Využití Real-Time elastografie jater pro neinvazivní určení stádia jaterního onemocnění

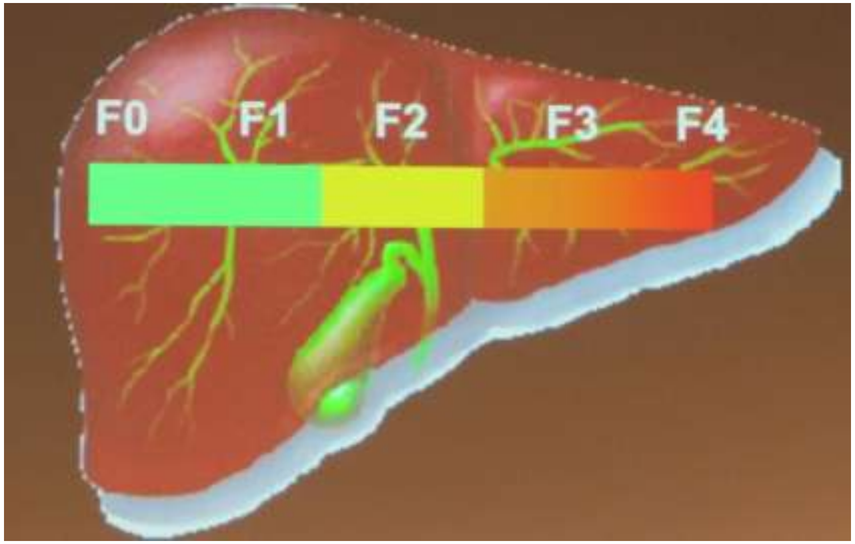
Hejda V[1], Mírka H[2], Skála V[2],

[1] Odd. Gastroenterologie a Hepatologie, 1.Interní klinika FN Plzeň

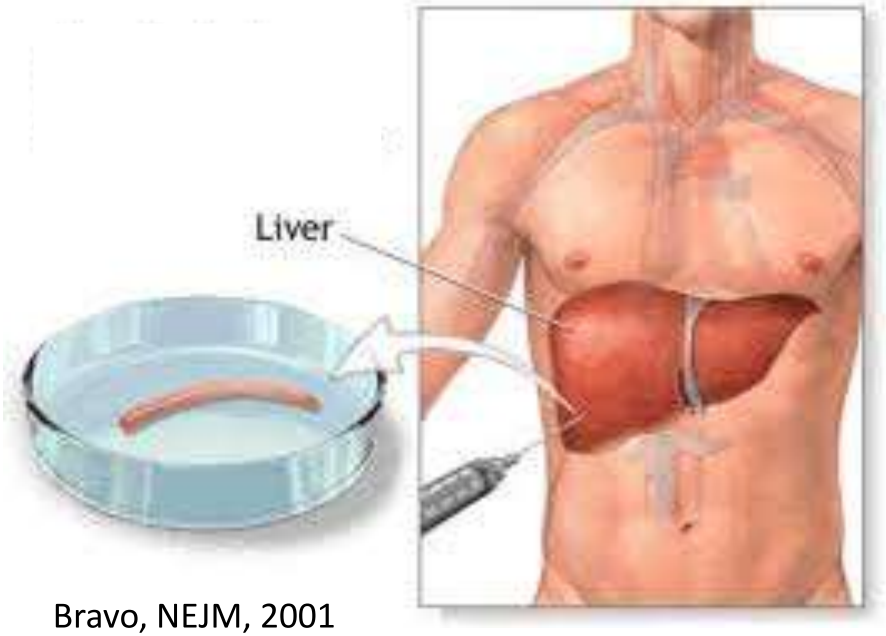
[2] Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

Pokročilost jaterního onemocnění

- Prognóza, léčba a management pacientů s chronickým onemocněním jater závisí na stupni jaterní fibrózy
- Jaterní biopsie byla dlouho „zlatým standartem“ této diagnostiky
- V poslední dekádě prudký rozvoj neinvazivních možností detekce stupně jaterní fibrózy (validovány především pro HBV a HCV)
- Metavir skóre: F0 – F4



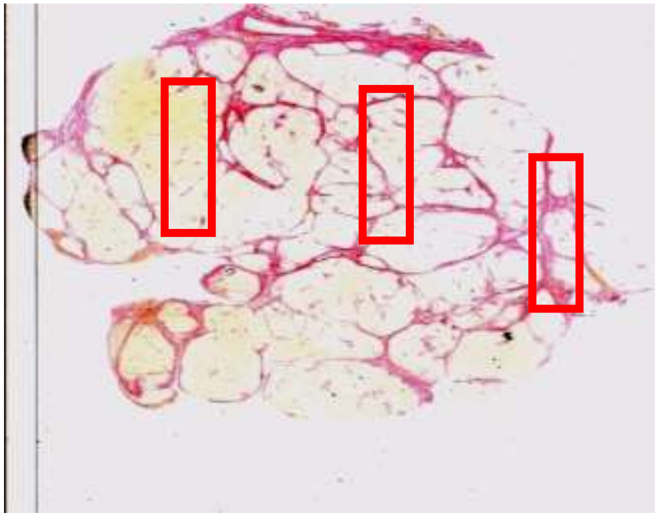
Jaterní biopsie – tzv. „gold standart“, but „imperfect standart“



