASTOGRAFIEI TRANZITORII UNIDIMENSIONALE (ETU) CU SONDELE M ȘI XL ÎN PRACTICA CLINICĂ CURENTĂ ȘI LA SUBIECȚII SUPRAPONDERALI ȘI OBEZI

Din totalul de 4487 de subiecți am evaluat fezabilitatea Elastografiei Tranzitorii Unidimensionale (ETU) în practica clinică la 3235 de subiecți. În cadrul acestui subplot am obținut măsurători valide definite ca și $IQR < 30\%$ și $SR \geq 60\%$, utilizând sonda M la 62.2% (2015/3235) dintre subiecți și la 80% (1011/1220) cu sonda XL, utilizată doar atunci când nu s-au putut obține măsurători valide prin sonda M. Astfel prin utilizarea ambelor sonde am obținut o fezabilitate de 93.5%.

În schimb, la subiecții supraponderali am obținut valori de încredere ale rigidității hepatice în 89.9% (1039/1156): majoritar 63.1% (729) prin sonda M iar la obezi într-o proporție de 83.8% (746/890): majoritar prin sonda XL 65.4% (582). Astfel, prin utilizarea ambelor probe la această categorie de subiecți, valori de încredere s-au obținut la 1785 subiecți (87.2%).

4.2. VALOAREA ELASTOGRAFIEI TRANZITORII UNIDIMENSIONALE (ETU) LA SUBIECȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2

Când am evaluat valoarea ETU la un lot de 392 de subiecți cu DZ tip 2 determinări de încredere am obținut la 76% dintre aceștia (298/392). Utilizând valorile de cut-off propuse de Wong și colaboratorii (22), fibroza semnificativă a fost întâlnită la 18.8% dintre subiecții cu steatoză iar 13.8% au prezentat valori ale rigidității hepatice comparabile cu ciroză. Valori sugestive pentru prezența cirozei s-au observat într-o proporție semnificativ mai mare la subiecții cu steatoză moderată și severă (S2+S3) comparativ cu cei care nu au prezentat steatoză sau care au prezentat steatoză ușoară (S0+ S1) 11.5% vs. 2.6%, $p=0.0005$.

4.3. UTILITATEA ELASTOGRAFIEI TRANZITORII UNIDIMENSIONALE (ETU) ÎN MONITORIZAREA VALORILOR RIGIDITĂȚII HEPATICE LA SUBIECȚII CU HCV AFLAȚI SUB TRATAMENT ANTIVIRAL FĂRĂ INTERFERON

Tot în cadrul cercetării am analizat prospectiv (decembrie 2015 - septembrie 2016) dinamica valorilor RH obținute prin ETU la 225 de subiecți cu ciroză hepatică HCV, genotip 1b, la începutul și la sfârșitul tratamentului (EOT) cu regimuri antivirale fără interferon (Viekirax/Exviera + Ribavirină). La un subgrup de 170 de subiecți am analizat dinamica RH și la 12 săptămâni de la EOT.

Astfel din totalul de 225 de subiecți, măsurători valide am obținut în 93.7%, motiv pentru care în analiza finală am inclus 211 de subiecți. În cadrul acestui studiu s-a observat că valoarea medie a RH a scăzut semnificativ după terapia antivirală fără interferon: 26.4 ± 11.7 vs. 23.5 ± 13.3 kPa ($p=0.01$). La un sublot de 170 de subiecți, toți cu răspuns viral susținut (SVR) am continuat efectuarea de determinări ale rigidității hepatice și la 12 săptămâni de la EOT. Valorile medii ale RH au fost semnificativ mai scăzute la 12 săptămâni post EOT comparativ cu valorile medii inițiale (pretratament): 21.3 ± 11 kPa (95% IC: 20.1-24.9) vs. 27.4 ± 11.9 kPa (95% IC: 25.2-29.6) ($p<0.0001$) și comparativ cu valorile de la EOT: 21.3 ± 11 kPa (95% IC: 20.1-24.9) vs. 23.7 ± 13.3 kPa (95% IC: 23.5-24.2) ($p<0.0001$).

4.4 REPRODUCTIBILITATEA ELASTOGRAFIEI DE TIP POINT SHARE WAVE ELASTPQ

Am studiat prospectiv, reproductibilitatea intra și interoperator a celei mai noi metode elastografice de tip point share wave la un lot de 88 de subiecți (44.3% femei, 55.7% bărbați) în perioada decembrie 2015 - iunie 2016. Toți subiecții au fost evaluați și prin ETU și au fost clasificați în cirofici dacă RH obținută la ETU ≥ 12 kPa vs. non-cirofici dacă RH < 12 kPa (23).

