

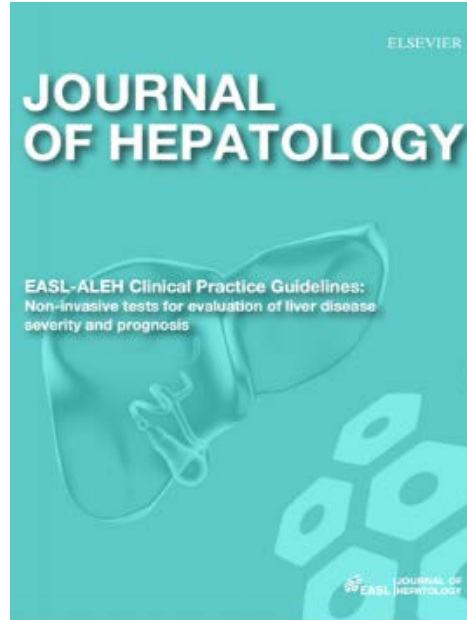
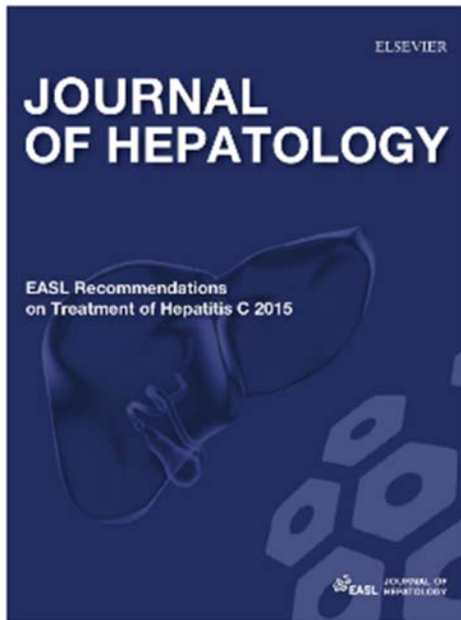
# Využití Real-time elastografie v klinické praxi

**Václav Hejda**



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

# Současná doba preferuje neinvazivní způsoby detekce jaterní fibrózy



- Pokročilost jaterního onemocnění může být stanovena na základě neinvazivních metod
- Jaterní biopsie má být vyhrazena pouze pro případ pochybnosti nebo v případě jiné etiologie jaterního onemocnění

Position Paper



## **Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension**

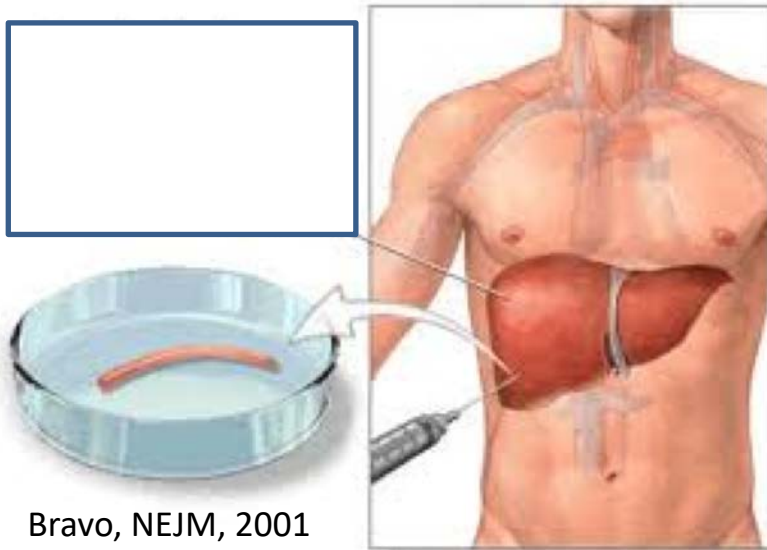
Roberto de Franchis\*, on behalf of the Baveno VI Faculty†

Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Gastroenterology Unit, Luigi Sacco University Hospital, Milan, Italy

See Editorial, pages 543–545

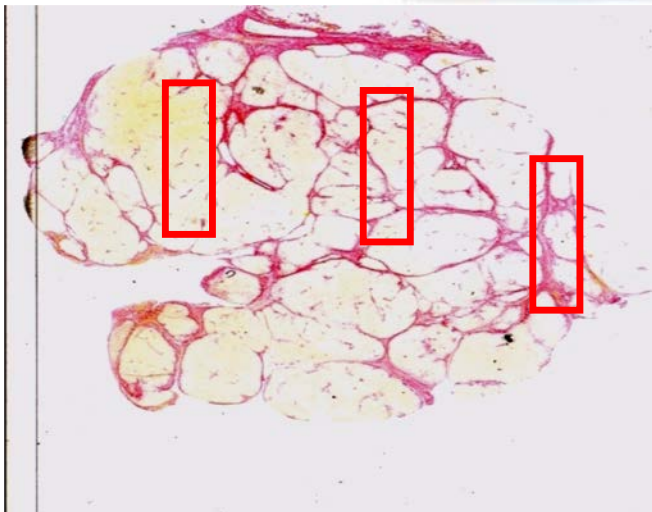
(Recommendation A1)

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



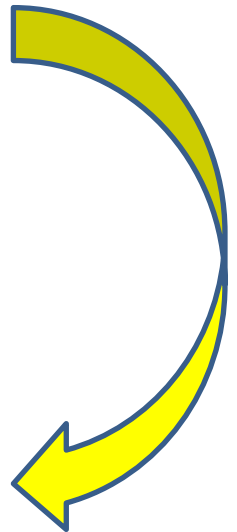
## Nevýhody jaterní biopsie:

- invazivní vyšetření
- dostatečný vzorek? (2-3 cm, 11 PB)
- sampling error
- interobserver variability
  - 25mm biopsie má 25% riziko špatné klasifikace
- nemožnost dynamického sledování
  - problematické opakování vyšetření



# Význam neinvazivních metod určení stupně jaterní fibrózy (elastografie)

- Proč je elastografie důležitá?
  - Prognóza onemocnění (pacienta)
  - Základ rozhodnutí o indikaci léčby
  - Monitorace progresu/regrese onemocnění
  - Určení prognózy
  - Monitorace odpovědi na léčbu
- Detekce CSPH ( $> 10$  mmHg) a JV (ev. JV indikovaných k léčbě)



# Baveno VI workshop 2015

- TE > 20 kPa vysoce pravděpodobně predikuje CSPH (a tedy pacienty s vysoce susp. endoskopickými zn. portální hypertenze)
- Screeningová endoskopie nemusí být bezpečně prováděna u pacientů s TE < 20 kPa a s trombo > 150 000

# Kompresní (kvazistatická) elastografie – STRAIN ELASTO



- posouzení deformace na základě srovnání obrazů před a po kompresi
- tlak na sondu, silný USG pulz, nebo přenesení pohybů z okolí (pulzace)
- Neumožňuje, resp. neumožňovala kvantifikaci
- Indexy vycházející z poměrů různých oblastí
- Hodnocení histogramu

## Strain Imaging

### Strain Elastography (SE)

ElaXto™  
Real-time tissue elastography™  
Elastography

Esaote  
Hitachi  
Aloka  
  
GE, Philips,  
Toshiba,  
Ultrasonix,  
Mindray,  
Samsung,  
Siemens

ElastoScan™  
eSieTouch™  
Elasticity  
Imaging

### Acoustic radiation force impulse (ARFI) Strain Imaging

Virtual Touch™  
Imaging (VTI/ARFI)

Siemens

## Shear Wave Imaging

### Point Shear Wave Elastography (pSWE/ARFI quantification)

Virtual Touch™  
Quantification (VTQ/ARFI)  
ElastPQ™

Siemens,  
Philips

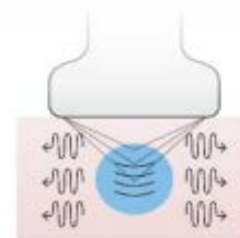
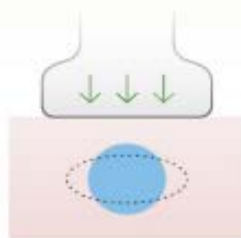
### 2D Shear Wave Elastography (SWE)

Shear Wave  
Elastography  
  
Virtual Touch™  
Quantification (VTIQ/ARFI)

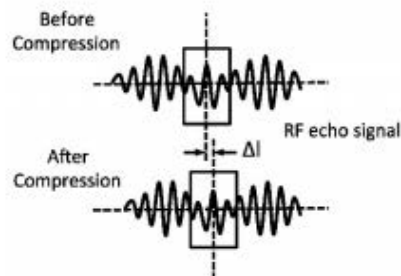
Super  
Sonic  
Imagine,  
Philips,  
Toshiba,  
GE,  
Siemens

### 1D Transient Elastography (TE)

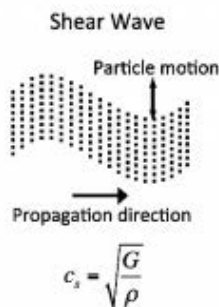
FibroScan™ Echosens



### (a) Strain Imaging



### (b) Shear Wave Imaging



### (c) B-mode Ultrasound

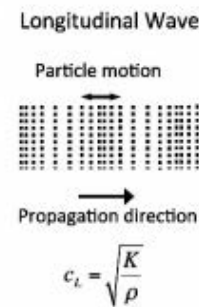
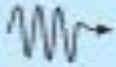


**Figure 2.** Ultrasound elastography physics, measurement methods. In strain imaging (a), tissue displacement is measured by correlation of RF echo signals between search windows (boxes) in the states before and after compression. In shear wave imaging (b), particle motion is perpendicular to the direction of wave propagation, with shear wave speed  $c_s$  related to shear modulus  $G$ . In B-mode ultrasound (c), particle motion is parallel to the direction of wave propagation, with longitudinal wave speed  $c_l$  related to bulk modulus  $K$ .

| Physical quantity measured<br>Excitation method | Strain imaging  | Shear wave imaging                       |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Manual compression<br>(vibration, heart beat)   | Strain elastography<br>- RTE:<br>Hitachi Aloka Medial Elastography                                |                                                                                                                            |
| ARFI<br>(Acoustic Radiation Force)              | ARFI imaging<br>- VTI                                                                             | Point shear wave elastography<br>- SWM:<br>Hitachi Aloka Medical<br>- VTQ<br>- ElastPQ<br>Shear wave elastography<br>- SWE |
| Mechanical impulse                              |                                                                                                   | Transient elastography<br>- FibroScan                                                                                      |

- Strain elastografie je primárně kvalitativní metoda elastografie založená na odpovědi tkáně na externě či interně generovanou sílu
- Kompresí indukovaná tkáňová deformaci (strain)
- Tužší tkáně se deformují méně (nižší strain/tlak/napětí/stress) a naopak
- Části tkáně se zobrazují v různých barvách a hodnotí se komparativně a překrývají B-mode sonografického vyšetření

Různé barvy se používají k demonstrování rozdílů mezi ROI a referenční tkání

Semikvantitativní hodnocení využívá poměru tuhosti dvou oblastí – strain ratio

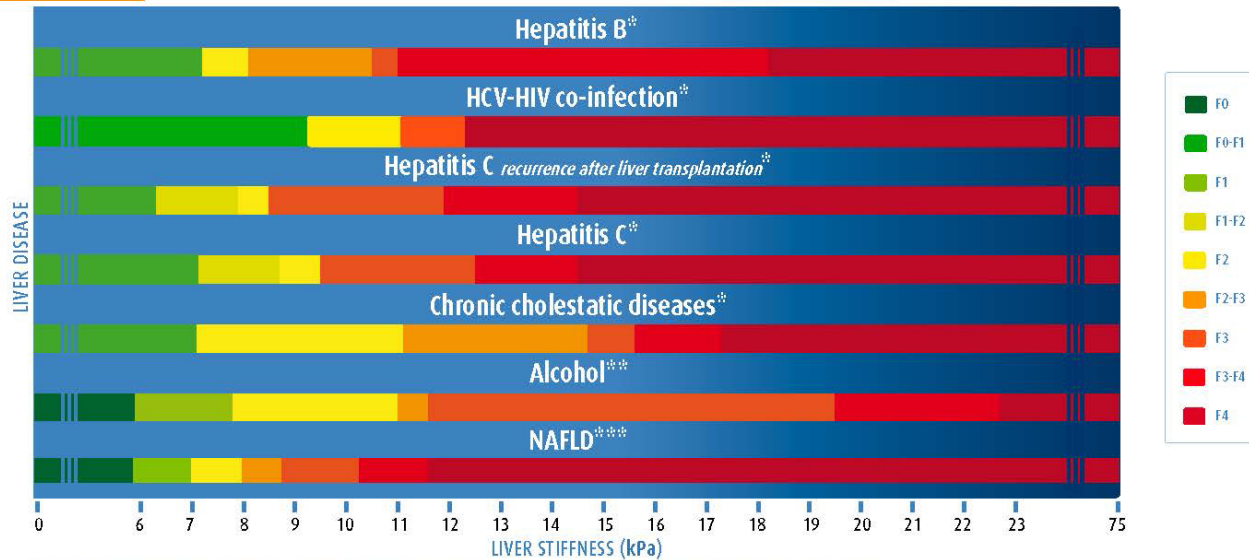
Strain elastografie má velmi široké využití na různé orgány

# Interpretace

- staging závisí na typu patologie – vždy je nutno přihlédnout ke klinickým údajům

## SCORING CARD

## CORRELATION BETWEEN LIVER STIFFNESS (kPa) & FIBROSIS STAGE



17

\*According to Metavir score: Transient elastography (FibroScan): V. de Lédinghen, J. Vergniol, Gastroentérologie Clin Bio (2008) 32, 58-67

\*\*According to Brunt score: Nahon et al. J Hepatol (2009) 49, 1062-68, Nguyen-Khac et al., Aliment Pharmacol Ther (2008), 28, 1188-98

\*\*\*According to Brunt score: Wong et al. Hepatology (2010) 51, 454-62 Transient elastography (FibroScan®): V. de Lédinghen, J. Vergniol, Gastroentérologie Clin Bio (2008) 32, 58-67

FibroScan®, a reliable tool in hepatology

SCORING CARD

# Využitelnost Fibroscanu – selhání metody

(13 669 vyšetření)

Castera, Hepatology 2010

Selhání metody – 0 validních měření

Neinterpretovatelné výsledky



Hlavní limitace vyšetření:

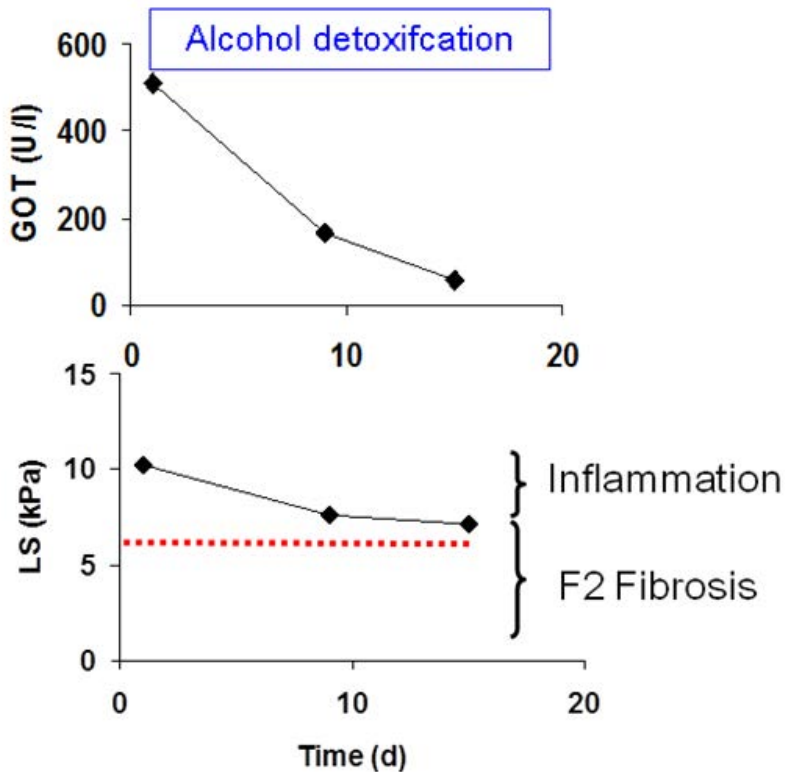
- omezená zkušenost vyšetřujícího
- obezita
- známky metabolického syndromu
- ascites
- **interference:** edém, cholestáza, inflamace, kongesce

Výhody: rychlost, neinvazivnost, bedside, opakování



# Pokles elasticity při alkoholové detoxifikaci a poklesu jaterních testů

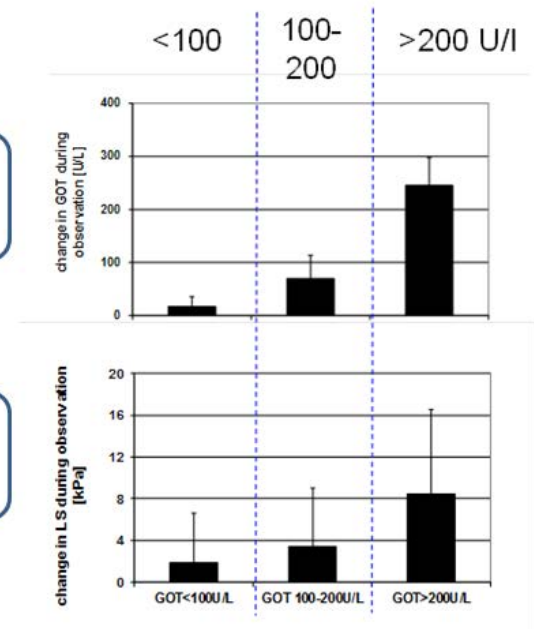
## Abstinence od alkoholu



## Pokles jaterních testů

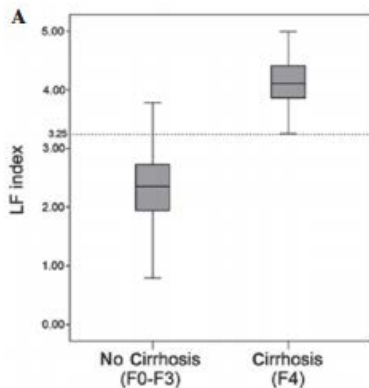
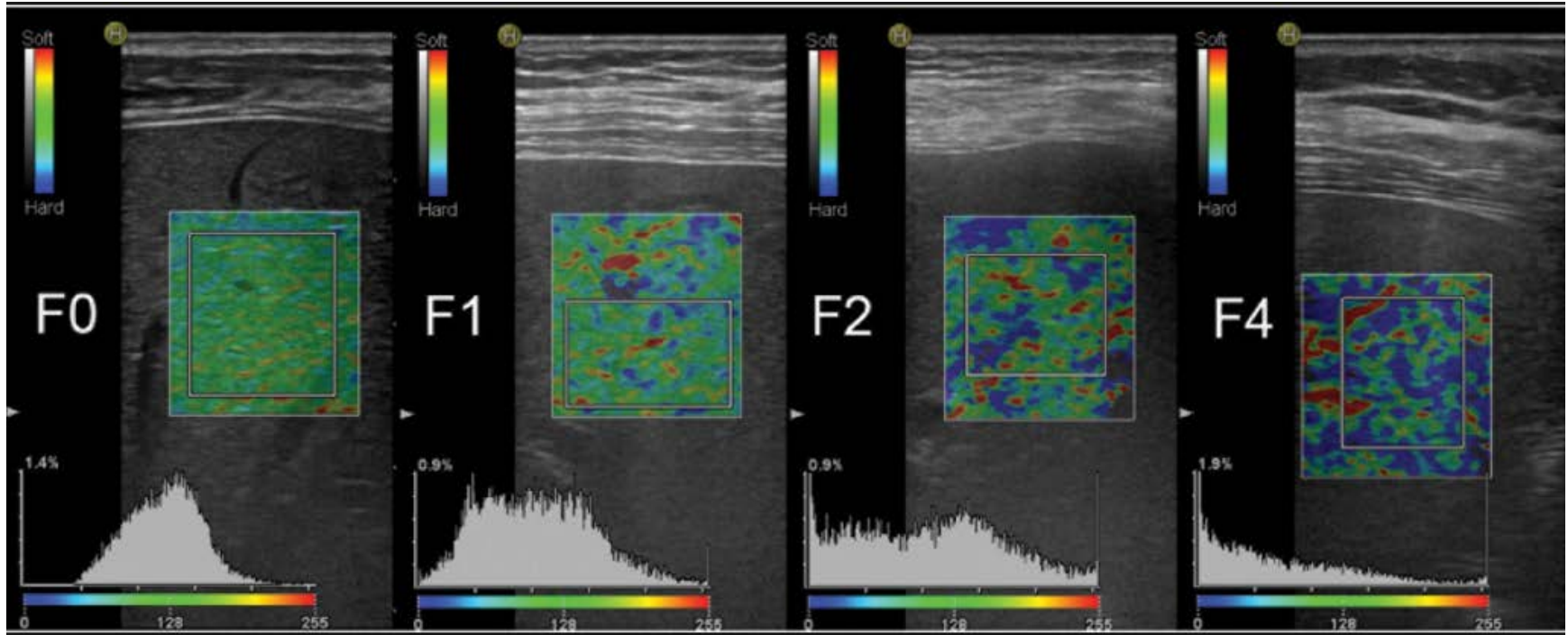
Pokles ALT

Pokles elasticity



# Strain elastography (Hi-RTE)

## Hitachi Preirus



Klíčové parametry:

- histogram
- Liver fibrosis index (LF index)
- %area

Využívá úderů srdce (srdečního cyklu) k vyvolání deformace jaterní tkáně

# HI-RTE Toshiba

- Kombinace HI-RTE s konveční US sondou zvyšuje dg. přesnost
- Přesná a reprodukovatelná
- Kvantifikační možnosti: Strain Ratio a Strain Histogram (diffuse liver disease), FDA schváleno
- HI-RTE dostupná na Hitachi HI Visions s nejméně 30 rzn. sondami
- Aplikovatelnost a využitelnost:
  - Prsa
  - Štítná žláza
  - Kůže
  - Varlata
  - Prostata
  - Cervix
  - Pankreas
  - Játra
  - Lymfatické uzliny
  - Biopsy targeting !!