Bravo, NEJM, 2001

Nevýhody jaterní biopsie:

- invazivní vyšetření
- dostatečný vzorek? (2-3cm, 11 PB)
- sampling error
- interobserver variability
- nemožnost dynamického sledování



Neinvazivní detekce stupně jaterní fibrózy

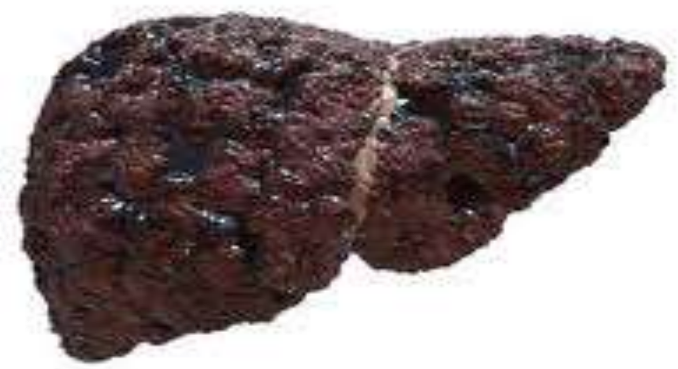
- Dva odlišné, ale komplementární způsoby detekce

Sérové biomarkery

k.HU, laminin, PIIINP, type IV collagen, MMP, TIMP-1, TGF-beta, YKL-40

Obrat (tvorba a odstraňování) extracelulární kolagenní matrix v jaterní tkání

Elasticita jater

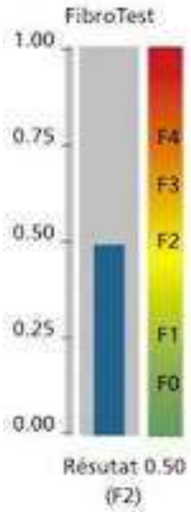


Castera, Pinzani Lancet 2010

Nejvíce validované testy

APRI (AST x 100/trombo)

- Metaanalýza pro signifikantní fibrózu (F3-4) – AUROC 0,77



Fibrotest

- Metaanalýza pro F>2 - AUROC 0,84

- Srovnání jednotlivých postupů pro F3/4:
  - Fibrotest AUROC 0,78
  - Fibrometr AUROC 0,79
  - APRI AUROC 0,72
  - Hepascore AUROC 0,78

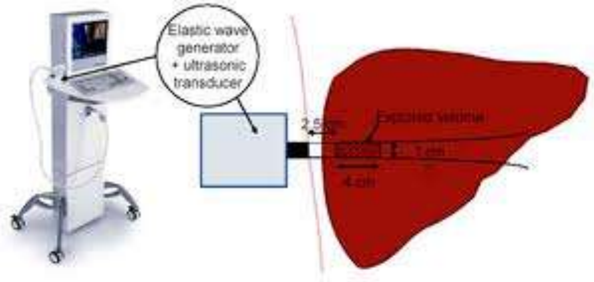
NOT SIGNIFICANT

Degos, JoH, 2010

Jaterní elasticita

Nejpropracovanější a široce validový systém

- Fibroscan®
- Transientní elastografie (mechanický impulz)
- Měří rychlost propagace elast. střižných vln (50 Hz) tkání
- Čím tužší je jaterní tkáň, tím rychleji se shear wave propagují



Sandrin, UBT 2003, Sandrin, J Hepatol 2008

Využitelnost Fibroscanu – selhání metody

(13 669 vyšetření)

Selhání metody – 0 validních měření **Neinterpretovatelné výsledky**

Hlavní limitace vyšetření:

- omezená zkušenost vyšetřujícího
- obezita
- známky metabolického syndromu
- ascites
- interference: edém, cholestáza, inflamace, kongesce

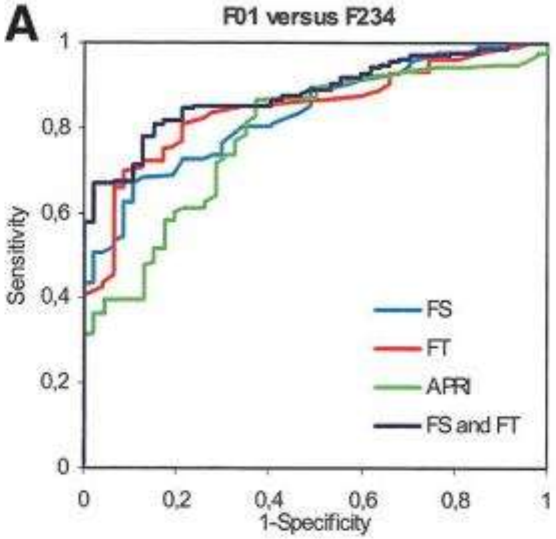
Výhody: rychlost, neinvazivnost, bedside, opakování