Un expert în ecografie abdominală, definit ca primul operator (> 1000 examinări) și experiență în elastografie (> 500) și un începător în ecografia abdominală definit ca și al doilea operator (100 examinări) și experiență limitată în elastografie (50 de măsurători) dar fără experiență în utilizarea ElastPQ au efectuat măsurătorile.

Reproductibilitatea intraobservator a fost studiată la 50 de subiecți, la fel și cea interobservator, 12 subiecți aparținând ambelor grupuri.

Reproductibilitatea intraoperator a fost excelentă, cu un ICC de 0.97 (95% IC: 0.94-0.98). Absența cirozei a fost asociată cu un ICC scăzut, pe când sexul, vârsta, IMC-ul crescut și prezența cirozei definită prin ETU nu par să afecteze valorile RH obținute prin ElastPQ.

Reproductibilitatea interoperator a fost excelentă (ICC = 0.89, 95% IC: 0.82-0.94). Valorile ICC au fost scăzute la femei și subiecți > 65 de ani. De asemenea 95% LOA a prezentat o scala largă la aceste categorii de subiecți.

Tabel 1. Concordanța dintre cei doi operatori utilizând medianele calculate din diferite măsurători ale rigidității hepatice

Măsurători ale rigidității hepatice kPa	Operator 1 mediana, IQR	Operator 2 Mediana, IQR	ICC (95% IC)
3 MRH	5.13 (4.79)	4.91 (5.9)	0.922 (0.862-0.956)
5 MRH	5.66 (6.51)	4.7 (5.1)	0.951 (0.913-0.972)
10 MRH	5.4 (5.71)	5.15 (5.66)	0.952 (0.915-0.973)

MRH- măsurători ale rigidității hepatice, IQR- interval interquartilic, ICC-indice de corelație interclasă, 95% IC –95% interval de încredere

4.5. CURBA DE ÎNVĂȚARE A TEHNICII ELASTPQ

La sublotul de 50 de subiecți la care s-a calculat reproductibilitatea interoperator s-a evaluat și curba de învățare în ElastPQ. Astfel, se pare că operatorul al doilea cu experiență limitată în elastografie a ajuns să obțină măsurători similare cu operatorul mai experimentat

după al 30 subiect. Performanța operatorului al doilea a fost satisfăcătoare obținând un AUROC de 0.735, 95% IC (0.557- 0.913), ($p= 0.01$).

4.6. ELASTOGRAFIA ELASTPQ LA SUBIECȚII FĂRĂ PATOLOGIE HEPATICĂ

Valoarea ElastPQ a fost studiată și la un lot de 40 de subiecți fără patologii hepatice cunoscută (Ag.Hbs negativ, Ac.anti HCV negativ) și toți având o ecografie abdominală normală scopul fiind determinarea valorilor rigidității hepatice la această categorie de subiecți. Valoarea medie a RH la subiecții considerați „normali” a fost de 4.24 ± 0.96 kPa, 95% IC (3.93 - 4.56). Nu s-au decelat diferențe semnificative între valoarea medie obținută la bărbați respectiv la femei, de asemenea nu s-au decelat diferențe semnificative între categoriile de IMC.

4.7. PERFORMANȚA ELASTOGRAFIEI ELASTPQ LA SUBIECȚII CU HEPATOPATII CRONICE VIRALE B ȘI C

Performanța elastografiei ElastPQ a fost studiată la 228 de subiecți cu hepatopatii cronice (26% HBV, 74 % HCV) utilizând ETU ca metodă de referință. În analiza finală am inclus 205/228 de subiecți (89.9%), cu măsurători valide prin ambele metode elastografice. Performanța ElastPQ în predicția diferitelor stadii ale fibrozei hepatice în hepatopatiile cronice B și C utilizând TE ca metodă de referință este prezentată în tabelul 2.

Tabel 2. Performanța ElastPQ pentru diferențierea gradelor de fibroză, considerând ETU metoda de referință într-o cohortă mixtă de pacienți (HBV și HCV)

Stadiul fibrozei	Cut-off	AUROC	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	AC (%)
F \geq 2	>7.2kPa	0.94 IC(0.92-0.97)	84.6 % IC(77.8-90.2)	96.7% IC(88.7-99.6)	98.4% IC(94.3-99.8)	72.8% IC(61.8-82.1)	90%
F \geq 3	>8.5kPa	0.97 IC(0.95-0.99)	88.4% IC(81.7-93.4)	98.6% IC(92.8-100)	99.1% IC(95.3-100)	83.1% IC(73.7-90.2)	92%
F=4	>8.9 kPa	0.97 IC(0.95-0.99)	92.9% IC(86.9-96.6)	93.4% IC(84.8-96.9)	93.8% IC(87.7-97.5)	91.3% IC(83.6-96.2)	93%