## Játra:

- Difuzní jaterní onemocnění:
  - Zhodnocení stupně fibrózy
  - Zhodnocení potřeby jaterní biopsie
- Fokální jaterní léze
  - Pomoc při diferenciaci mezi B a M lézí (HCC, meta, FNH, hemangiom, adenom)

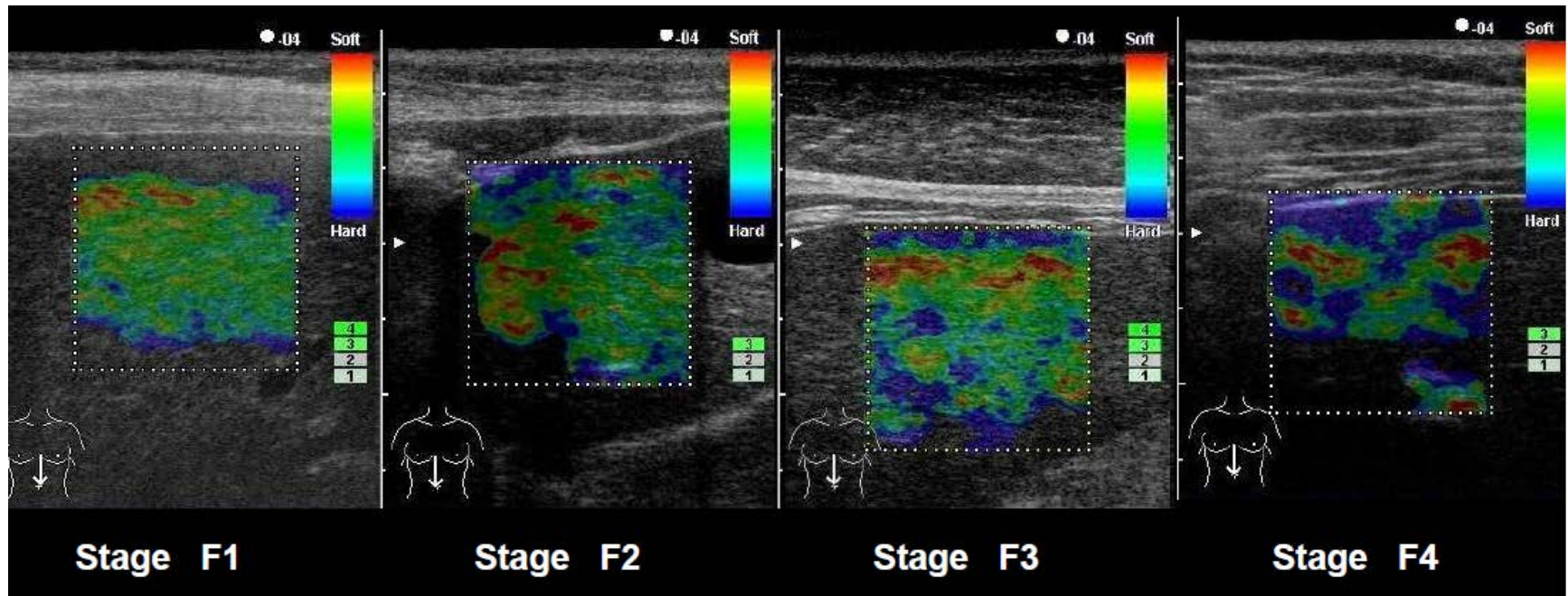
# Klinický postup měření RT-E (Hitachi)

- Standartní B-mode USG vyšetření
- Pravá ruka za hlavu
- Sonda zaměřená směrem k srdci (strain image je vytvořen tlakem srdečních cyklů)
- Elastografický mód
- Pacient zadrží dech ve středním inspiriu na 4-5 sekund
- ROI umístit do 1-2cm pod jaterní pouzdro
- Do ROI nezahrnout velké cévy
- Registrovat cca 5-10 obrazů (frames), měření v maximálně negativní výchylce křivky
- Měření 5 – 10x k získání median value
- Klíčové u difuzního jaterní procesu je: **strain histogram a liver fibrosis index**
- Měřené hodnoty: mean strain (MEAN), % of blue area (AREA), complexity of blue area (COMP), tvar histogramu (odráží distribuci bodů)
- Liver fibrosis index

# Klíčové hodnocené parametry

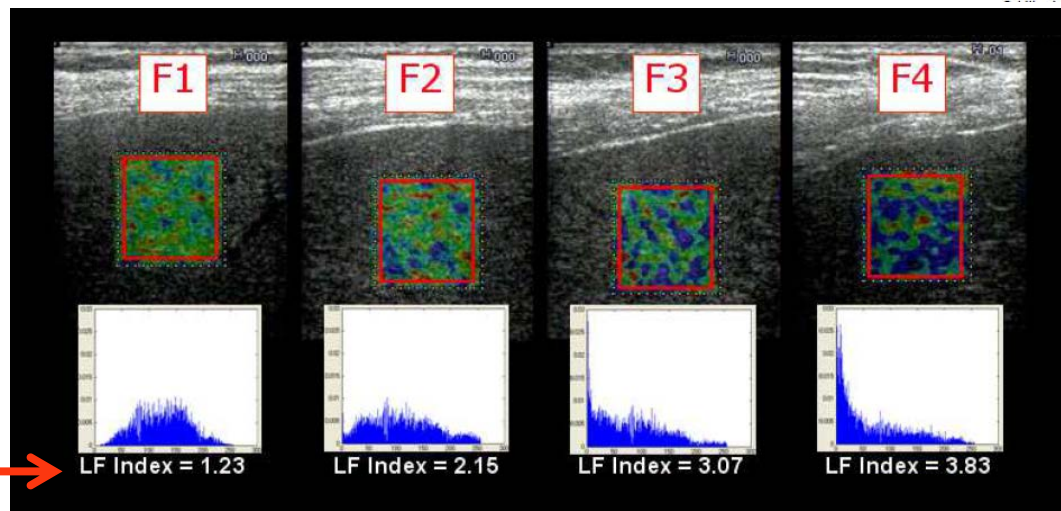
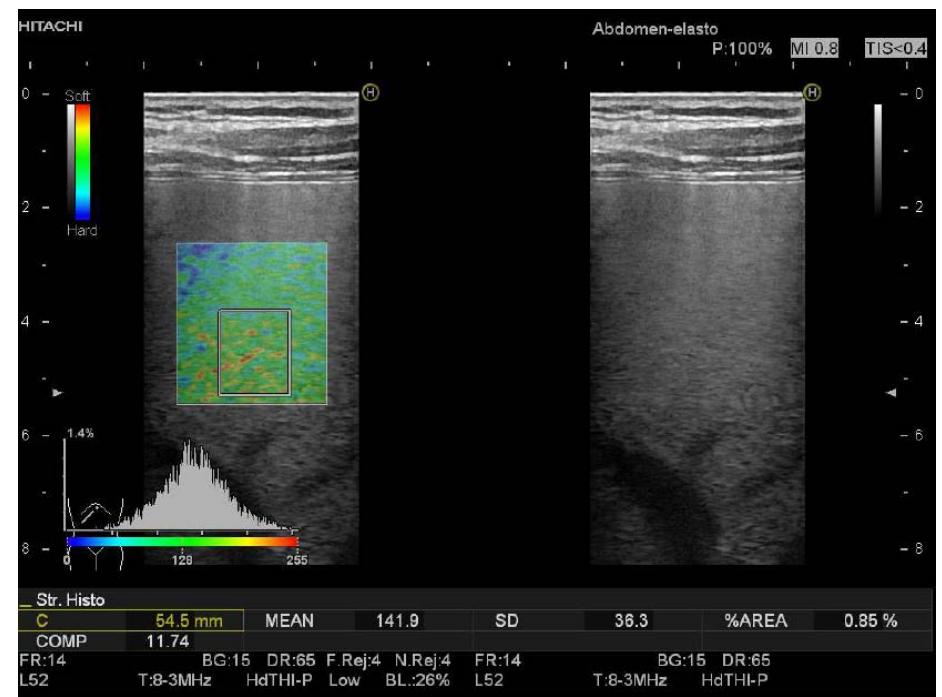
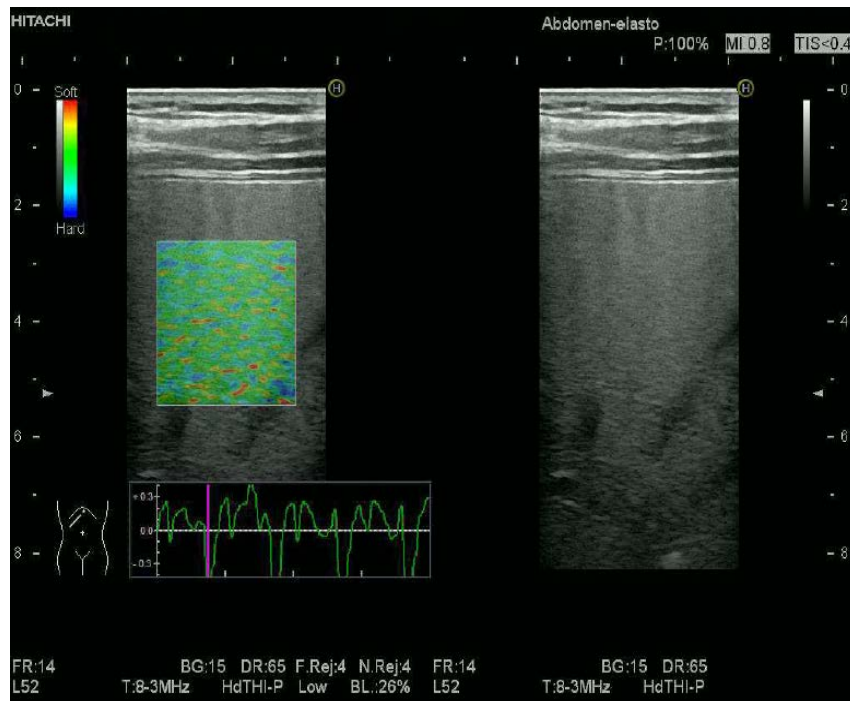
- **Histogram**
  - Určuje distribuci jdn. pixelů, color-coded histogram, každý pixel specifickou numerickou hodnotu (0 – 256)
  - Vypočítá tissue mean elasticity (TME), vyjádřená v arbitrary units. Nižší hodnoty – zvýšená tuhost jaterního parenchymu
  - Jednoduchá metoda, ale semi-kvantitativní
- **Elastic ratio**
  - Poměr strain distribuce dvou srovnávaných ROI
  - Zavedeno ke zlepšení hodnocení elastogramu, méně subjektivní
  - Semikvantitativní informace
  - Srovnávací ROI („interní“ kontrola) jsou malé intrahepatální cévy/žíly
- **Liver fibrosis index**
  - Vývoj TME výpočtů
  - Počítá mean value elasticity a standardní deviaci pixelů s dalšími parametry odvozenými od elastogramu (aktuálně Tatsumi: 9 odlišných parametrů)
  - Aktuálně automaticky provedeno by Hitachi module

# RTE v hodnocení difúzní jaterní léze



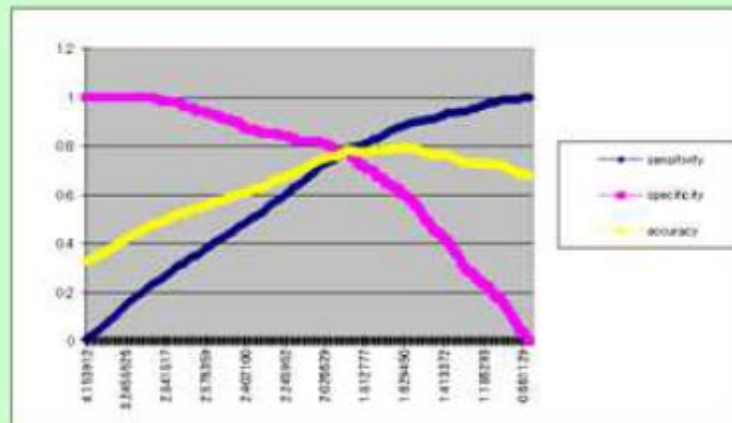
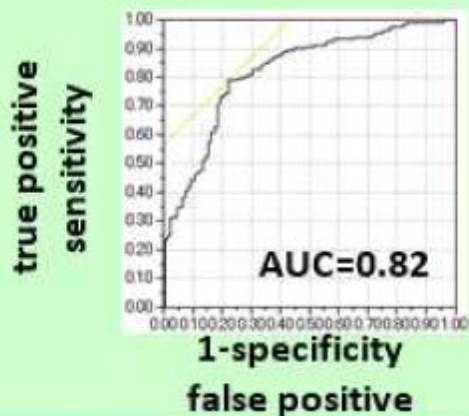
Optické subjektivní hodnocení...velmi nepřesné

# Strain histogram kvantifikace



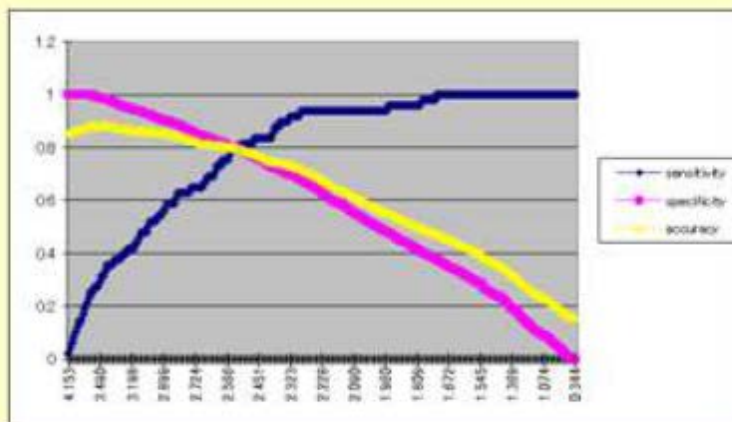
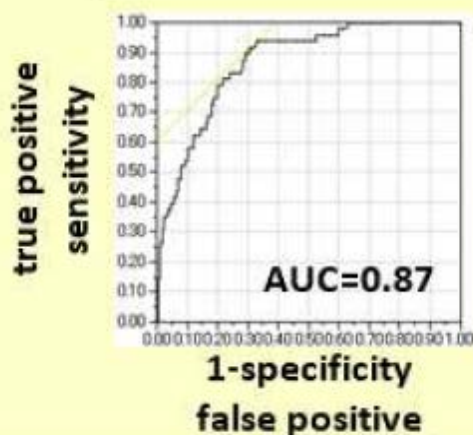
# Přesnost Liver fibrosis (LF) index

## F0-1/F2-4



|             |       |
|-------------|-------|
| Cut off     | 1.92  |
| Sensitivity | 78.6% |
| Specificity | 78.0% |
| Accuracy    | 78.4% |
| PPV         | 88.2% |
| NPV         | 63.4% |

## F0-3/F4



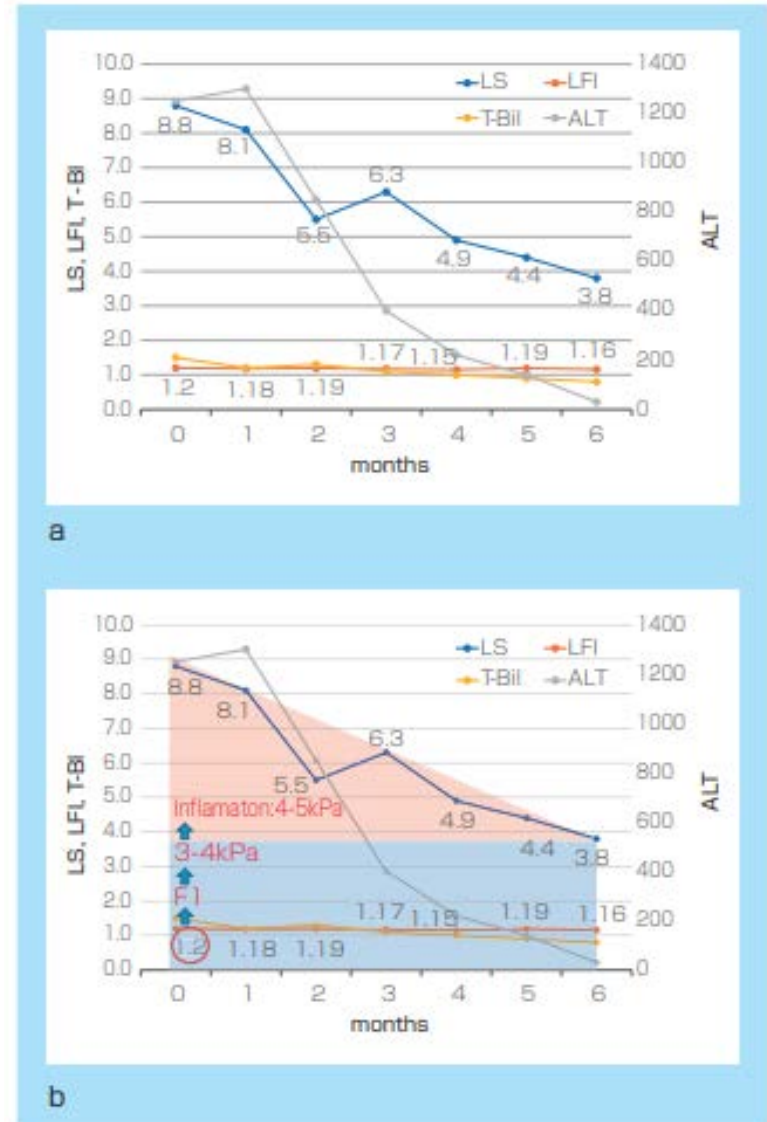
|             |       |
|-------------|-------|
| Cut off     | 2.56  |
| Sensitivity | 79.2% |
| Specificity | 80.5% |
| Accuracy    | 80.3% |
| PPV         | 42.7% |
| NPV         | 95.5% |