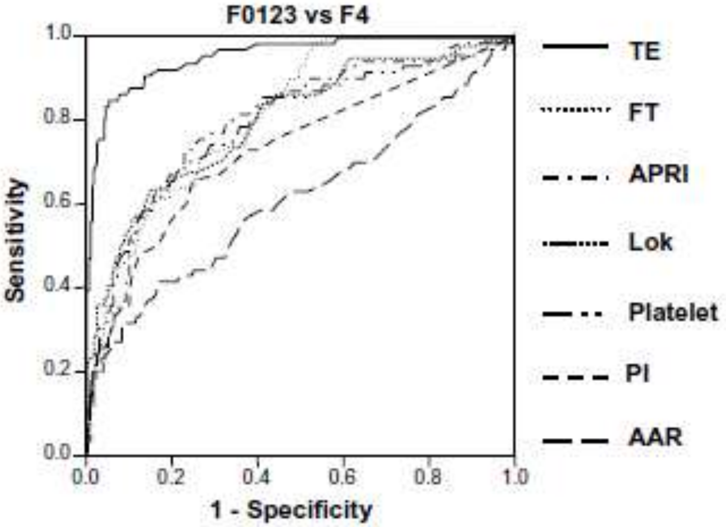
Castera, Hepatology 2010

Přesnost využití Fibroscanu pro detekci signifikantní fibrózy (F>2) a cirhózy (F4) u HBV a HCV pacientů

Authors	Etiologies	Year	Patient (n)	F ≥2 (%)	F4 (%)	Cut-offs (kPa)	AUROC	Se (%)	Sp (%)	CC (%)
Castera et al[66]	HCV	2005	183	74		7.1	0.83	67	89	73
					25	12.5	0.95	87	91	90
Ziol et al[67]	HCV	2005	251	65		8.6	0.79	56	91	68
					19	14.6	0.87	86	96	94
Arena et al[53]	HCV	2008	150	56		7.8	0.91	83	82	83
					19	14.8	0.98	94	92	92
Lupsor et al[68]	HCV	2008	324	65		7.4	0.86	76	84	79
					21	11.9	0.94	87	91	90
Degos et al[64]	HCV	2010	913	62		5.2	0.75	90	32	57
					14	12.9	0.90	72	89	87
Zarski et al[65]	HCV	2012	382	47		5.2	0.82	97	35	64
					14	12.9	0.93	77	90	88
Coco et al[69]	HBV (HCV)	2007	228	62		8.3	0.93	85	91	87
					50[a]	14.0	0.96	78	98	88
Oliveri et al[70]	HBV	2008	188	26		7.5	0.97	94	88	90
					20[a]	11.8	0.97	86	96	94
Marcellin et al[71]	HBV	2009	173	50		7.2	0.81	70	83	76
					8	11.0	0.93	93	87	94
Chan et al[72]	HBV	2009	161		25	12–13.4[b]	0.93	98	75	85
Degos et al[64]	HBV	2010	284	42		5.2	0.78	89	38	59
					10	12.9	0.85	52	93	89