4.8 FEZABILITATEA ȘI CONCORDANȚA DINTRE VTQ, ELASTPQ, SSI ȘI ETU ÎN EVALUAREA FIBROZEI HEPATICE

În finalul tezei de doctorat am evaluat fezabilitatea a patru metode elastografice cu unde de forfecare (ETU, VTQ, ElastPQ, SSI) într-o cohortă de 127 de subiecți cu hepatopatii cronice difuze de etiologii diferite (Tabel 3) .

Tabel 3. Fezabilitatea a patru metode elastografice

Metoda elastografică	Fezabilitate	p
ElastPQ vs. TE	85.8% vs. 87.4%	0.84
ElastPQ vs. VTQ	85.8% vs. 92.1%	0.16
ElastPQ vs. SSI	85.8% vs. 95%	0.02
TE vs. SSI	87.4% vs. 95%	0.05
TE vs. VTQ	87.4% vs. 92.1%	0.30
VTQ vs. SSI	92.1% vs. 95%	0.49

p<0.05 semnificativ statistic

Astfel în analiza finală am inclus doar 82/127 subiecți (64.5%) cu măsurători valide și de încredere obținute prin toate cele 4 metode. Concordanța dintre valorile RH obținute prin ElastPQ, VTQ și SSI cu ETU considerată ca metoda de referință este raportată în tabelul 4.

Tabel 4. Concordanța dintre ElastPQ, VTQ și SSI versus ETU

	Coefficient de precizie (Pearson r)	Coefficient de acuratețe (Cb)	Coefficient de corelare a concordanței(CCC)
ElastPQ	0.74	0.86	0.64
VTQ	0.80	0.89	0.72
SSI	0.86	0.95	0.82

CONCLUZII:

1. Fezabilitatea Elastografiei Tranzitorii Unidimensionale în practica clinică utilizând ambele sonde (M și XL) este în populația generală de aproximativ 93% și de 87% la subiecții supraponderali și obezi.
2. Prezența fibrozei semnificative evaluate prin Elastografie Tranzitorie Unidimensională, la subiecții cu diabet zaharat tip 2 și steatoză moderată sau severă este de peste 30%, generând necesitatea evaluării sistematice a acestei categorii de subiecți.
3. Evaluarea prin Elastografie Tranzitorie Unidimensională a rigidității hepatice a permis evidențierea scăderii valorilor medii la EOT la aproximativ 60% dintre subiecții cu ciroză HCV după tratamentul antiviral fără interferon și la circa 75% la 12 săptămâni de la EOT (comparativ cu valorile inițiale pretratament, la pacienții cu SVR).
4. Elastografia ElastPQ prezintă o excelentă reproductibilitate intra și interoperator și nu este influențată de prezența obezității.
5. Obținerea de 5 măsurători de încredere prin ElastPQ este suficientă în practica clinică.
6. Obținerea de măsurători de încredere prin ElastPQ necesită o minimă experiență în elastografie, dar este necesară experiență în ecografia abdominală.
7. Valoarea medie a rigidității hepatice evaluată prin ElastPQ la subiecții fără patologie hepatică cunoscută este de 4.24 ± 0.96 kPa și nu este influențată de sex și gradul indicelui de masă corporală.
8. ElastPQ este o metodă acurată pentru predicția fibrozei semnificative (VPP: 98.4% obținută pentru o valoare de cut-off de 7.2 kPa) și pentru excluderea cirozei (VPN: 91.3% pentru o valoare de cut-off de 8.9kPa)

9. Fezabilitatea metodelor elastografice bazate pe ultrasunete mai noi apărute (ElastPQ, VTQ, SSI) este cel puțin comparabilă sau chiar superioară Elastografiei Tranzitorii Unidimensionale, metodă deja validată internațional.
10. Concordanța dintre ElastPQ, VTQ, și SSI comparativ cu Elastografia Tranzitorie Unidimensională a variat de la moderată pentru elastografia ElastPQ și VTQ la excelentă pentru elastografia SSI.
11. Elastografia pe bază de ultrasunete (ETU, ElastPQ, VTQ, SSI) pare a fi o metodă promițătoare atât în diagnosticul severității fibrozei și a monitorizării subiecților cu hepatopatii cronice virale cât și în screening-ul fibrozei hepatice la diabeticii tip 2, putând fi o alternativă la biopsia hepatică.