# Liver fibrosis Index

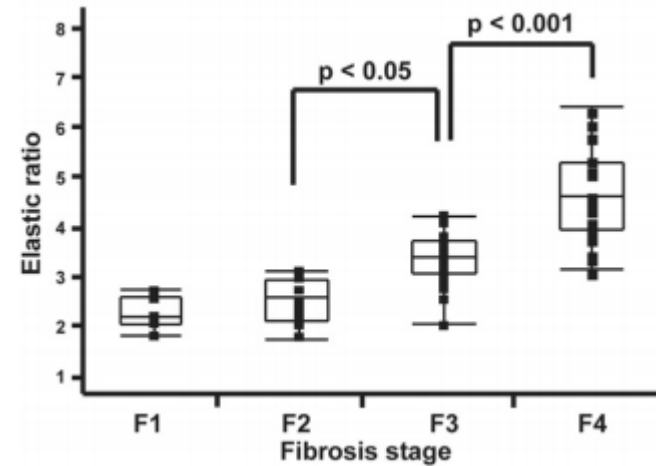
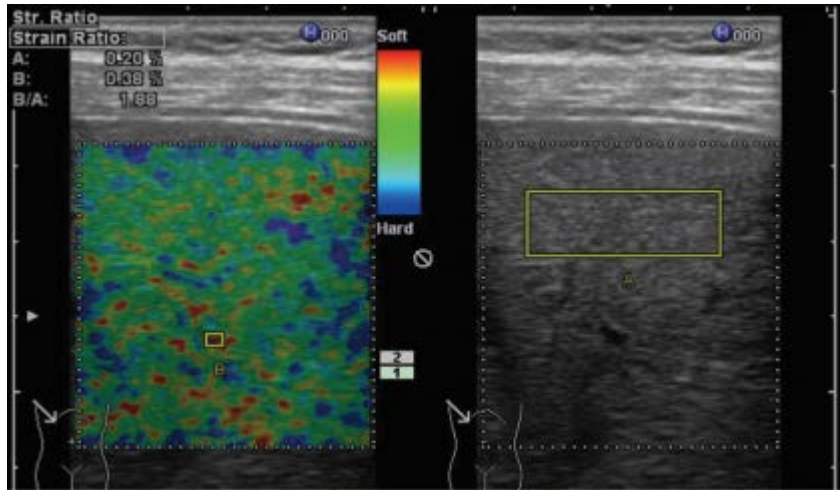
- Automaticky kalkulován
- AUROC pro F4: 0,800
- AUROC pro F3 a více: 0,865
- AUROC pro F2 a více: 0,846

- RTE zohledňuje pouze progresi jaterní fibrózy a měření není ovlivněno potenc. ovliv. faktory:

- Inflamace
- Kongesce
- cholestáza

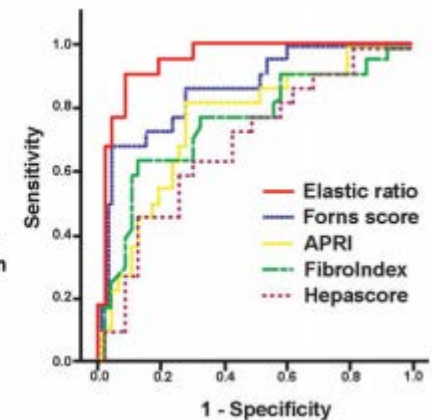
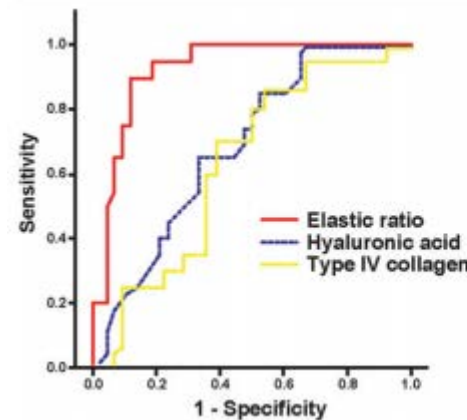


# Využití RTE-Toshiba pro dg. fibrózy u HCV

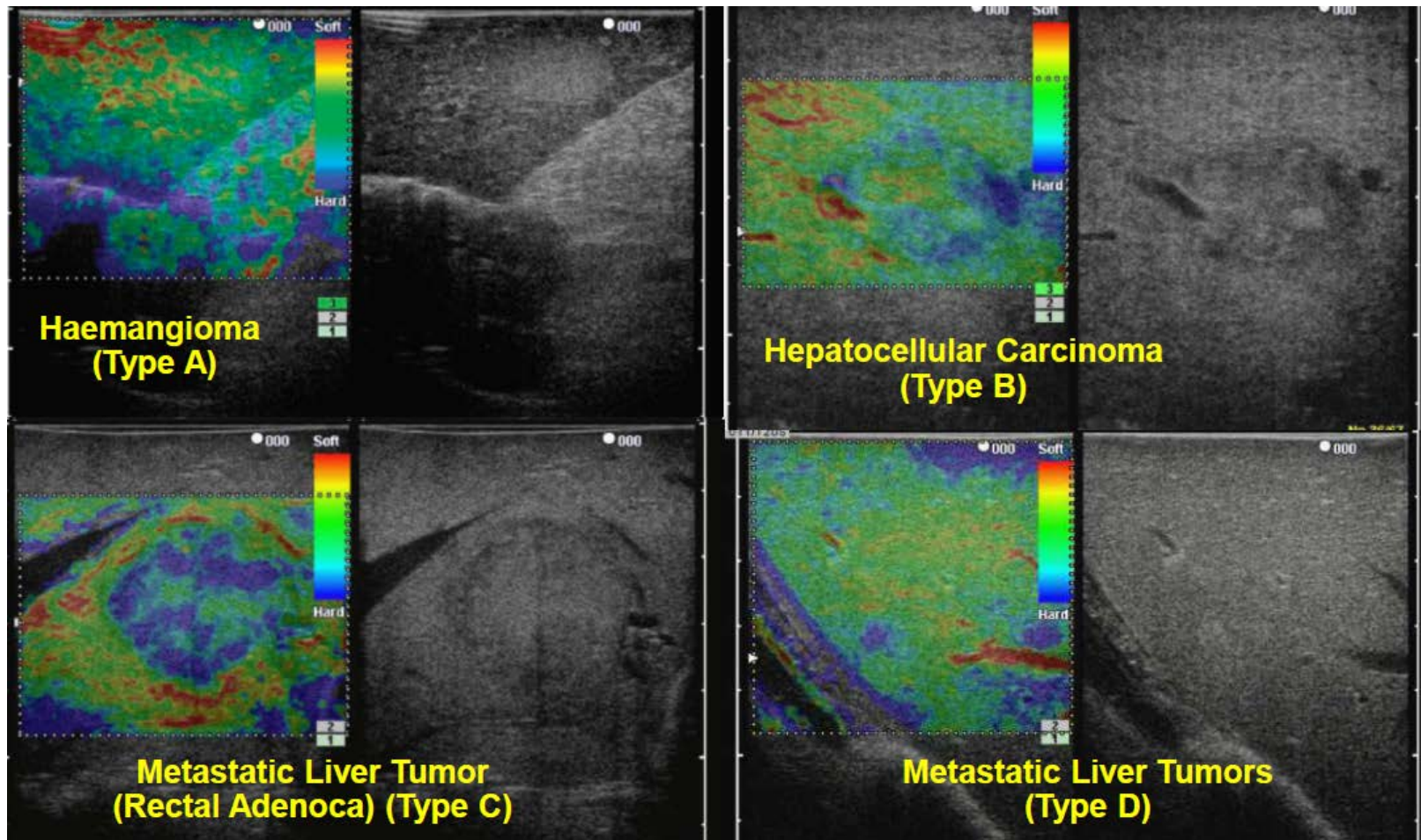


**Elastic Ratio for Determination of METAVIR F Stage**

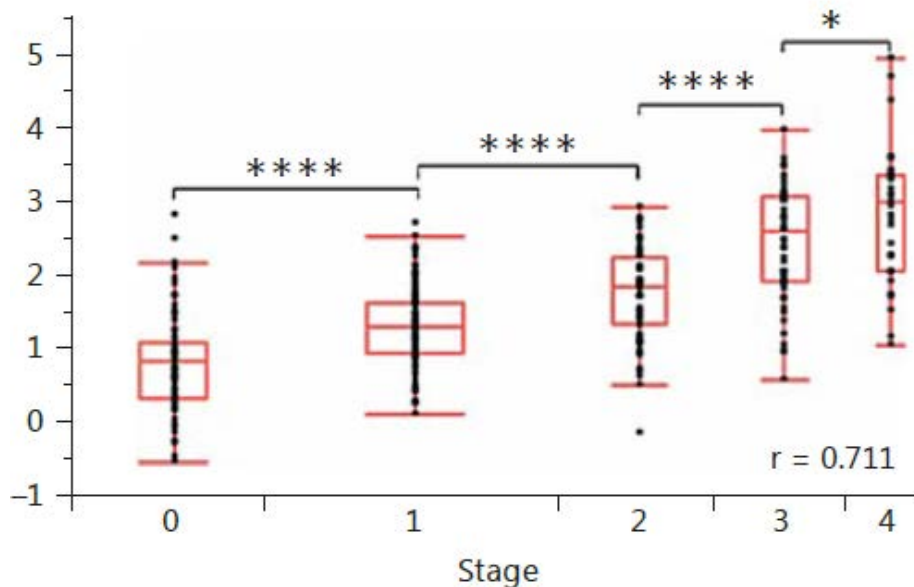
| Parameter                     | F $\geq$ 2 (F1 vs F2-F4) | F $\geq$ 3 (F1-F2 vs F3-F4) | F = 4 (F1-F3 vs F4) |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------|
| AUC                           | 0.89                     | 0.94                        | 0.95                |
| Optimal cutoff                | 2.73                     | 3.25                        | 3.93                |
| Sensitivity (%)               | 82.8                     | 85.4                        | 90.9                |
| Specificity (%)               | 90.9                     | 96.4                        | 91.5                |
| Positive predictive value (%) | 98.0                     | 97.2                        | 83.3                |
| Negative predictive value (%) | 50.0                     | 81.8                        | 95.6                |



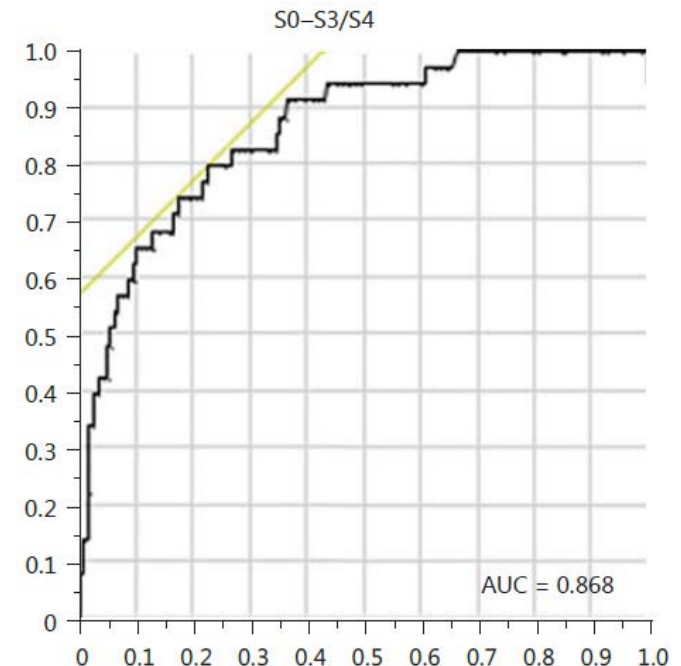
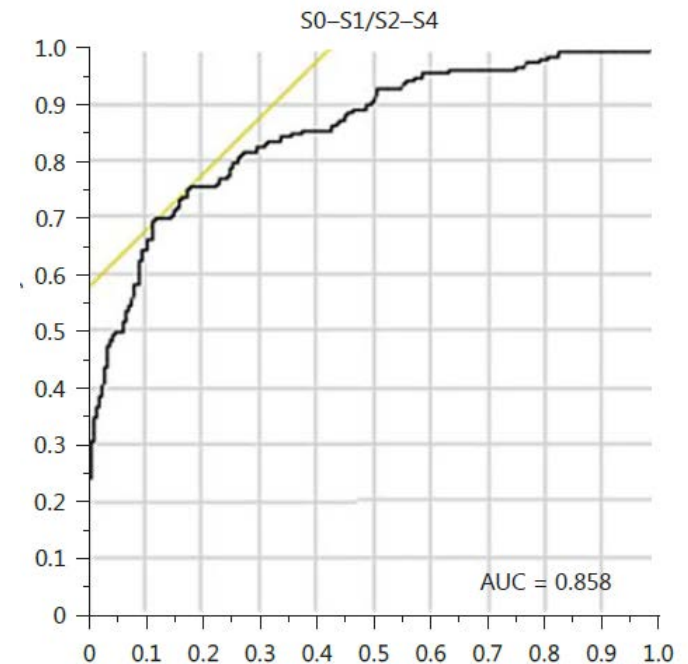
# Hodnocení fokálních jaterních lézí



# Využití RTE-Toshiba pro dg. fibrózy u HBV



- RTE užitečná pro určení stupně jaterní fibrózy
- RTE není ovlivněná inflamací v rámci fluktuace jaterních testů při aktivaci onemocnění
- LFI je automaticky kalkulován přístrojem a těsně koreluje se stupněm fibrózy a umožňuje diskriminaci jdn. stupňů fibrózy

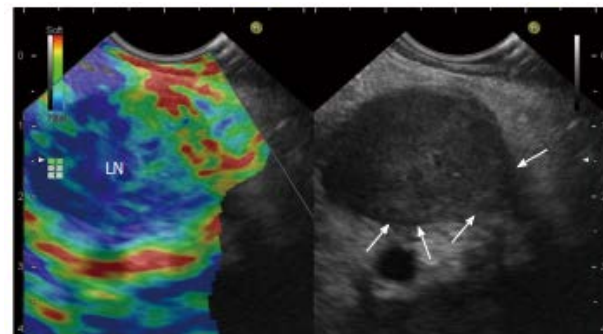


# EUS-RT-Elastografie

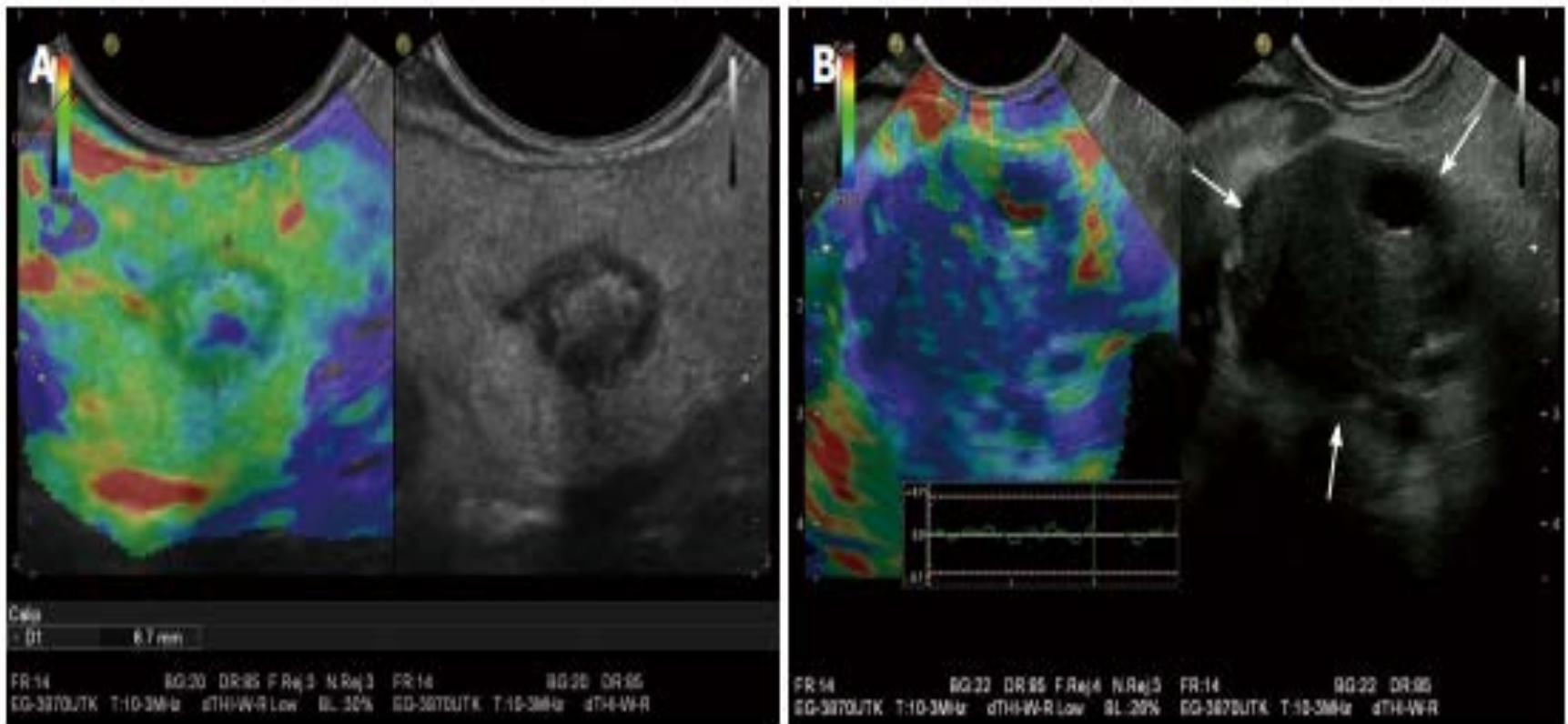
Elastografické vyšetření během konvenčního EUS vyšetření (pouze strain elastography)

- Pankreas
  - Malé duktální karcinomy
  - Pokročilé karcinomy
  - NET/metastázy do pankreatu
  - AI pankreatitida
- Lymfatické uzliny
  - Vysoká senzitivita i specificita pro charakterizaci lymf. uzliny, architektura LU
- Subepiteliální léze
  - GIST, lipom,
- Navigace FNAB
  - Add-on adjunctive tool
- detekuje malé strukturální deformace způsobené kompresí a stupně relativní deformace mezi ROI a referenční tkání (céva), generuje „red-green-blue“ mapu
- Strain elastogram je indukován palpací sondou/vnitřní tvorba tlaku (cévy, srdce, respirační kontrakce)
- Semikvantitativní metoda, ukazuje RELATIVNÍ tuhost tkáně
- ROI je manuálně vybrán – skutečný region-of-interest
  - Musí být dostatečně velký
- Výsledky studií jsou slibné pro dif.dg. solidních expanzí či LU
- Nemůže nahradit konvenční FNAB, ale doplňující vyšetření
  - Může ukázat nejtvrdší část léze, navigovat FNAB
  - Tvrdší části lymfatických uzlin