Význam elastografie při detekci signifikantní fibrózy a cirhózy





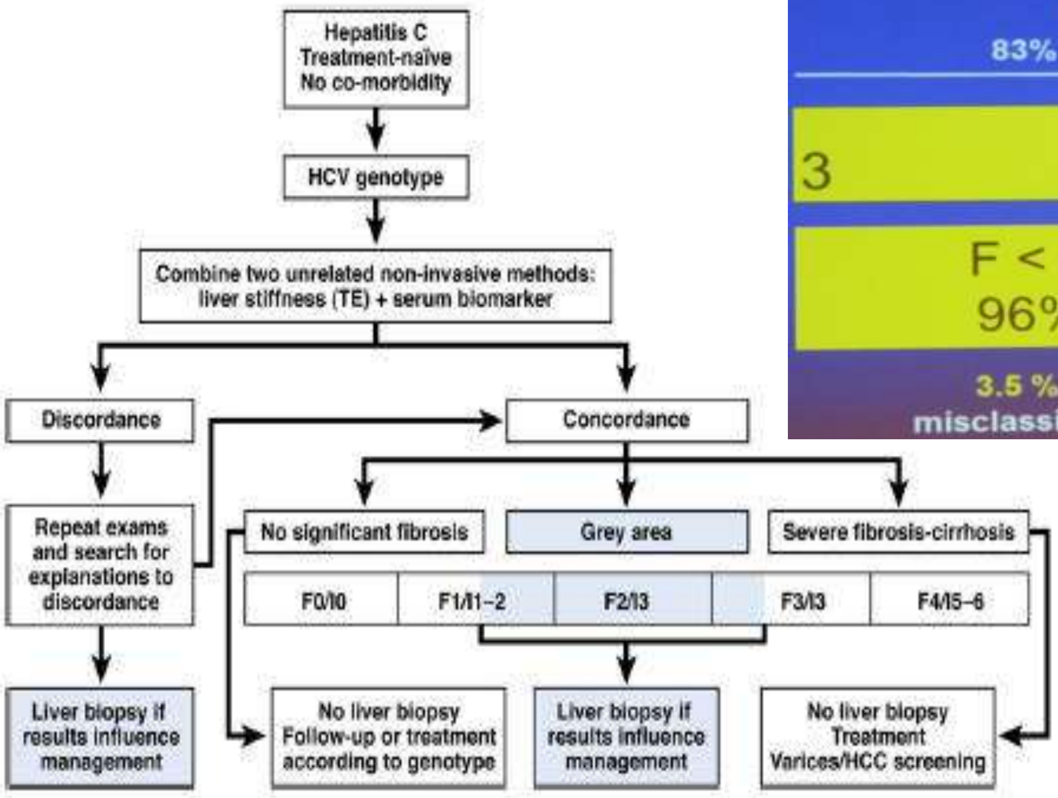
Signifikantní fibróza

=

Cirhóza

<

Algoritmus využití v klinické praxi



Castera, Gastroenterology 2012

Klinické využití

- Neinvazivní metody mají vyšší klinický potenciál než jaterní biopsie
- Lépe umožňují:
  - Predikovat klinické komplikace
  - Predikovat rozvoj portální hypertenze, jícnových varixů a ev.rizikových jícnových varixů
  - Predikovat rozvoj HCC

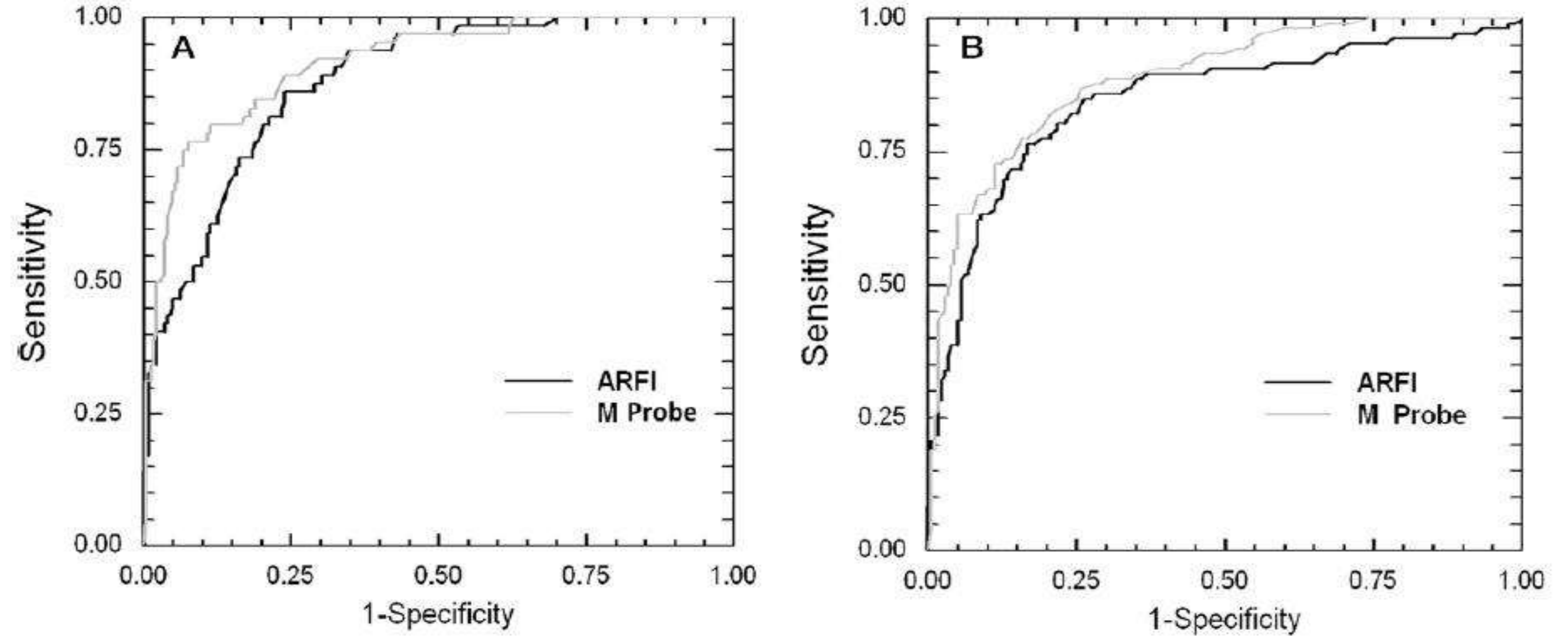
- But, there is no perfect method

ARFI (acoustic radiation force impulse) metodika

- USG přístroj Siemens Accuson S2000

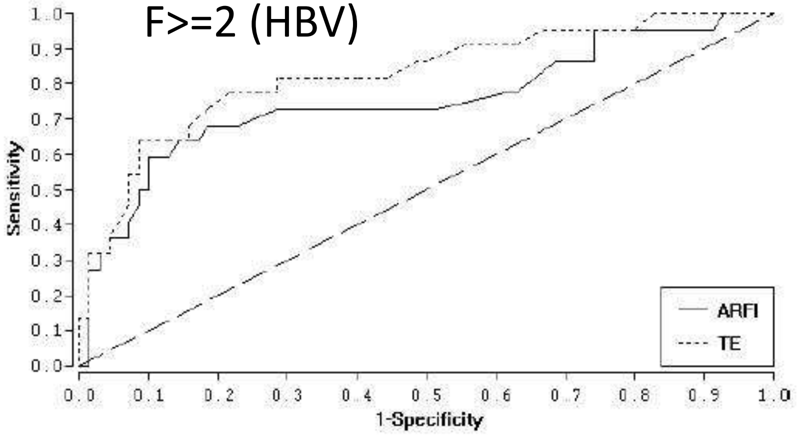
- B-mode ultrasonografie
  - Umožňuje běžné USG vyšetření
  - Umožňuje nalézt optimální místo vyšetření ARFI
- Vyslání silného (a krátkého – 0,3 ms) akustického signálu (vybuzení tkáně) s následnou detekcí šíření vln sondou
  - TE (FibroScan): mechanický impulz
- Měření v 10 různých místech (PL, LL), průměr
- Malý ROI (region of interest) – 1 x 0,4cm
  - 1-2 cm pod kapsulou
- Hodnota kvantitativní v **m/s**
- Nejsou standardizované hodnoty, ale v recentní literatuře se liší jen minimálně
- Srovnatelná metoda s TE (FibroScan)

Srovnání ARFI vs. TE pro určení cirhózy (A) a těžké fibrózy (B)



Cassinoto, Radiology, 2013

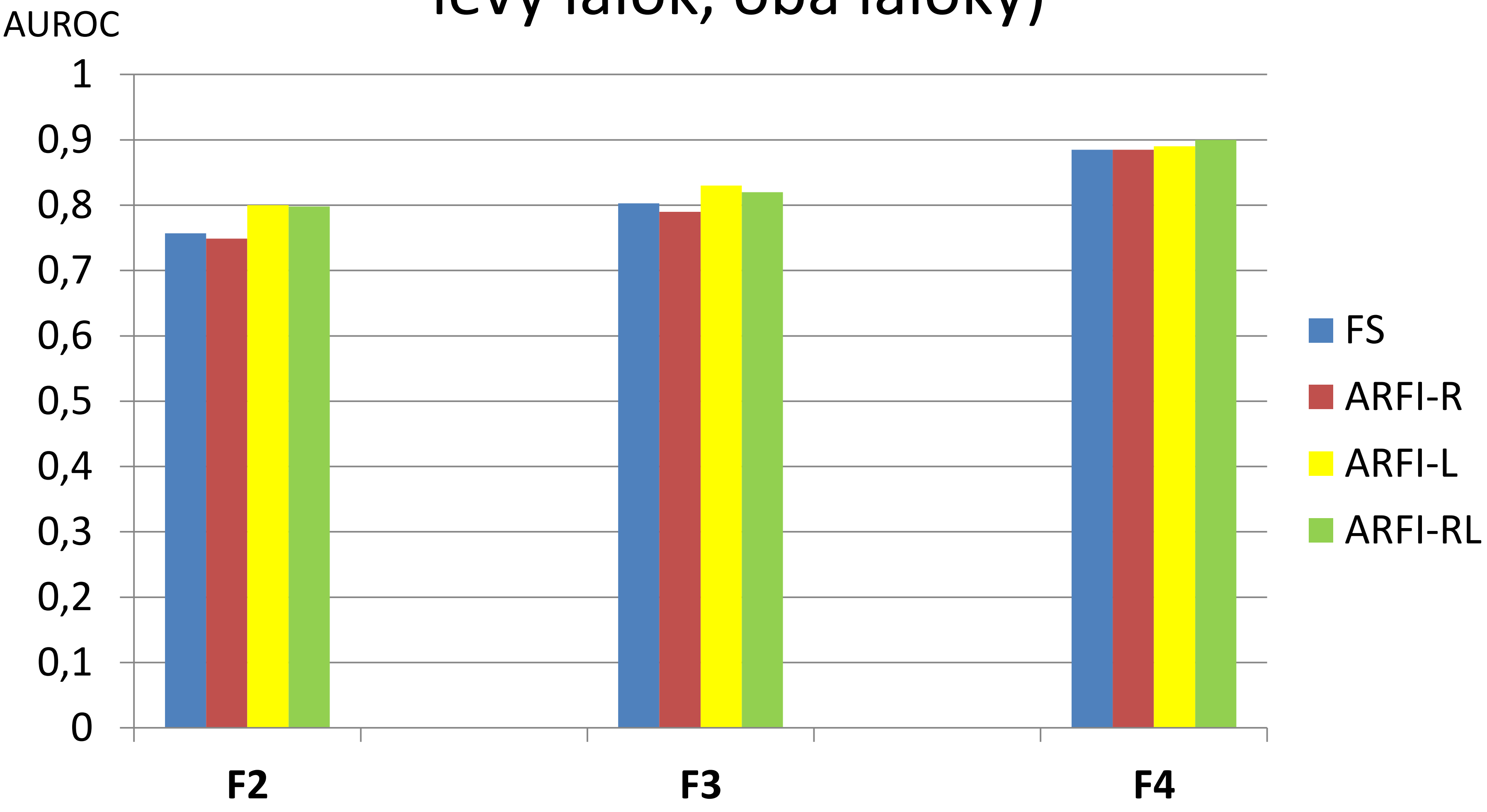
F>=2 (HBV)