- EUS / RTE pro chronickou pankreatitidu
  - Důležitá metoda pro dg. CP
  - RTE může poskytnout další info k tuhosti tkáně
  - SR 2,25 ukazuje přesnost 91,1%
- EUS-RTE pro diagnostiku zvětšených uzlin
  - Diferenciace mezi benigními a maligními uzlinami je klíčová, nicméně stále neuspokojivá a nejistá
  - Maligní LU jsou tužší než benigní
  - Predominance modrých oblastí považována za zn. malignity
  - SZ pro maligní LU 100% a SP 50%



- Subepitheliální masa/expanze
  - Benigní expanze: ostré ohraničení, velikost menší než 3cm, hladké kontury, uniformní echogenicita, absence infiltrativních známek
  - RTE: intermediate tuhost, během sledování beze změny nálezu



## Benigní a maligní pankreatické ložisko

- Metaanalýza: diferenciacie maligního ložiska SZ 95-97%, SP 70-76%

# Základní klasifikační systém

| Score | Color pattern                                               | Stiffness          | Histology                          |
|-------|-------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| 1     | Green                                                       | Homogeneous soft   | Normal pancreatic tissue           |
| 2     | Green, yellow and red                                       | Soft heterogeneity | Fibrosis                           |
| 3     | Mostly blue with minimal heterogeneity                      | Hard               | Early pancreatic adenocarcinoma    |
| 4     | Central green hypoechoic region and blue tissue outer layer | Hard               | Neuroendocrine tumor, metastasis   |
| 5     | Blue lesions with heterogeneity due to necrosis             | Hard               | Advanced pancreatic adenocarcinoma |

| Score | Color pattern                    | Stiffness | Histology                                   | Ref. |
|-------|----------------------------------|-----------|---------------------------------------------|------|
| 1     | Homogeneous green                | Soft      | Normal pancreas                             | [38] |
| 2     | Heterogeneous, green-Predominant | Soft      | Inflammatory pancreatic masses              | [38] |
| 3     | heterogeneous, blue-Predominant  | Hard      | Pancreatic malignant tumors                 | [38] |
| 4     | homogeneous blue                 | Hard      | Pancreatic neuroendocrine malignant lesions | [38] |

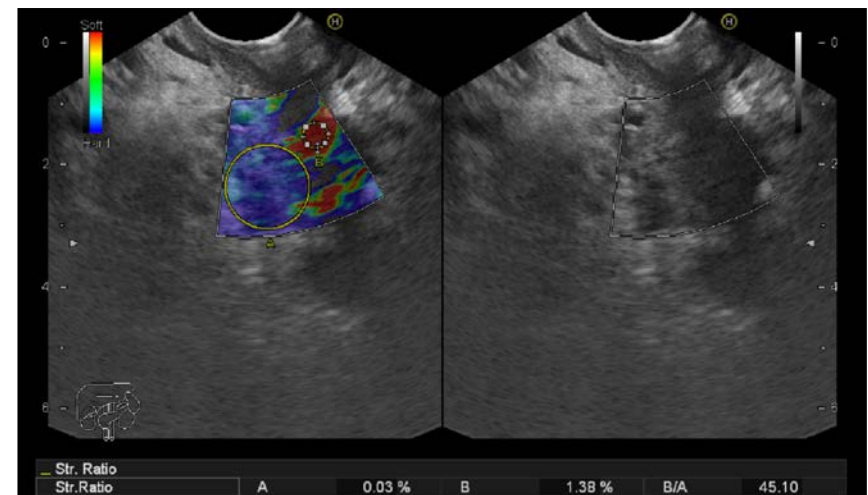
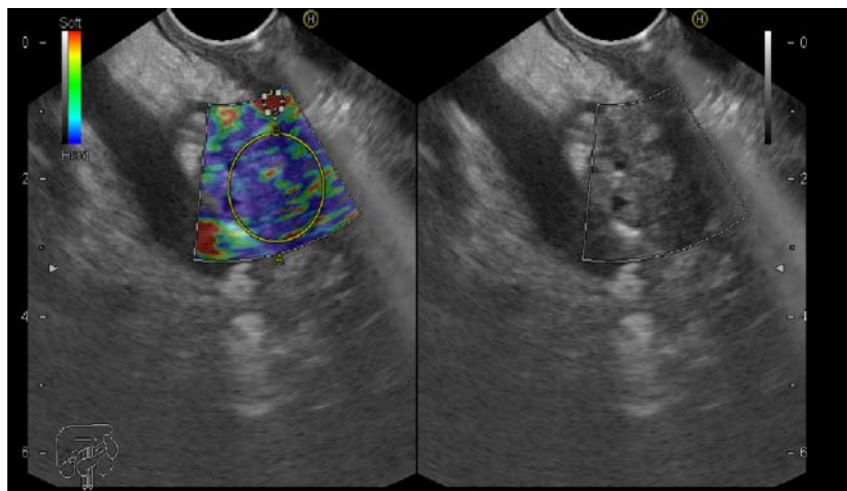
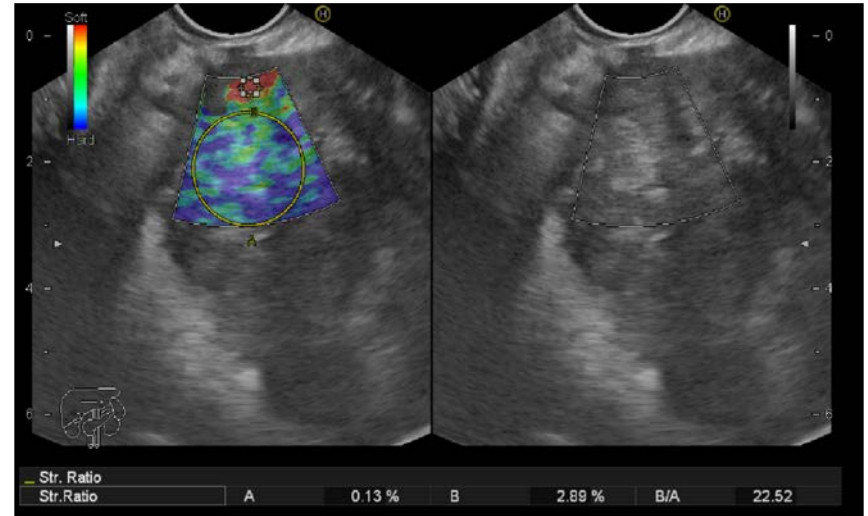
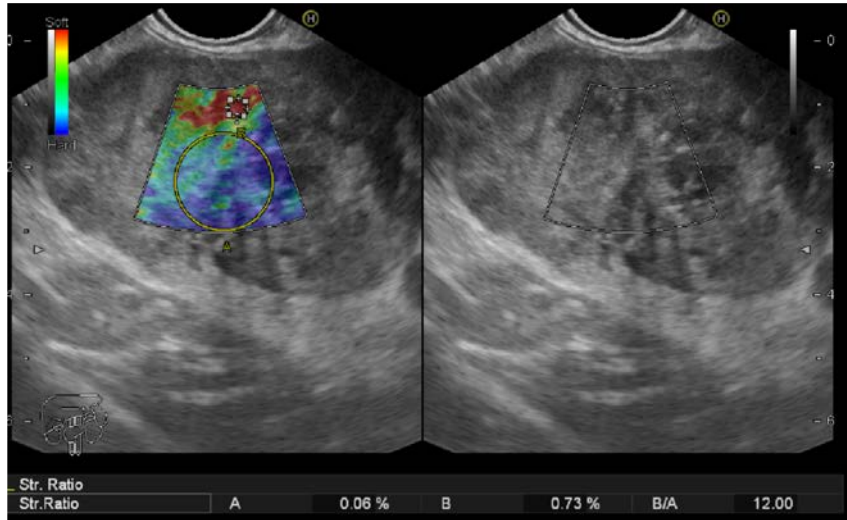
- PPV pro TU 92%
- Přesnost 89%
- SZ 100%
- SP 85,5%

Kvantitativní EUS-RTE

- Má vyšší přesnost (97%)
- SP 92,2%

- EUS elastography může rozlišit CaPa od zánětlivých expanzí: SZ 100%, SP 96%
- EUS elastography může rozlišit CaPa od NET: SZ 100%, SP 88%
- Tumorozní expanze jsou intenzivně modré, zánětlivé mají smíšenou barevnost
  - SR tumor 39,08 +/- 20,54 versus SR zánět 23,66 +/- 12,65 ( $p < 0,05$ )

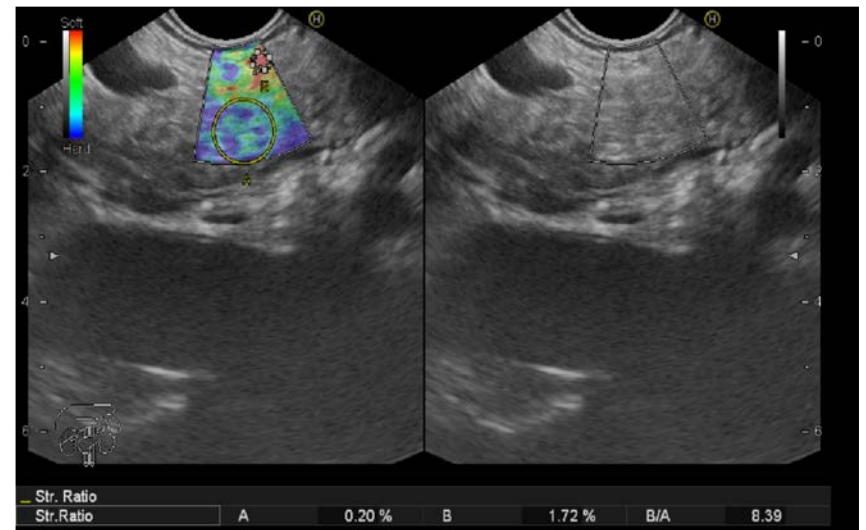
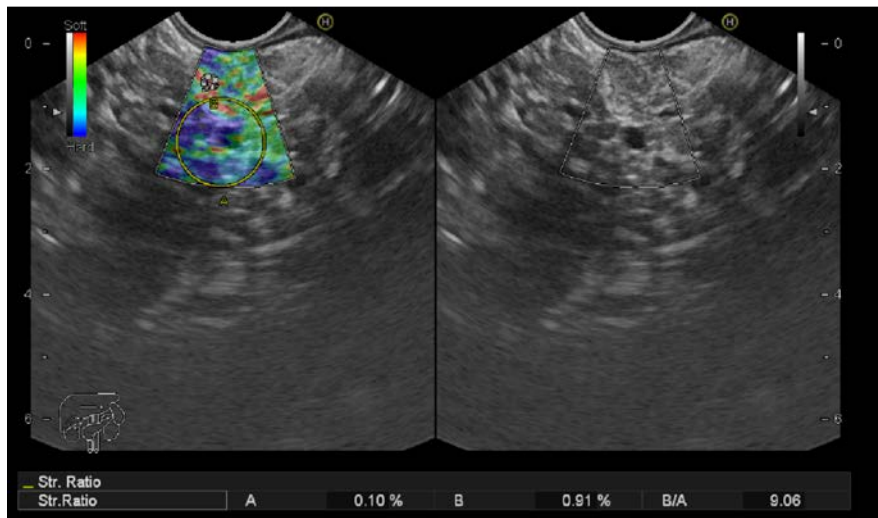
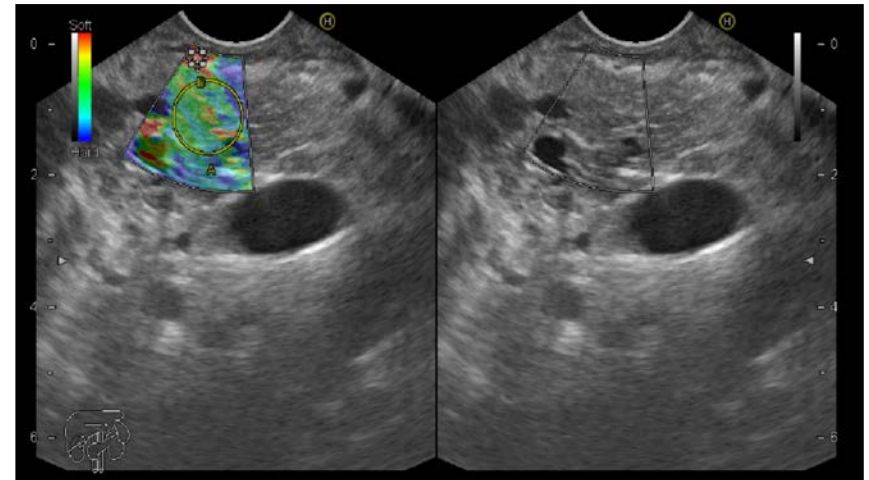
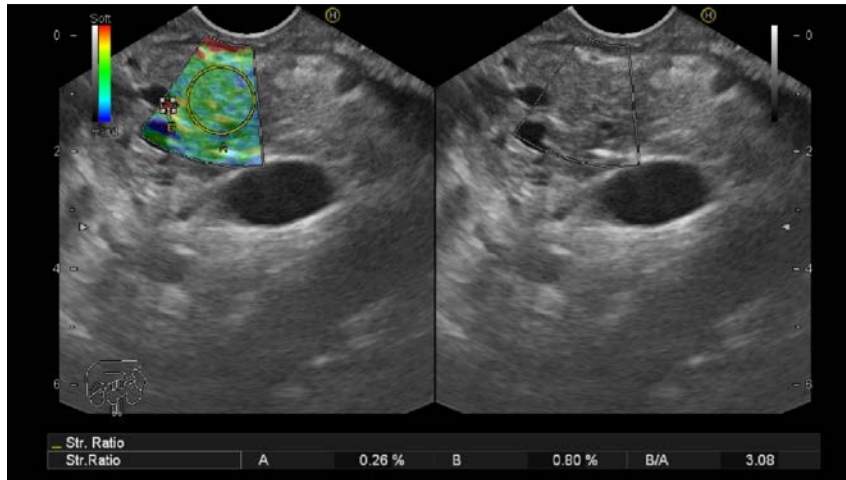
# Pokročilý Ca pankreatu/early ca pankreatu



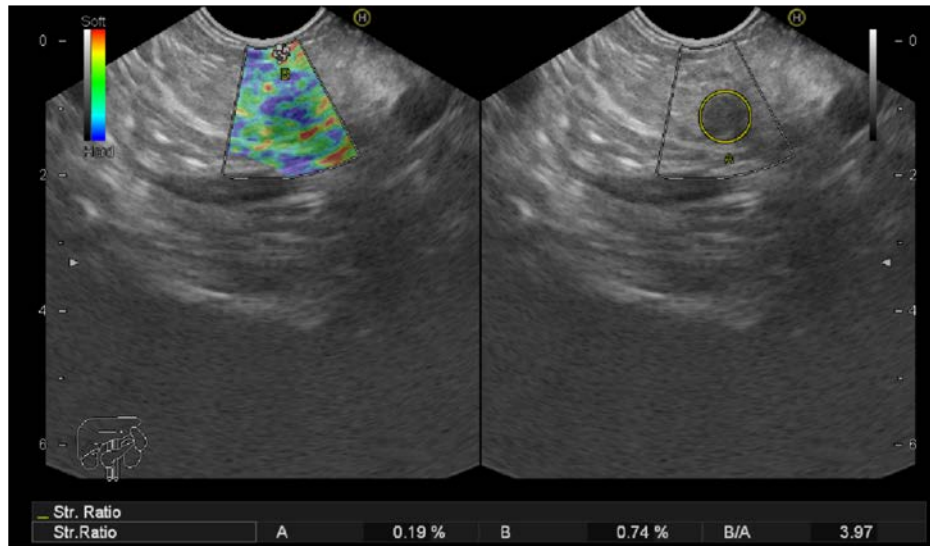
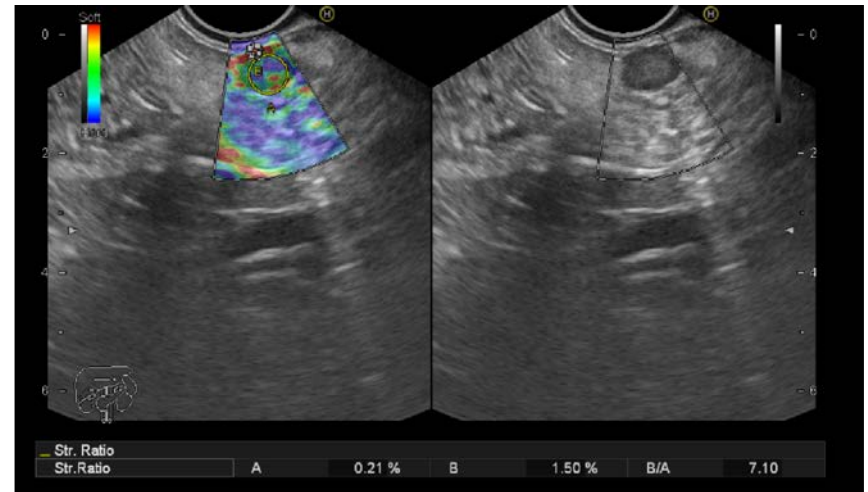
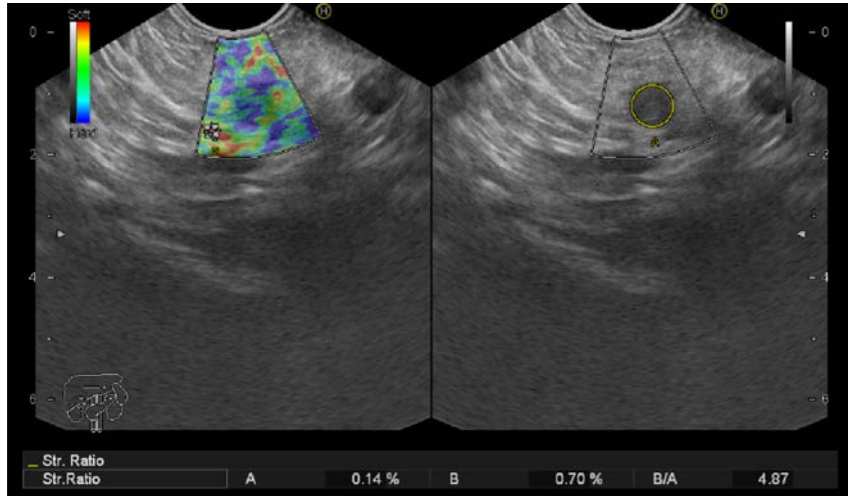
# Edém v terénu chronické pankreatitidy