MET/AUROC	F>= 1	F>= 2	F>= 3	F=4
ARFI	0,66	0,73	0,94	0,97
TE	0,78	0,82	0,94	0,94

Friedrich-Rust, J V Hep 2013

ARFI vs. TE při určení stádia fibrózy u chronických jaterních onemocnění (pravý lalok, levý lalok, oba laloky)



Bardou, EASL, 2013

Výhody ARFI vs. TE

- Ascites
- Obezita
- Úzké interkostální prostory
- Nekroinflamatorní aktivita?

- Nevýhoda:
  - Lokálně intepretované výsledky
    - Není validace
  - Lokální cut-off hodnoty pro jednotlivé stupně

Slezina při portální hypertenzi

- Splenomegalie je běžný nález při portální hypertenzi (PHY)
- Změny ve slezině v důsledku PHY:
  - Změna denzity (tkáňová hyperplazie, fibróza)
  - Portální kongesce
- Tyto změny (mechanické) mohou býti kvantifikovány elastografií
  - TE (FibroScan^{R}) – metoda s nemožností využití USG obrazu.
  - ARFI – přesná detekce místa měření USG

ARFI jater a sleziny. F2, nízká elasticita sleziny

Jaterní cirhóza (JB), malé jícnové varixy

Jaterní cirhóza (klinika, USG), signifikantní jícnové varixy

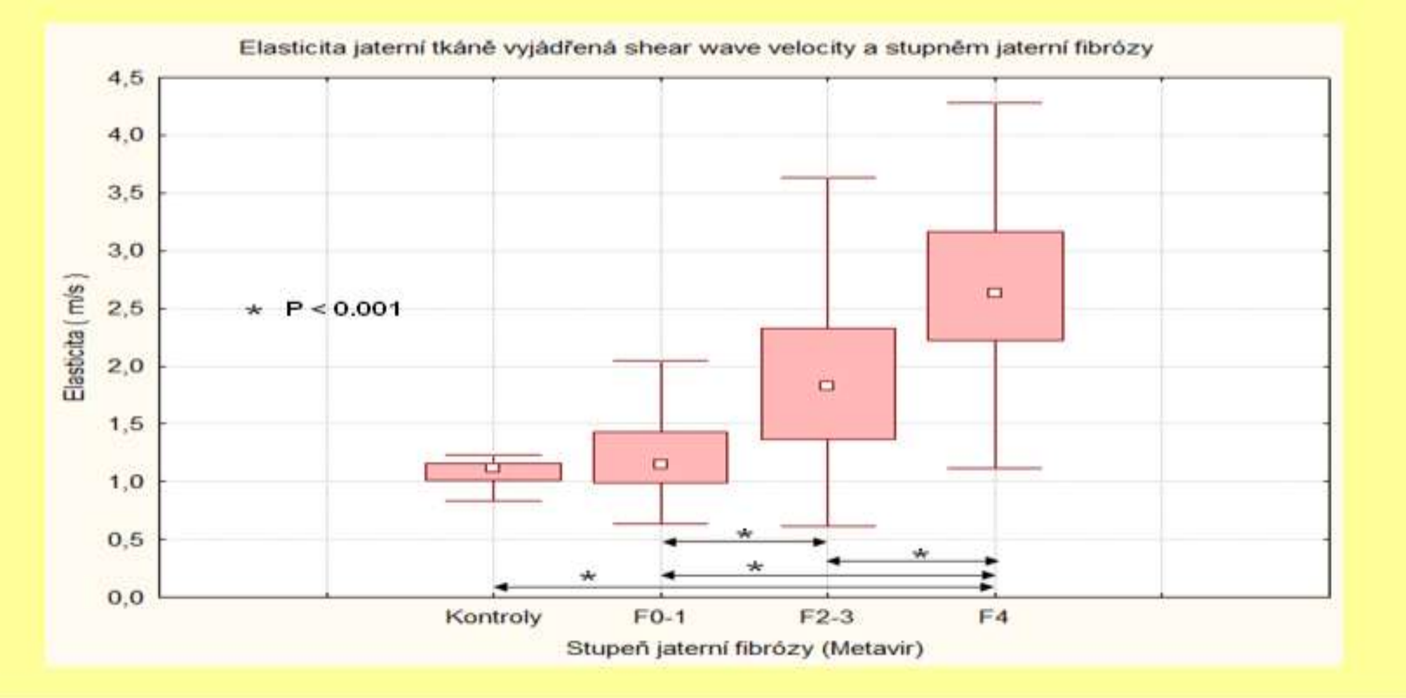
Aktuální stav

- Celkem provedeno 478 vyšetření
  - 1 vyš: 69
  - 2 vyš: 44
  - 3 vyš: 40
  - 4 vyš: 30
  - 5 vyš: 15
- Diagnózy: HCV, HBV, AIH, PBC, EtOH