## Chron. Kalcifikující pankreatitida

## Autoimunitní pankreatitida

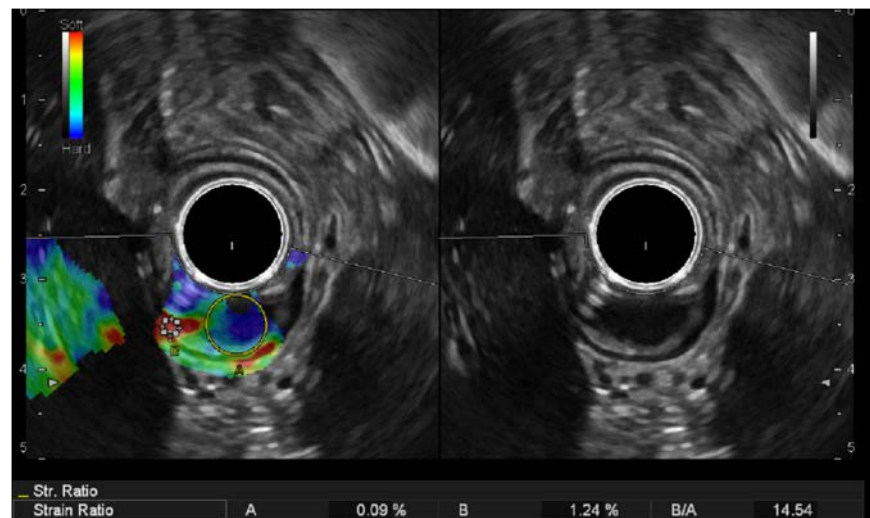
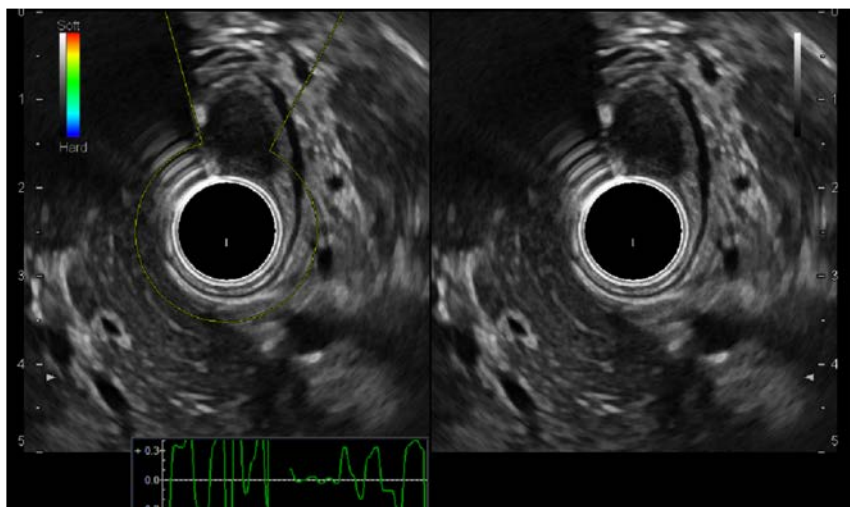
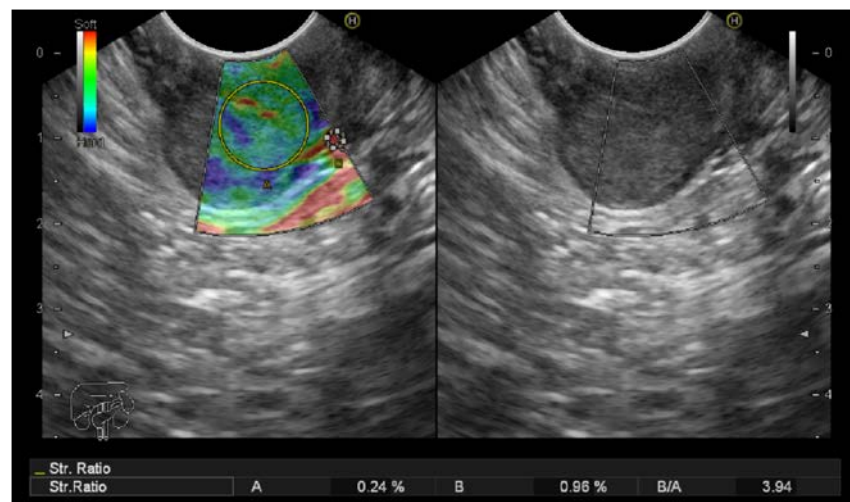
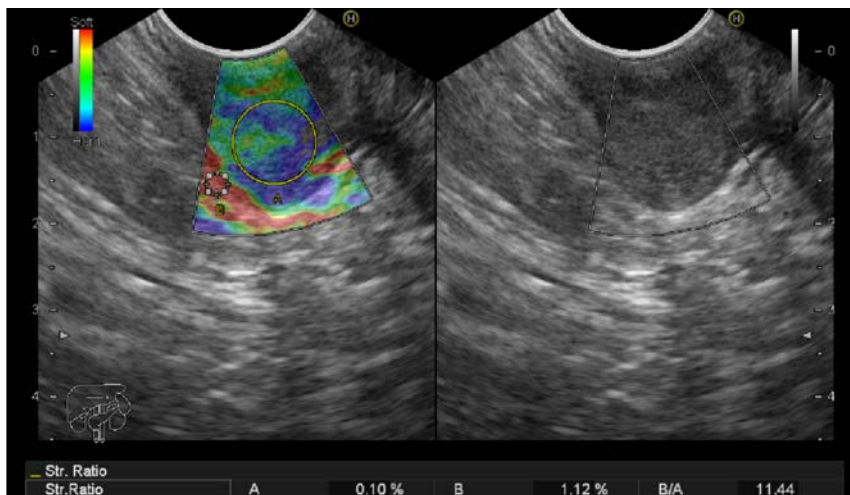


# NET



# Submukózní GIST

## Submukózní ložisko jícnu

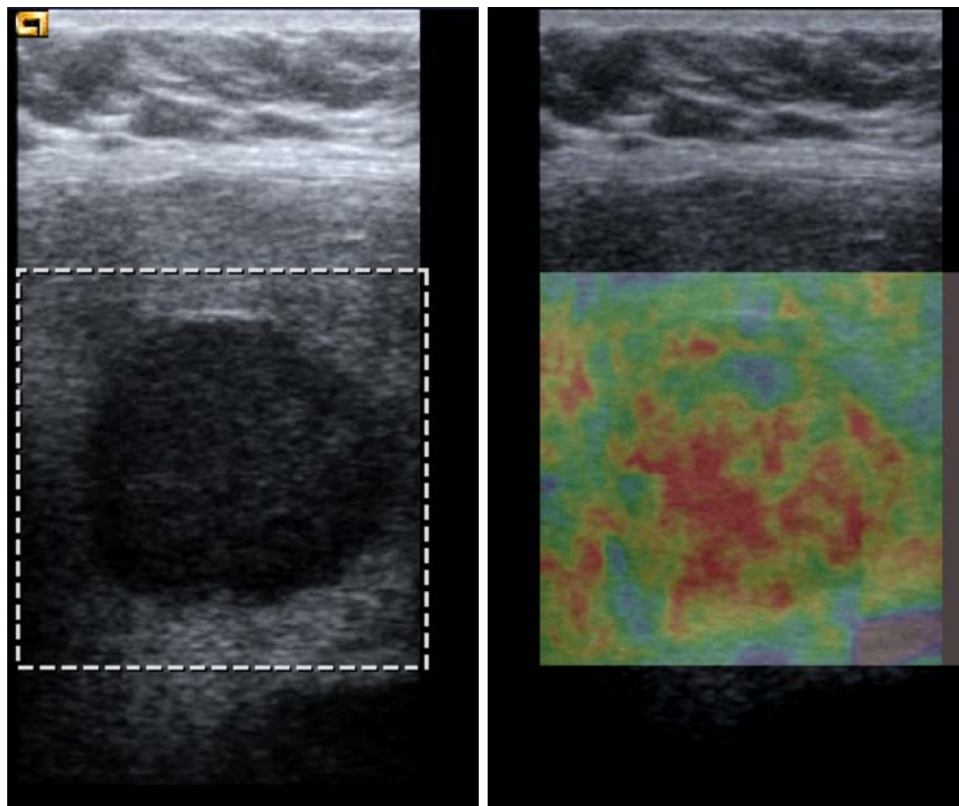


# Elastografie RTE

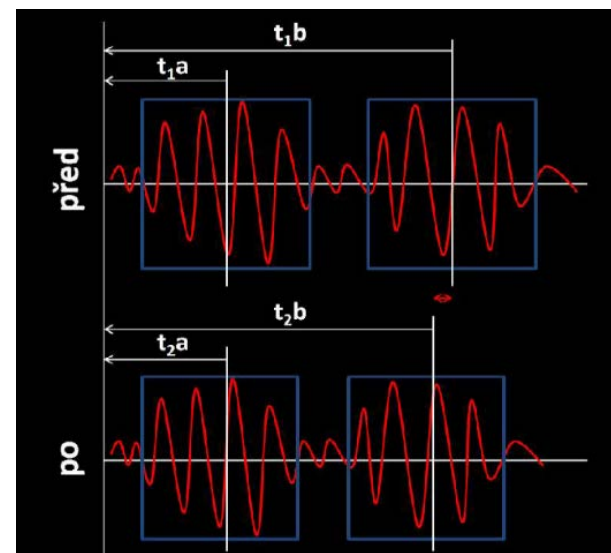
- Možnost efektivního využití pro diagnostiku difúzních jaterních lézí a určení stupně fibrózy včetně možnosti kvantifikace
  - LFI těsně koreluje se stupněm jaterní fibrózy a není ovlivněný ostatními proměnnými interferujícími s tuhostí jater
- S výhodou využití i pro orientaci v tuhosti řady jiných patologických procesů (s „jednou sondou“)
- Velmi výhodné využití jako přídatná modalita při EUS vyšetření
  - Biopsy targetting



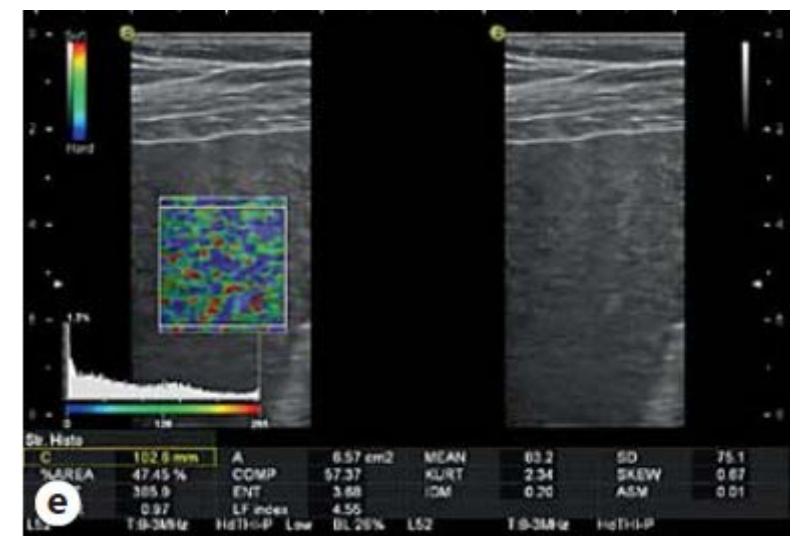
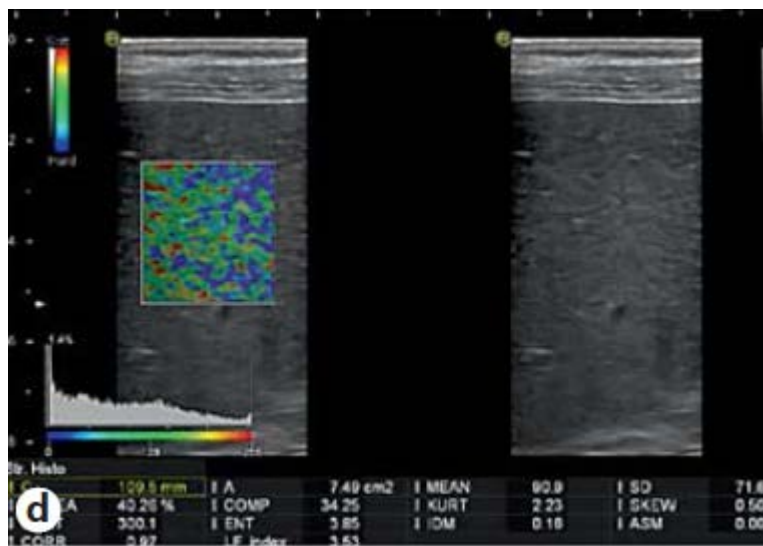
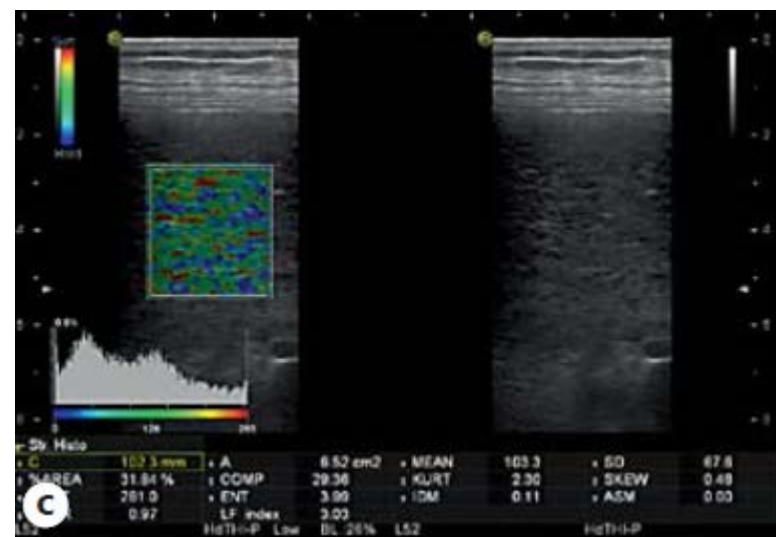
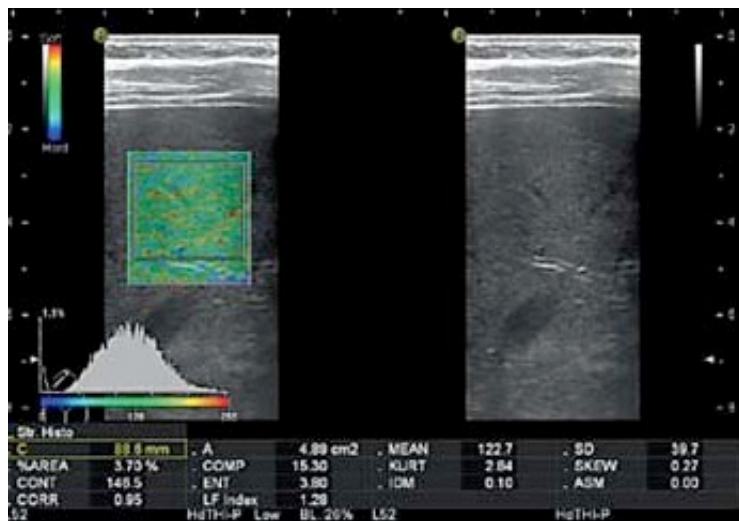
# Elastografie – hodnocení deformace tkáně



Jaterní metastáza



$$E = \frac{(t_{1,b} - t_{1,a}) - (t_{2,b} - t_{2,a})}{t_{1,b} - t_{1,a}}$$



# Přesnost RTE při detekci fibrozy u pacientů s HBV

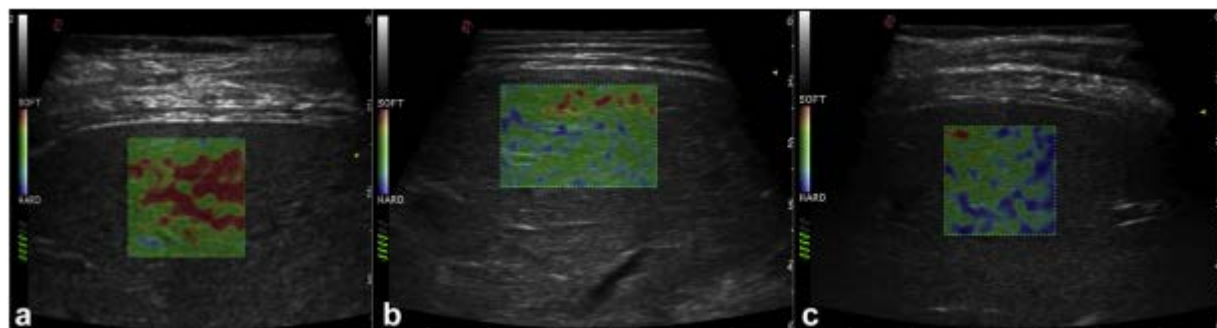
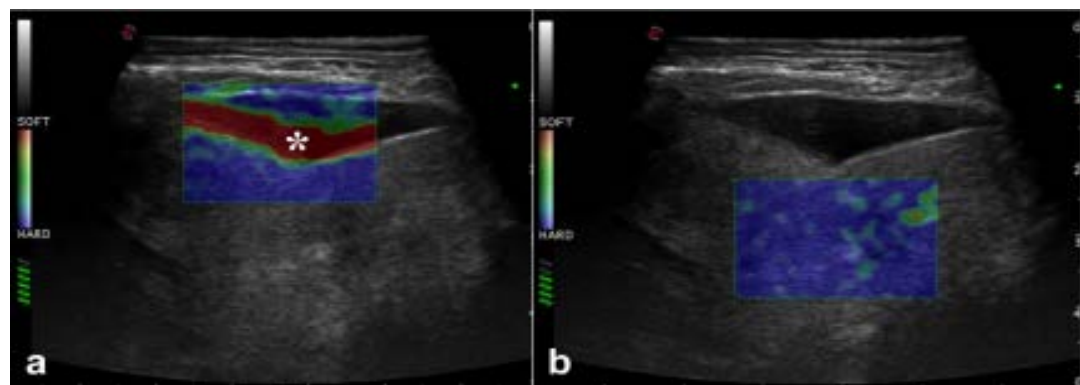
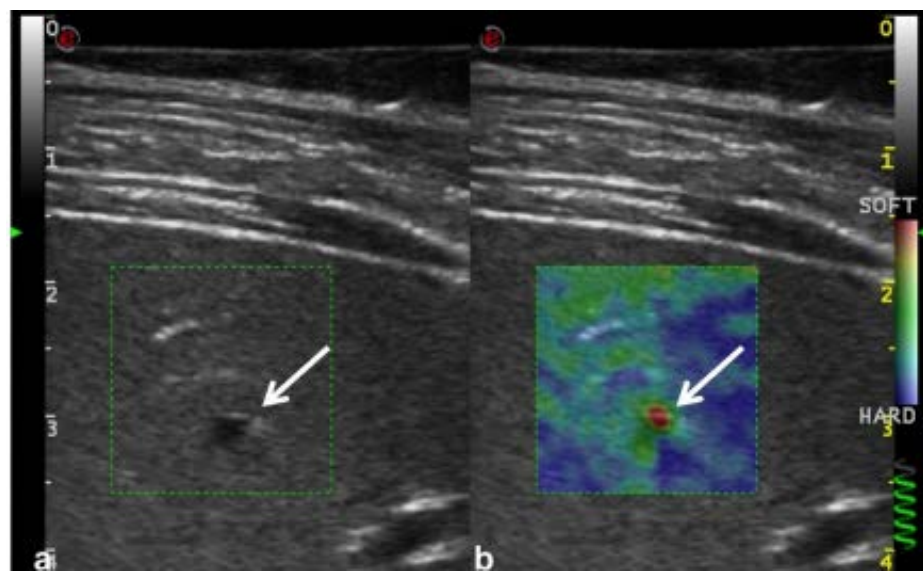
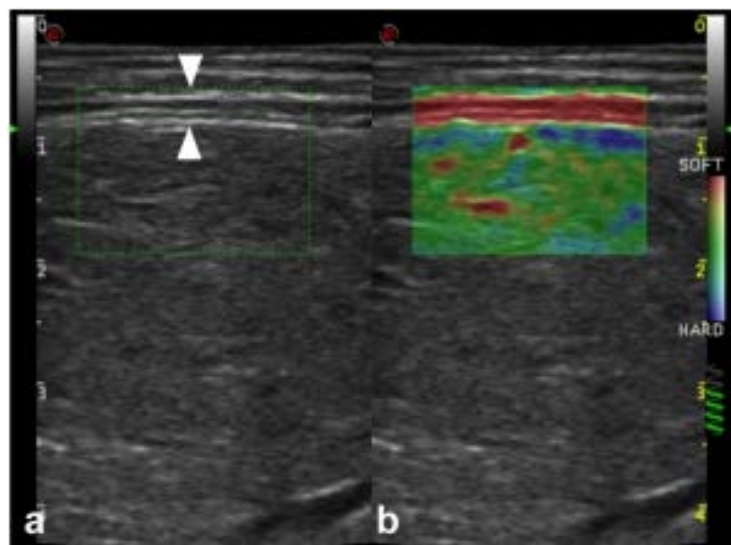
- RTE patří mezi strain elastography
- Měří relativní tuhost dvou odlišných ROI a komprese tkáně je dána údery srdce a srdečním cyklem
- RTE zobrazuje tuhost překrytím B-modu USG vyšetření barevnou mapou a indikuje relativně měkkost či naopak tuhost oblasti
- Méně ovlivněno BMI či ascitem
- Studie prokázaly, že RTE je užitečná a efektivní v dg. jaterní fibrózy
- Důležitá je analýza obrazu k vyloučení subjektivního hodnocení
- Je použito 9 rysů/parametrů obrazu k vypočítání a kvantifikaci barevného obrazu a výpočet je udáván jako LFI, opakovaně korelováno s histologickým nálezem
- Studie upozorňují na rozdílné výsledky jaterní tuhosti u pac. s HCV a HBC