37 letý pacient s HCV infekcí, SVR, longitudinální sledování

1. vyš	7,1,2009	1,57	1,6	1,22	1,84	1,55	1,36	1,21	1,2	1,51	1,55	1,431
2. vyš.	6,12,2010	1,13	1,16	1,19	1,68	1,27	1,11	1,08	1,14	0,86	1,37	1,199
3. vyš.	3,2,2012	0,65	1,22	0,87	0,96	0,8	0,8	1,15	1,06	1	1	0,951
4. vyš	12,2,2013	1,71	1,11	1,18	0,71	0,86	0,84	0,66	0,77	0,73	0,73	0,93

ARFI výsledky iniciální skupiny (bez ohledu na základní diagnózu)

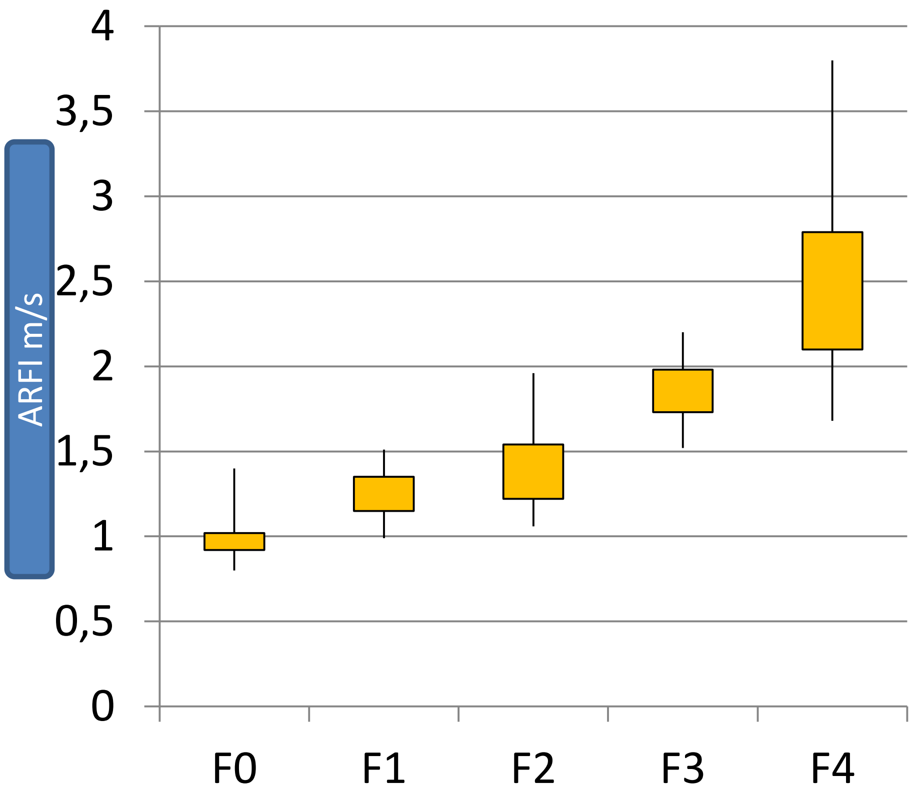


Cut - off hodnoty ARFI (m/s) pro odlišení jednotlivých skupin Metavir skóre

	AROC	95% CI	Cut off (m/s)	Senzitivita (%)	Specificita (%)
ARFI elastografie					
F0+F1 vs. F2+F3+F4	0,95	0,84 - 0,99	1,24	90,2	76,2
F0+F1+F2 vs. F3+F4	0,94	0,88 - 0,97	2,05	94,2	78,6
F0+F1+F2+F3 vs. F4	0,95	0,92 - 1,00	2,42	96,3	84,2

	ARFI (shear wave velocity) (m/s)
F0 + F1	1,17
F2+F3	1,9
F4	2,69

ARFI jater AIH



	AUROC	Cut-off (m/s)	SZ (%)	SP (%)
F0-1 vs. F2-4	0,92	1,24	90,2	77,6
F0-2 vs.F3-4	0,94	1,85	92,9	95,0
F0-3 vs.F4	0,98	2,32	95,7	92,8