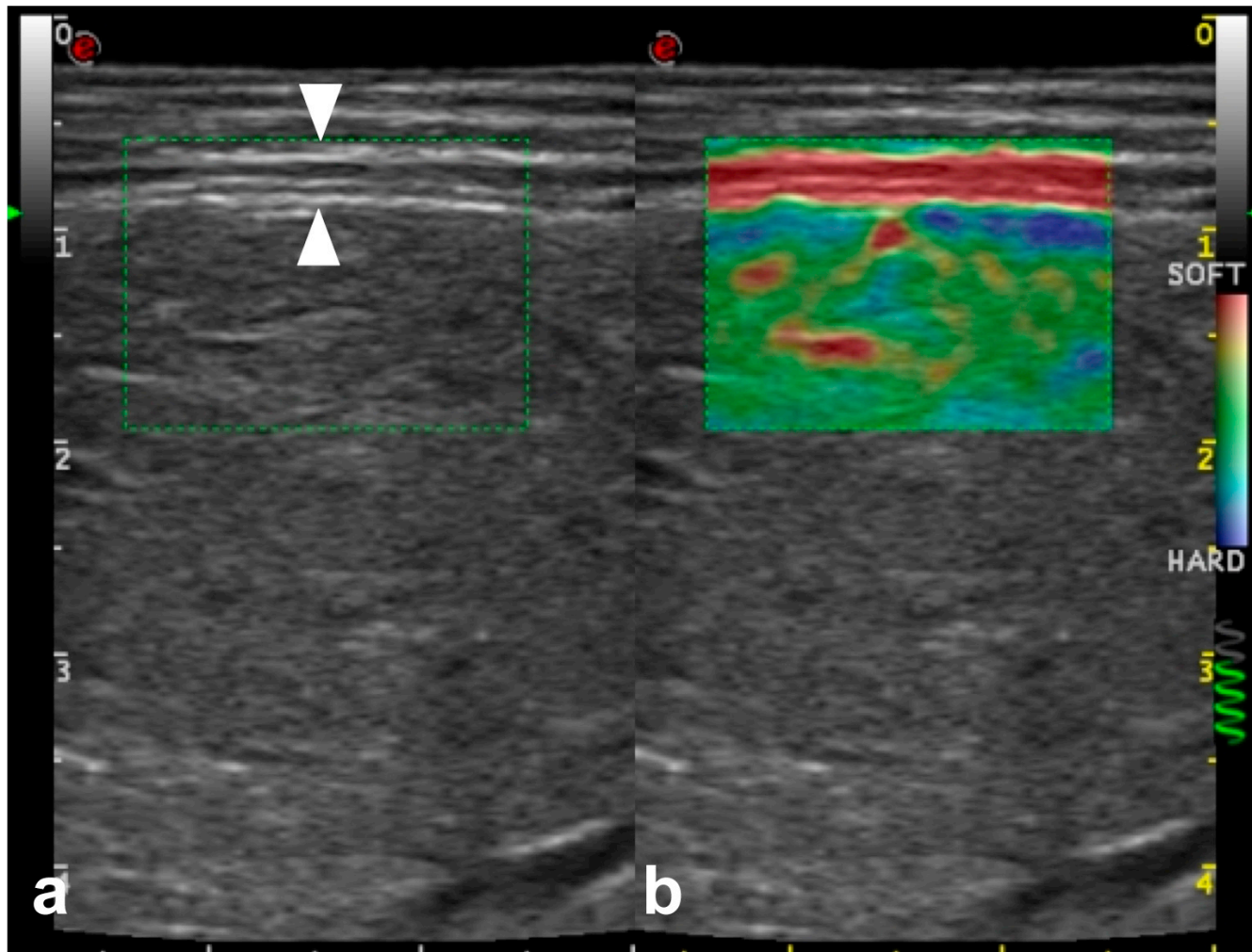
# RTE

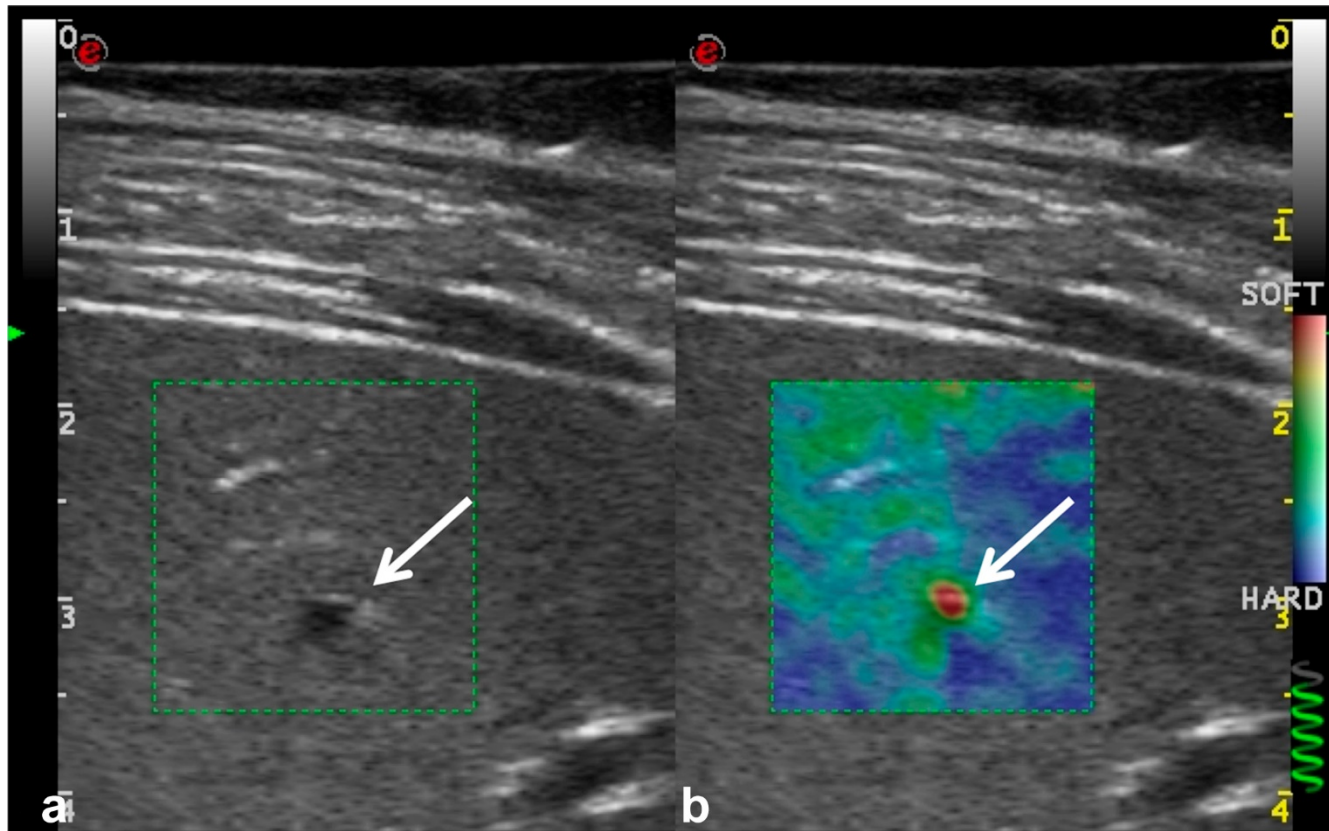
- Játro jsou orgánem ideálně přístupným sonografickému a elastografickému vyšetření
- prognóza pac. s jaterním onemocněním závisí na stadiu fibrózy a rychlosti její progresu
- Stadium jaterní fibrózy determinuje riziko dekompenzace jaterního onemocnění a rizika komplikací (HCC)
- JB „gold standart“, není ideální z řady důvodů a také pro dlouhodobé pravidelné sledování
- Většina USG base elastografických modalit nabízí kvantitativní zhodnocení tuhosti jater, zatímco RTE poskytuje barevně kodovanou zhodnocení relativní elasticity tkáně v B-modu....proto je nutné sekundární zhodnocení RT elastogramu k získání semikvntativní infomrmace

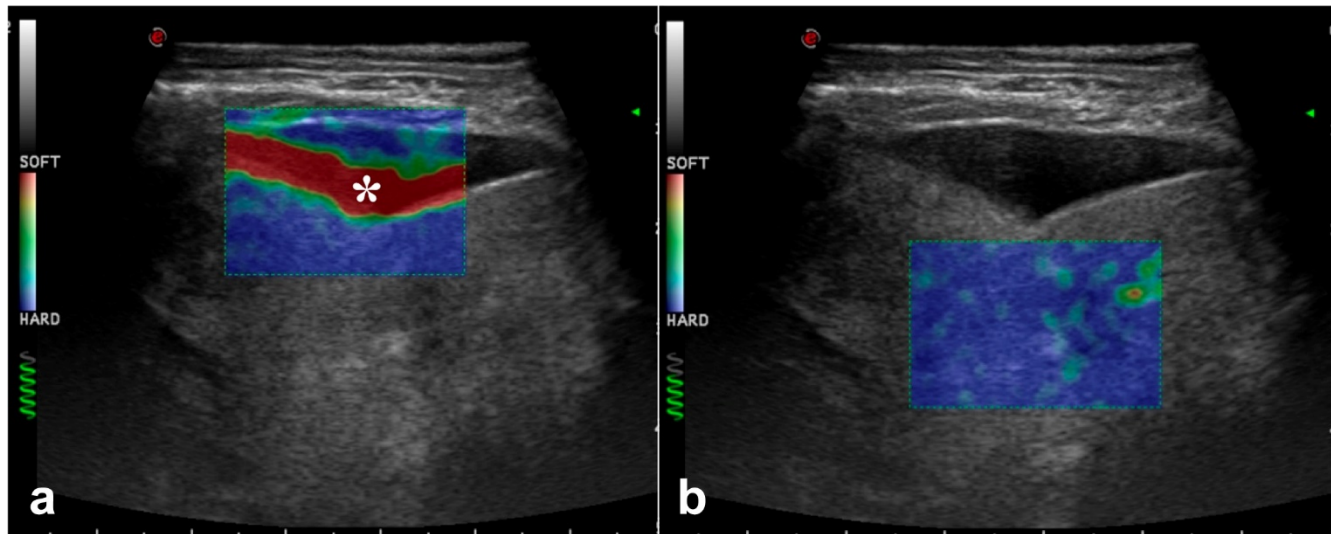
- RTE zobrazovací technika která přímo odhalí fyzikální vlastnosti tkáně pomocí US sondy
- Lineární sondy
- Nejdrříve B-mode imaging k vizualizaci části jaterního parenchymu
- Pak je elastograf module aktivován
- Komprese srdce (produkují strain displacement v tkáni pod vyš. sondou.. – generuje elastogram
- Operator může vybrat různá místa, různou colour map

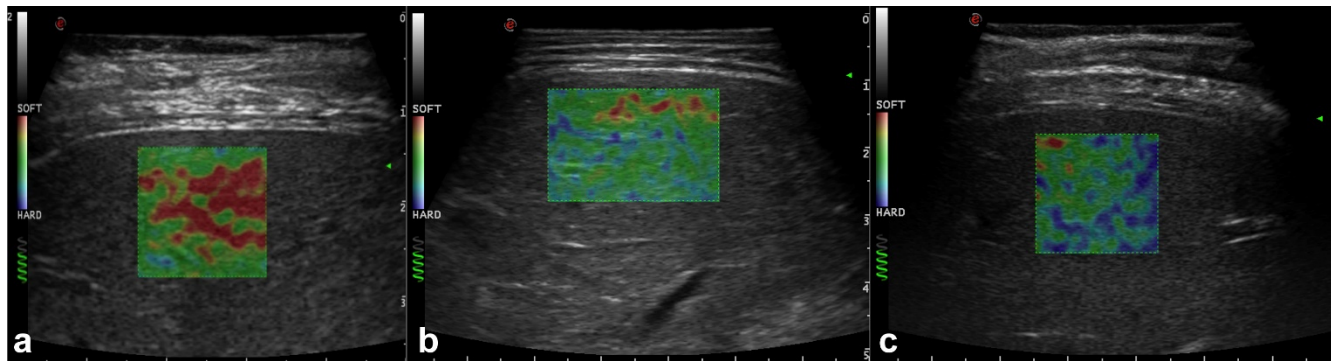
- nové sondy využívají automatického displacementu jaterního parenchmu způsobeného úderem srdce a ne manuální komprese...důležitá výhoda, palp. Mechan komprese obtížně standardizované...(velký zdroj inter a intraobserver variability)
- Ve vybrané ROI by neměly být velké cévy nad 3mm...způsobuje řadu artefaktů
- Srovnání RTE a TE...limitace obezity, úzké mezery, ascites

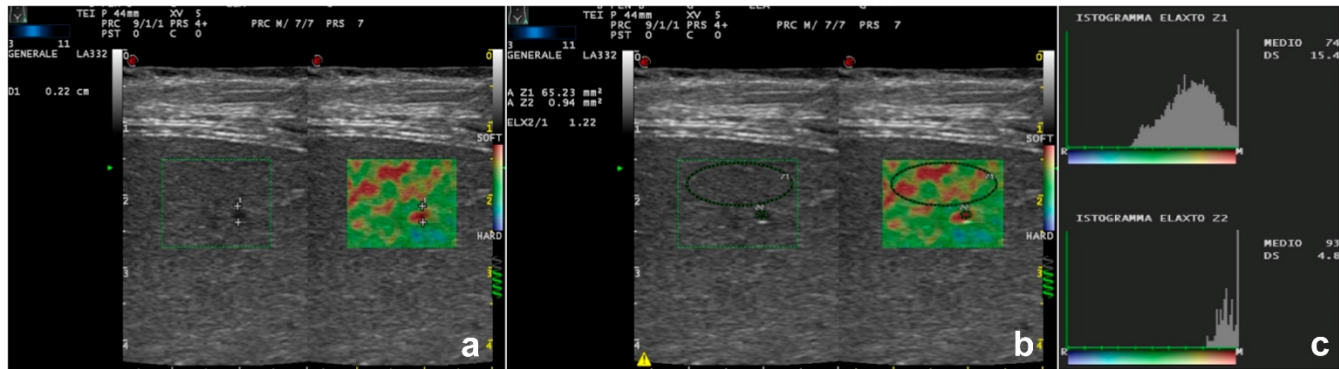












Ultrasound in medicine and biology



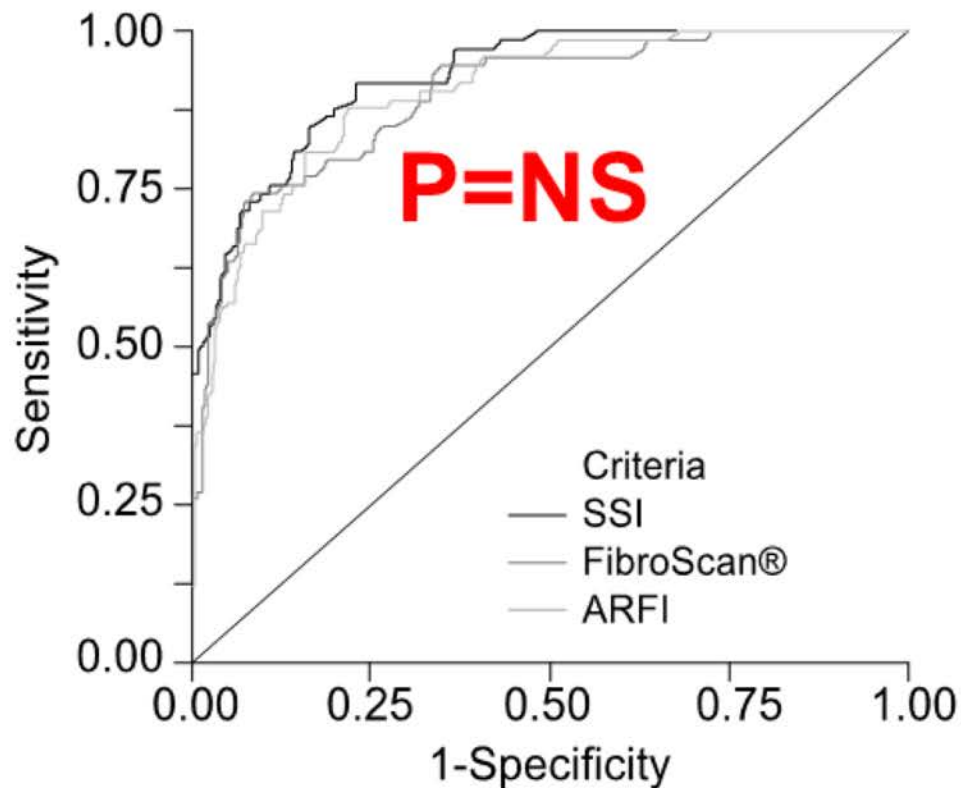






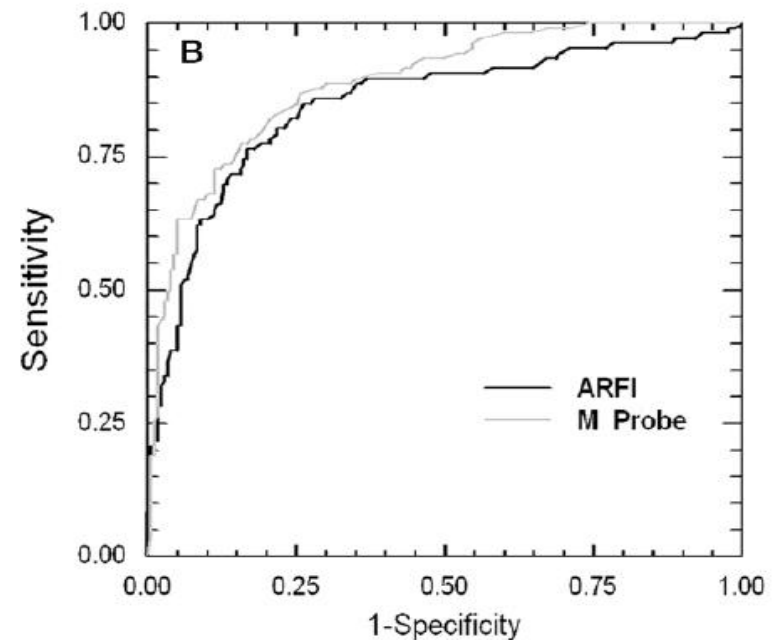
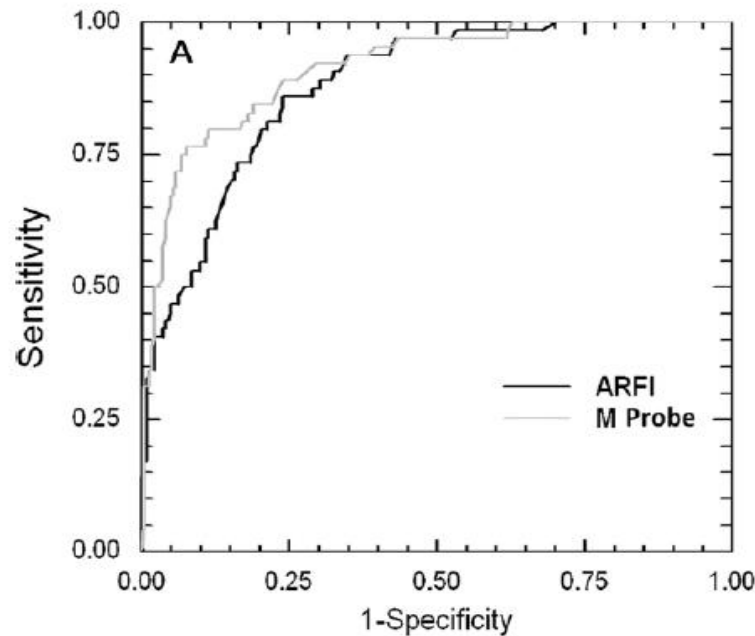
# Srovnání TE, ARFI a SWE