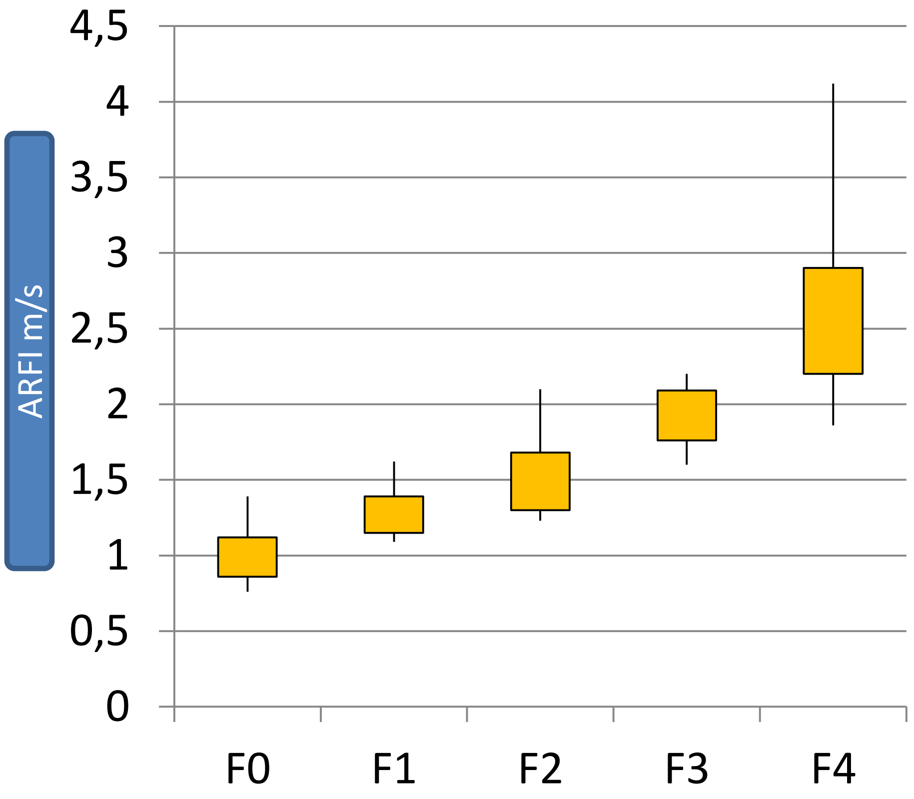
Statisticky významné (p< 0,01) korelace nalezeny:

- F0 vs. F2, F0 vs. F3, F0 vs. F4
- F1 vs. F3, F1 vs. F4
- F2 vs. F3, F2 vs. F4, F3 vs. F4

Statisticky nevýznamné:

- F0 vs. F1
- F1 vs. F2

ARFI jater PBC



	AUROC	Cut-off (m/s)	SZ (%)	SP (%)
F0-1 vs. F2-4	0,91	1,24	90,2	77,6
F0-2 vs.F3-4	0,93	1,92	92,9	95,0
F0-3 vs.F4	0,99	2,45	95,7	92,8

Statisticky významné korelace nalezeny:
- F0 vs. F3, F0 vs. F4
- F1 vs. F3, F1 vs. F4
- F2 vs. F3, F2 vs. F4, F3 vs. F4

Statisticky nevýznamné:
- F0 vs. F1, F0 vs. F2,
- F1 vs. F2, F2 vs. F3

ARFI jater a sleziny v predikci přítomnosti JV

Jícnové varixy	Počet n (%)
Nepřítomné	15 (40%)
Přítomné	22 (60%)
Nesignifikantní	15 (68%)
Signifikantní	7 (32%)

Jícnové varixy	Počet případů (n)	ARFI jater (m/s) median +/- SD	ARFI sleziny (m/s) median +/- SD
Nepřítomné	15	2,42 +/- 0,41	2,92 +/- 0,36
Přítomné	22	2,58 +/-0,49	3,48 +/- 0,38
Nesignifikantní	15	2,60 +/- 0,38	3,14 +/- 0,35
Signifikantní	7	2,62 +/- 0,51	3,63 +/- 0,38

Cut off hodnoty pro detekci signifikantních varixů dle dg:

- AIH: 3,42 m/s (AUROC 0,81)
- PBC: 3,86 m/s (AUROC 0,83)

ARFI jater a sleziny v predikci přítomnosti JV

- Nebyla zjištěna statistická diference mezi elasticitou jater (ARFI) a přítomností/nepřítomností jícnových varixů

- Byla zjištěna signifikantní statistická korelace ($p < 0.01$) mezi elasticitou sleziny a přítomností varixů včetně jejich významnosti
  - Statistická významnost zjištěna mezi skupinou bez varixů a s varixy a rovněž mezi skupinou se NS a S jícnovými varixy
  - AUROC pro predikci přítomnosti varixů byla 0,83 a pro predikci signifikantních varixů 0,86

Závěr

- ARFI v kombinaci s USG je ideální kombinací pro optimalizaci hepatologického vyšetření
  - Elasticita jater umožnuje přesný odhad stupně fibrózy
  - Elasticita sleziny umožňuje rychlou orientaci v přítomnosti a stupni portální hypertenze (stratifikace rizika)
  - Kombinaci ARFI jater a sleziny umožňuje určit rizikovost pacienta

- Obě metody ideální pro kontinuální monitoring vývoje (progrese/regrese) jaterního onemocnění