## AUROC for cirrhosis



**N= 349 patients with CLD**

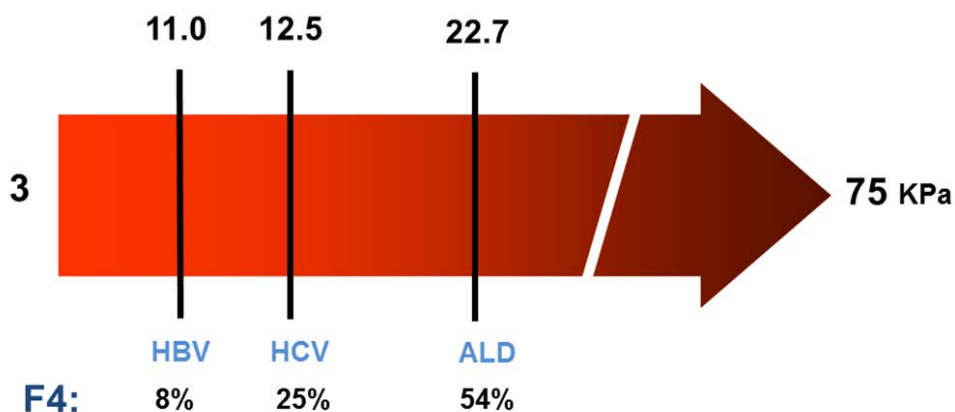
# Srovnání ARFI vs. TE pro určení cirhózy (A) a těžké fibrózy (B)



Cassinoto, Radiology, 2013

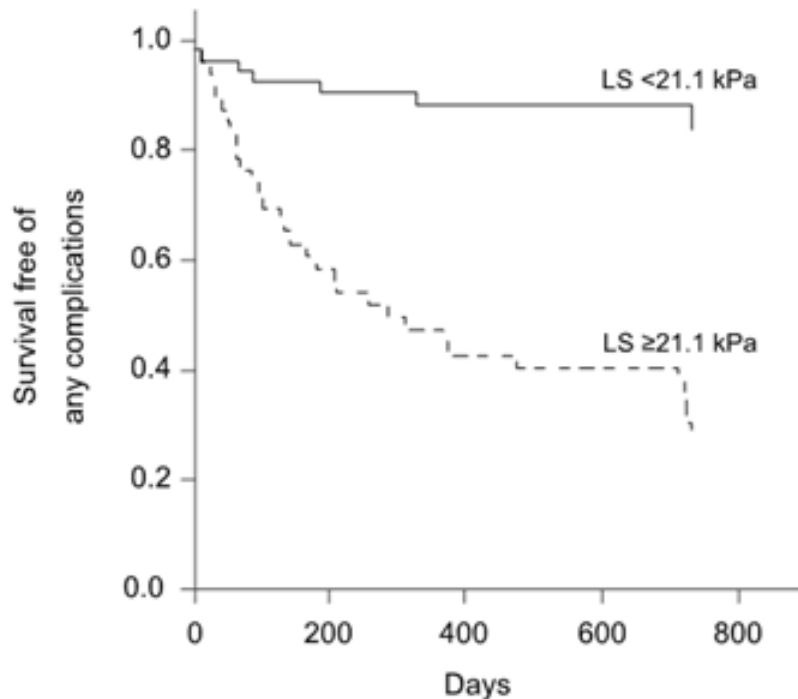
| MET/AUROC | F $\geq$ 1 | F $\geq$ 2 | F $\geq$ 3 | F=4  |
|-----------|------------|------------|------------|------|
| ARFI      | 0,66       | 0,73       | 0,94       | 0,97 |
| TE        | 0,78       | 0,82       | 0,94       | 0,94 |

# Stejné cut-off pro jednotlivé diagnózy? (TE, Fibroscan)

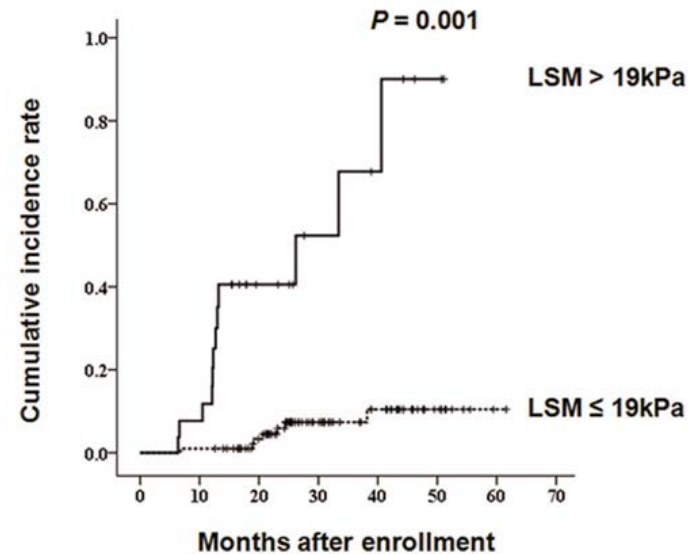


| Stage fibrózy | F2-F4   | F4        |
|---------------|---------|-----------|
| HCV           | 5.2-9.5 | 11.9-14.8 |
| HBV           | 5.2-8.3 | 10.0-14.0 |
| NAFLD         | 6.6-7.4 | 10.3-17.0 |
| Alkohol onem. | 7.8     | 19.5-22.7 |
| PBC/PSC       | 7.3-8.8 | 16.9-17.3 |

# Závislost jaterní elasticity a přítomnosti komplikací jaterního onemocnění



N=100 patients CLD



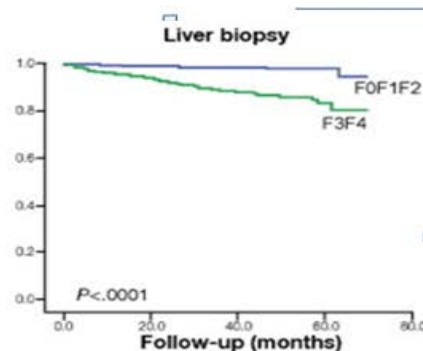
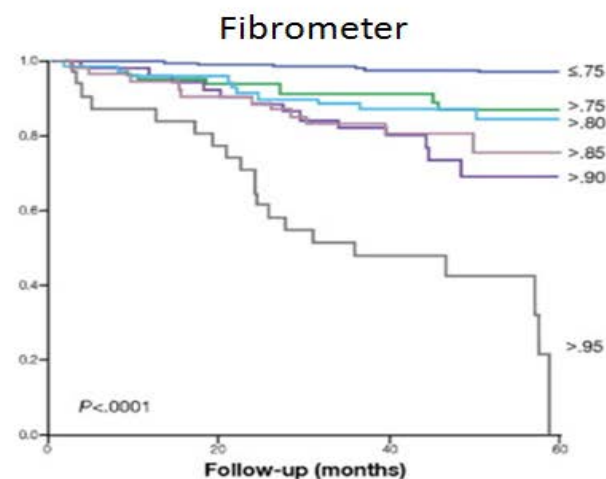
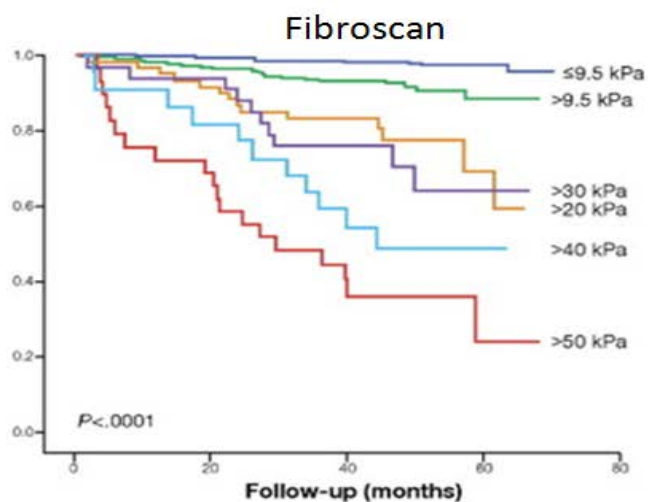
N=128 HBV patients F3-F4

Kim et al. PloSOne 2012; 7: e36676

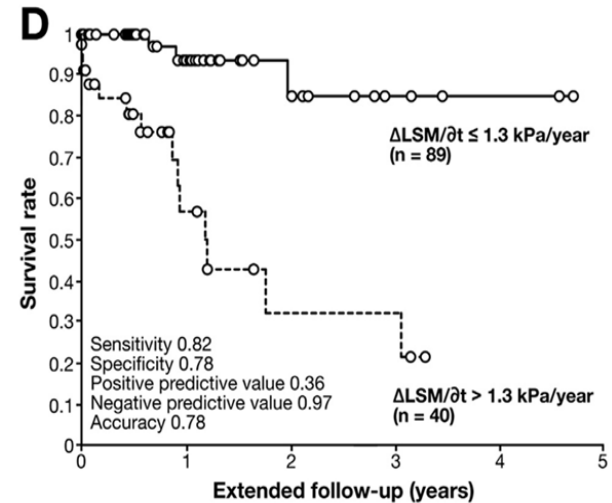
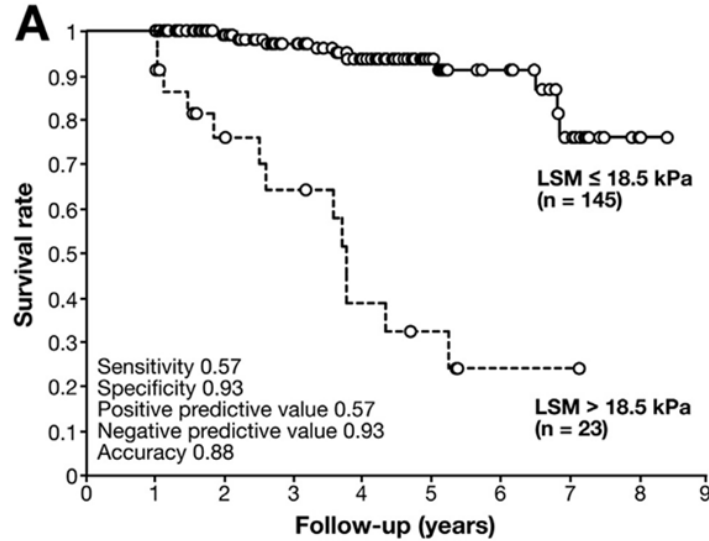
Robic et al. J Hepatol 2011; 55: 1017-24



## Predikce mortality u pacientů s HCV



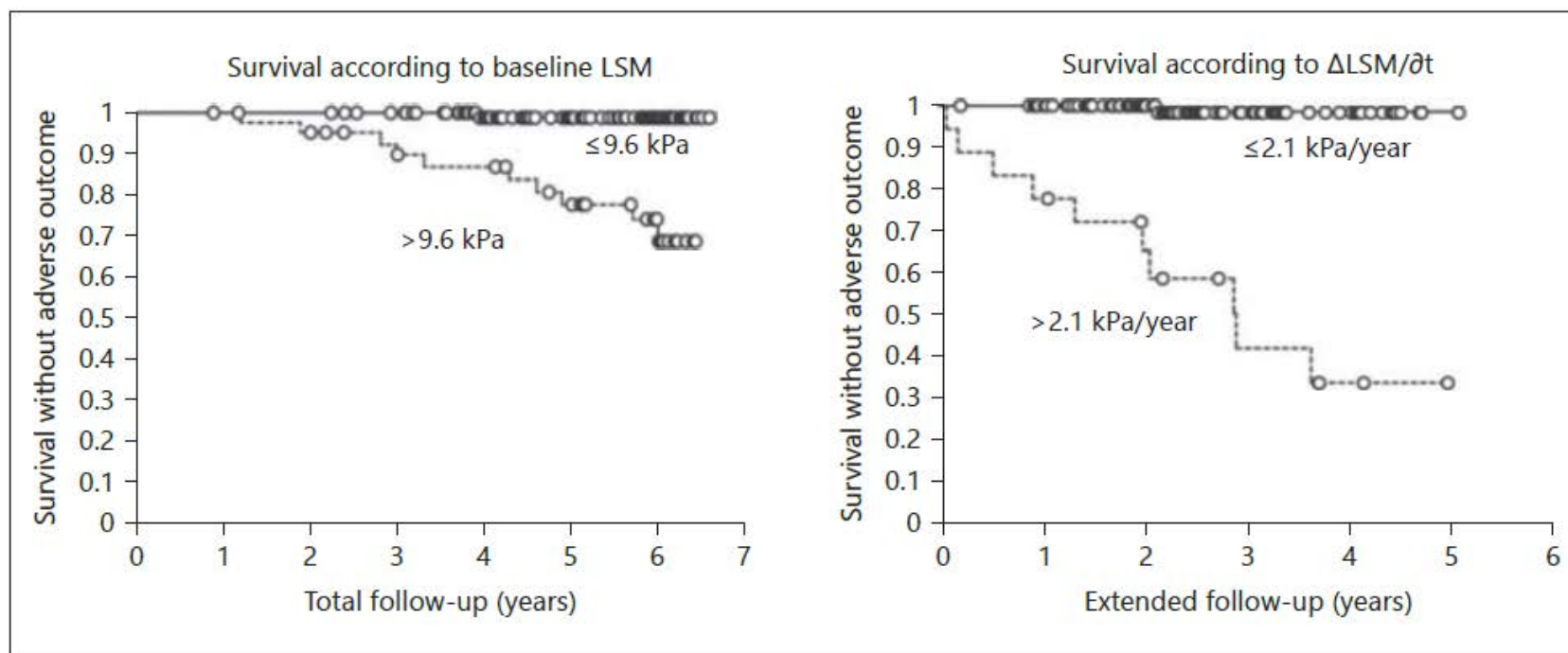
# Přežití pacientů s PSC v závislosti na elasticitě jater a změně elasticity v čase (1rok)



N=168 PSC patients

Corpechot et al. Gastroenterology 2014;

# Využití elastografie u pacientů s PBC



## Prognostické faktory vývoje PBC (multivariantní analýza)

|                   |                    | p        |
|-------------------|--------------------|----------|
| $\Delta$ LS / rok | 1,3 (1,15 – 1,49)  | < 0,0001 |
| Celkový bilirubin | 1,08 (1,03 – 1,16) | 0,0001   |
| Paris I criteria  | 0,34 (0,08 – 0,56) | 0,04     |

ALP < 3xULN, AST < 2xULN, bílí < 1mg dl v době diagnózy

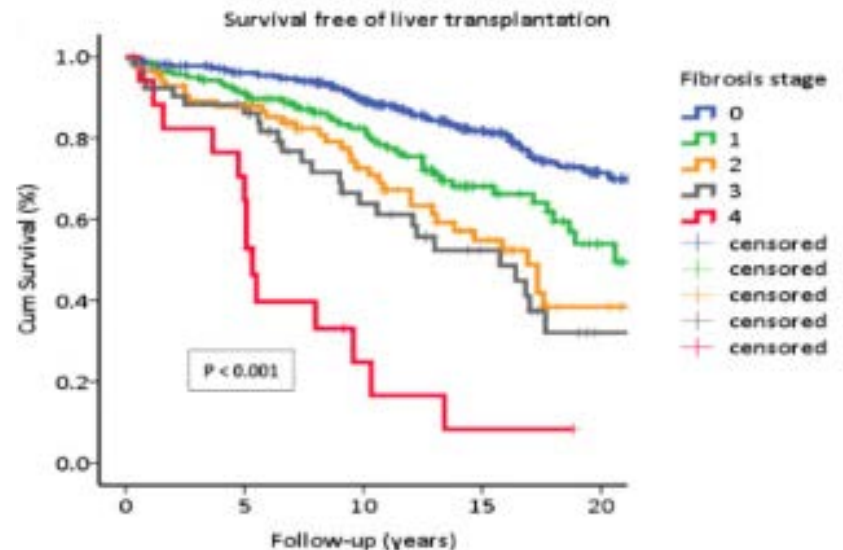
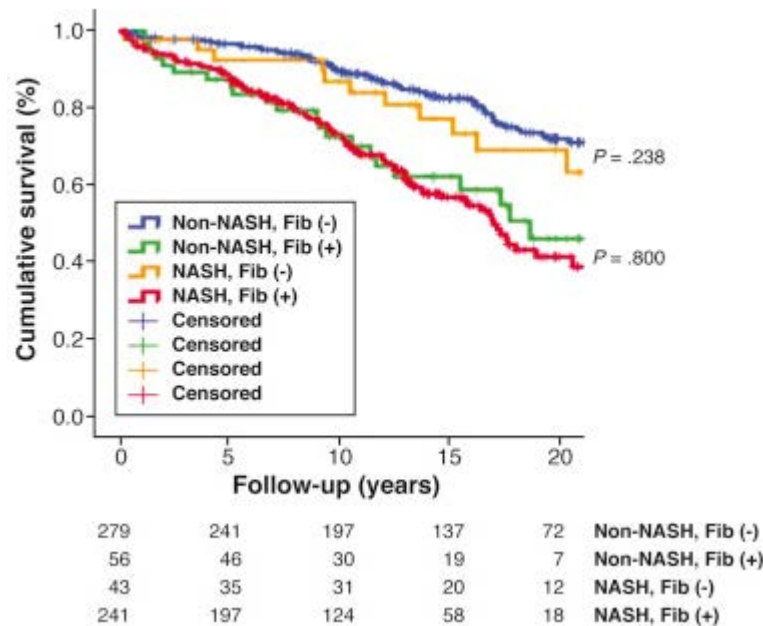
LS cutoff hodnoty:

- 9,8 kPa pro F3/F4
- 17,3 kPa pro F4

Corpechot, 2006, 2012

# ► Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Angulo P., 2015



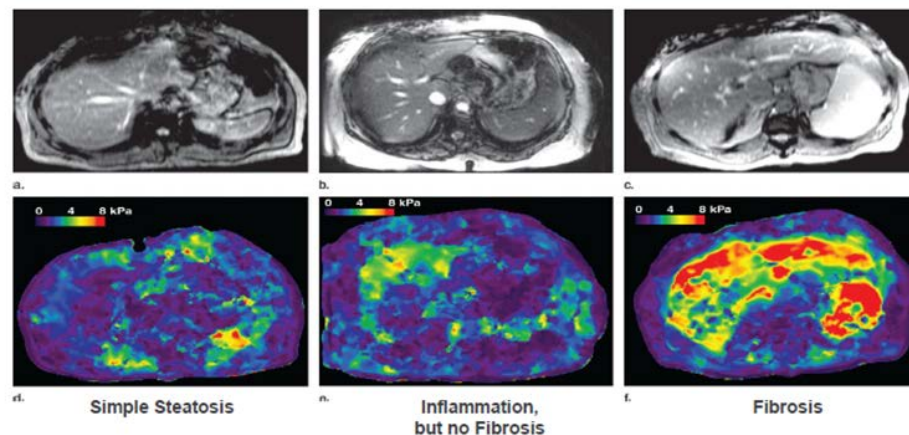
Doporučené postupy EASL u pacientů s NAFLD:

- screening jaterní fibrózy u pacientů s metabolickým syndromem a DM2T

# Diagnostická přesnost elastografického vyšetření pro určení stupně fibrózy u NAFLD

MR elastografie (3D)

| Fibrosis Stage | AUROC (95% CI)       | Best Accuracy |
|----------------|----------------------|---------------|
| SSI, kPa       |                      |               |
| ≥F2            | 0.86 (0.79-0.90)     | 80% (185/232) |
| ≥F3            | 0.89 (0.83-0.92)     | 85% (196/232) |
| F4             | 0.88 (0.82-0.92)     | 87% (202/232) |
| FibroScan, kPa | <b>*M probe only</b> |               |
| ≥F2            | 0.82 (0.76-0.87)     | 77% (172/223) |
| ≥F3            | 0.86 (0.80-0.90)     | 79% (175/223) |
| F4             | 0.87 (0.79-0.92)     | 89% (198/223) |
| ARFI, m/s      |                      |               |
| ≥F2            | 0.77 (0.70-0.83)     | 74% (175/236) |
| ≥F3            | 0.84 (0.78-0.89)     | 79% (186/236) |
| F4             | 0.84 (0.78-0.89)     | 84% (199/236) |



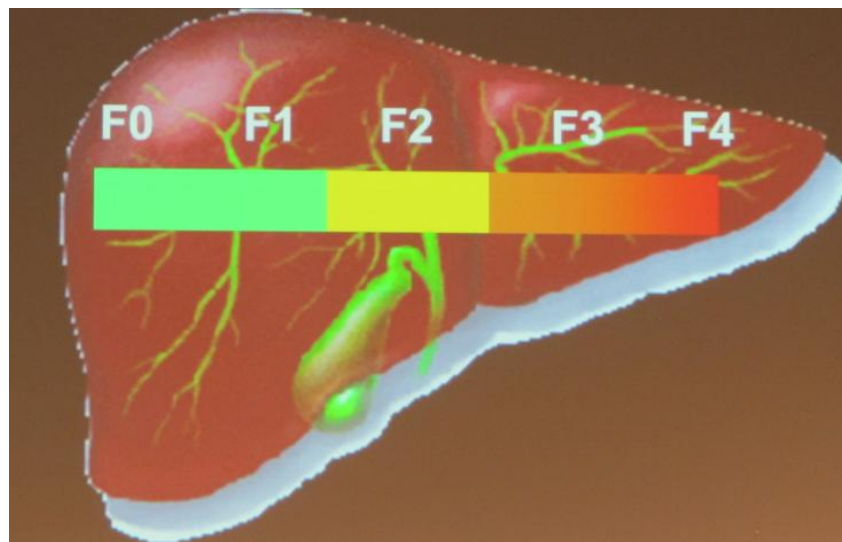
- nejpresnější neinvazivní etekce elasticity
- může přesně kvantifikovat či vyloučit fibrózu
- méně dostupná a nákladná





# 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



# 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 tkáni

## Elasticita jater



Castera, Pinzani Lancet 2010

# Sérové biomarkery vs. Elastografie

## Sérové biomarkery

- **Výhody**

dobrá reprodukovatelnost  
vysoká použitelnost (95%)  
nízká cena a dobrá  
dostupnost

- **Nevýhody**

nespecifické pro jaterní tkán  
nižší přesnost pro detekci  
cirhózy  
cena a dostupnost  
patentovaných metodik

## Elastografie

- **Výhody**

vyšetřuje pouze vlastnosti  
jater  
vysoká přesnost pro detekci  
cirhozy  
user-friendly

- **Nevýhody**

nižší použitelnost (80%)  
falešná pozitivita  
(inflamace)  
nutnost využití drahého  
přístroje

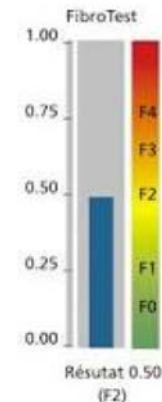
# Nejvíce validované testy

## 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

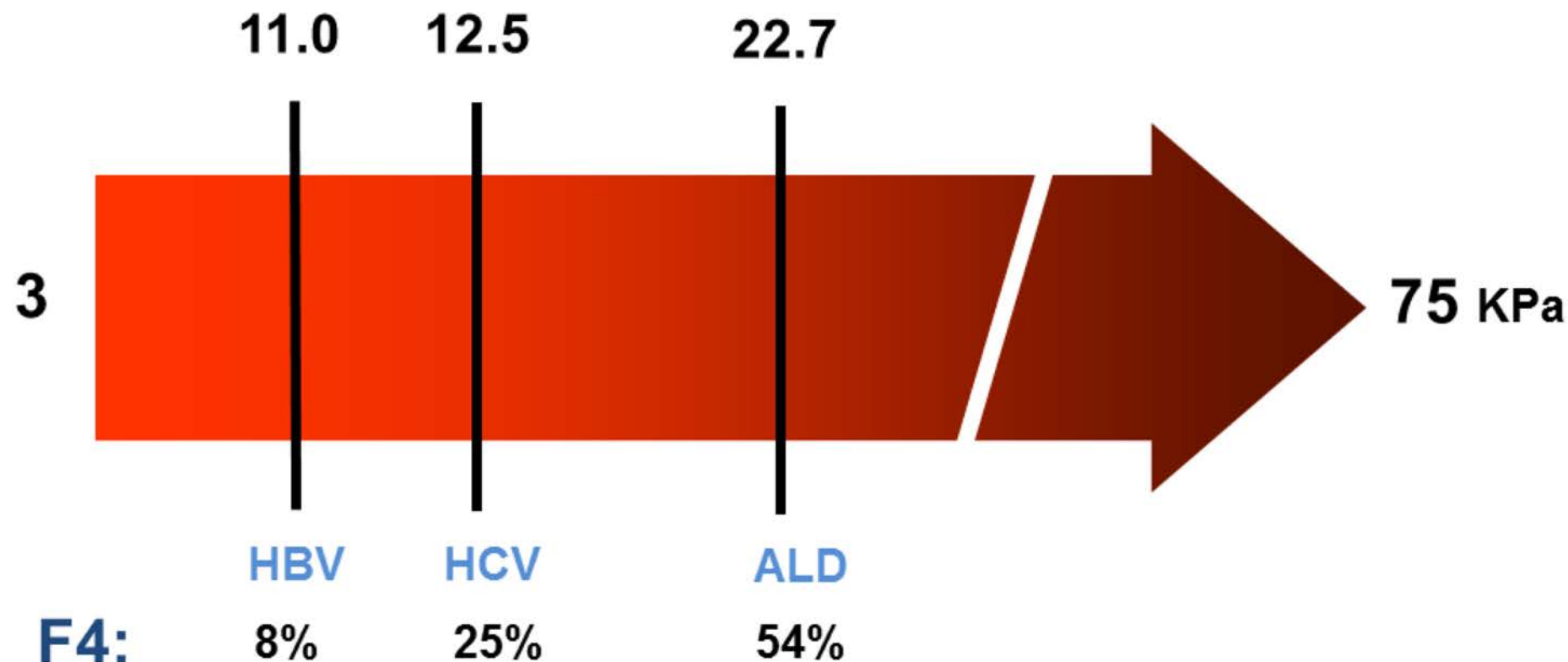


NOT SIGNICANT

# Přesnost jednotlivých metod v detekci cirhózy (údaje z velkých metaanalýz, tisíce pacientů)

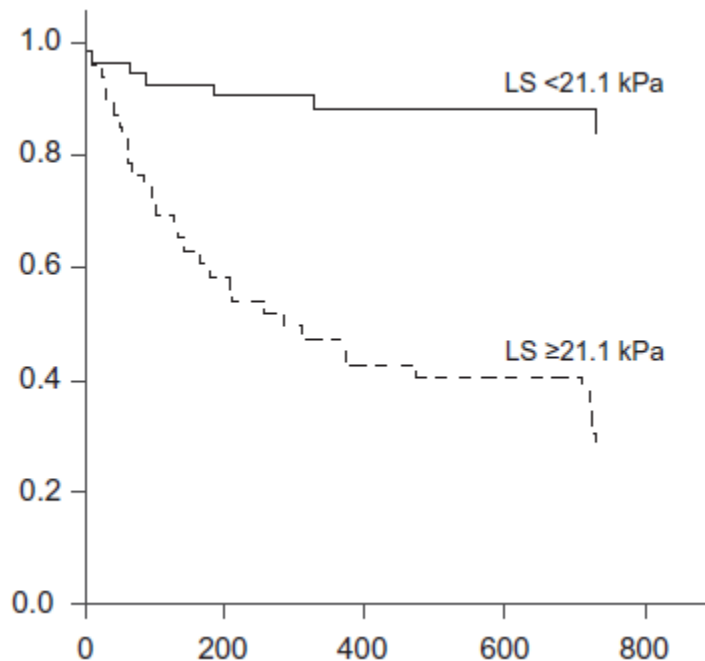
|                | F > =2                       | F >=3                        | F4                          |  |
|----------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|--|
| Fibroscan (TE) | 0,84-0,87<br>(7,3-7,9 kPa)   | 0,89<br>(8,8-10,2 kPa)       | 0,93-0,96<br>(11,7-15,6)    |  |
| ARFI           | 0,84-0,87<br>(1,34-1,35 m/s) | 0,89-0,91<br>(1,55-1,61 m/s) | 0,92-0,93<br>(1,8-1,87 m/s) |  |
| Shear-wave 2D  | 0,86<br>7,1 kPa              | 0,91<br>9,2 kPa              | 0,93<br>13,5 kPa            |  |
| MRE            |                              | 0,93-0,98                    | 0,99                        |  |

# Which cut-offs for cirrhosis?

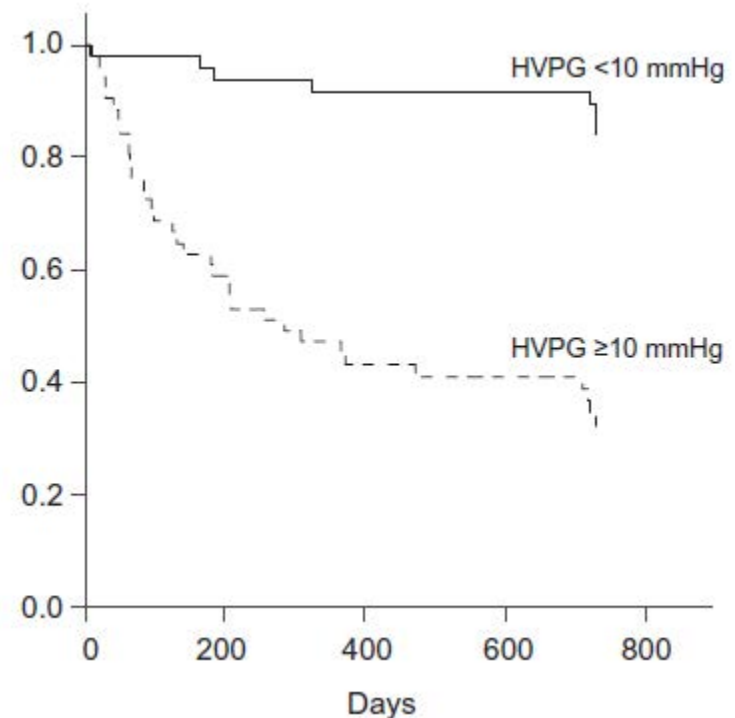


# Jaterní elasticita a HVPG v predikci klinické dekompenzace u cirhotiků

Doba bez klinické komplikace (dny)



AUROC 0,845



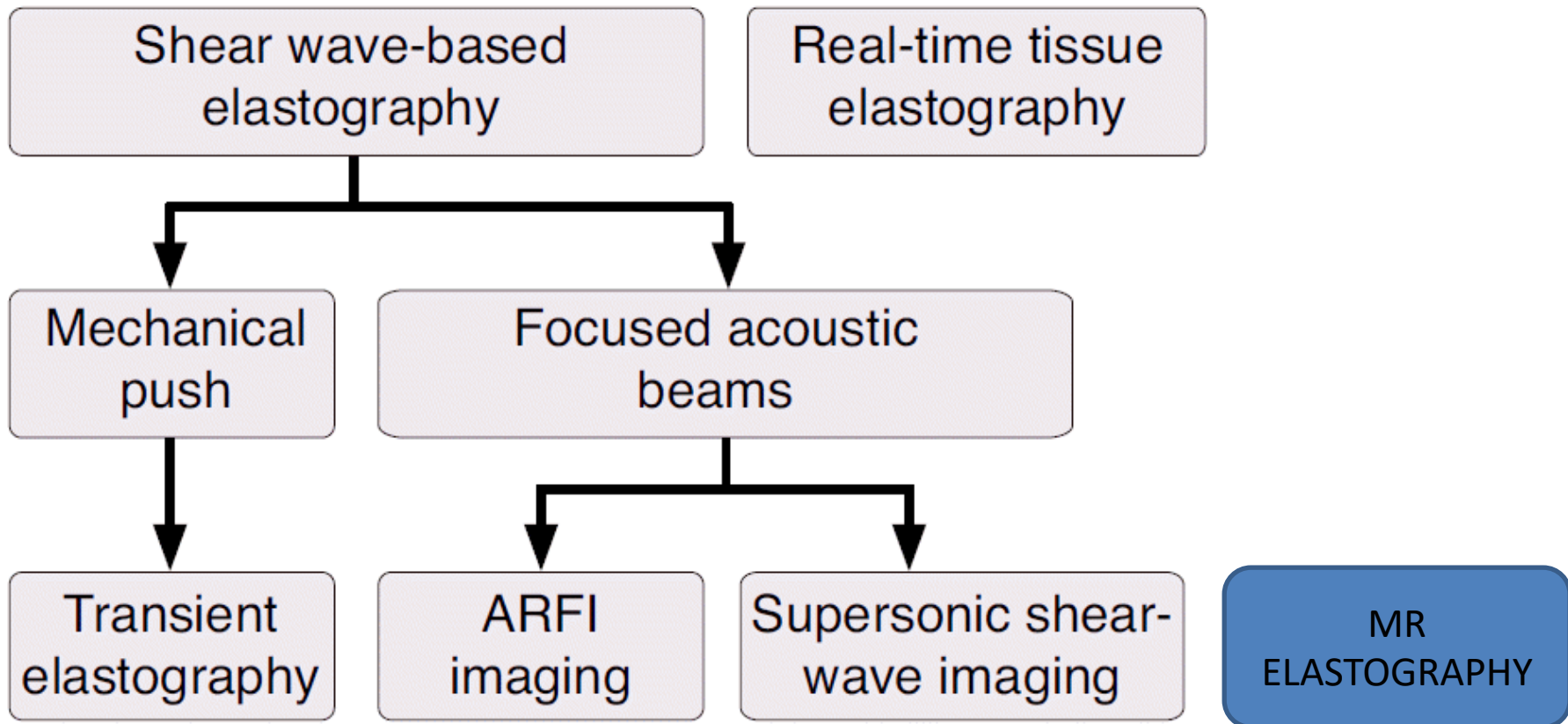
AUROC 0,830

# Performance of transient elastography in different liver diseases

| Fibrosis stage          | F2-4         |        |        | F4           |        |        |
|-------------------------|--------------|--------|--------|--------------|--------|--------|
| Disease                 | Cutoff (kPa) | Sn (%) | Sp (%) | Cutoff (kPa) | Sn (%) | Sp (%) |
| Chronic hepatitis C     | 5.2-9.5      | 56-97  | 32-91  | 11.9-14.8    | 72-94  | 85-96  |
| Chronic hepatitis B     | 5.2-8.3      | 59-94  | 38-91  | 10.0-14.0    | 52-98  | 59-98  |
| NAFLD                   | 6.6-7.4      | 67-100 | 64-92  | 10.3-17.0    | 78-100 | 83-97  |
| Alcoholic liver disease | 7.8          | 80     | 91     | 19.5-22.7    | 84-86  | 83-84  |
| PBC/PSC                 | 7.3-8.8      | 67-84  | 87-100 | 16.9-17.3    | 93     | 95-99  |

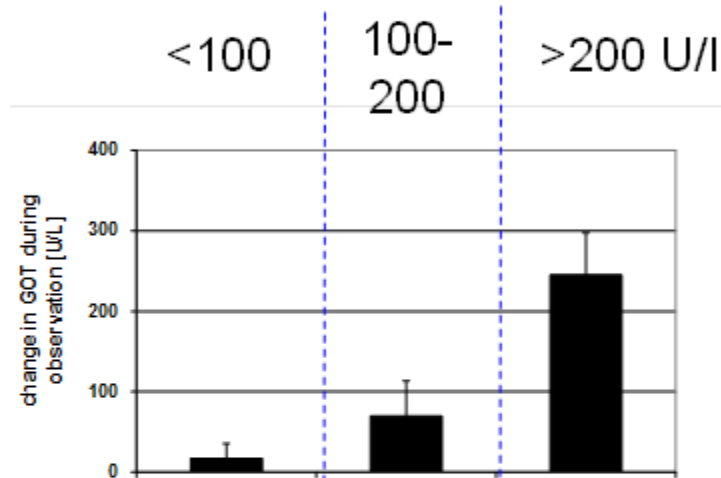
Modified from EASL-ALEH. J Hepatol 2015;63:237

# Jaterní elasticita

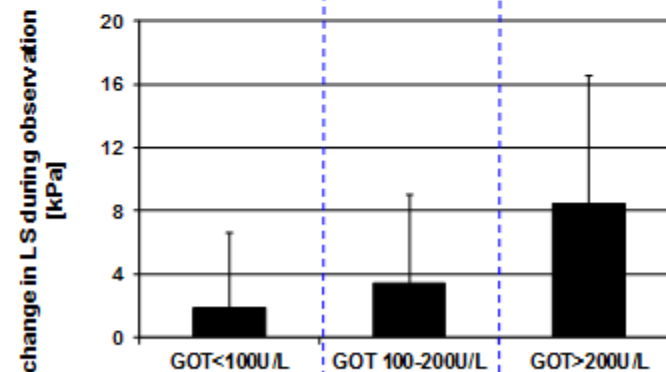


# Pokles elasticity jater v závislosti na hodnotě poklesu ALT

**Pokles ALT**



**Pokles elasticity**



# Prognostické faktory vývoje PBC

## (multivariantní analýza)

|                   |                    | p        |
|-------------------|--------------------|----------|
| $\Delta$ LS / rok | 1,3 (1,15 – 1,49)  | < 0,0001 |
| Celkový bilirubin | 1,08 (1,03 – 1,16) | 0,0001   |
| Paris I criteria  | 0,34 (0,08 – 0,56) | 0,04     |

ALP < 3xULN, AST < 2xULN, bili < 1mg dl v době diagnózy

- Hodnota LS a především její změna během sledování pacientů s PBC ( $\Delta$  1 rok) je silným prediktorem dlouhodobé prognózy těchto pacientů
- Měření elasticity se může stát důležitým a užitečným nástrojem při managementu pacientů s PBC

# HCV – ARFI

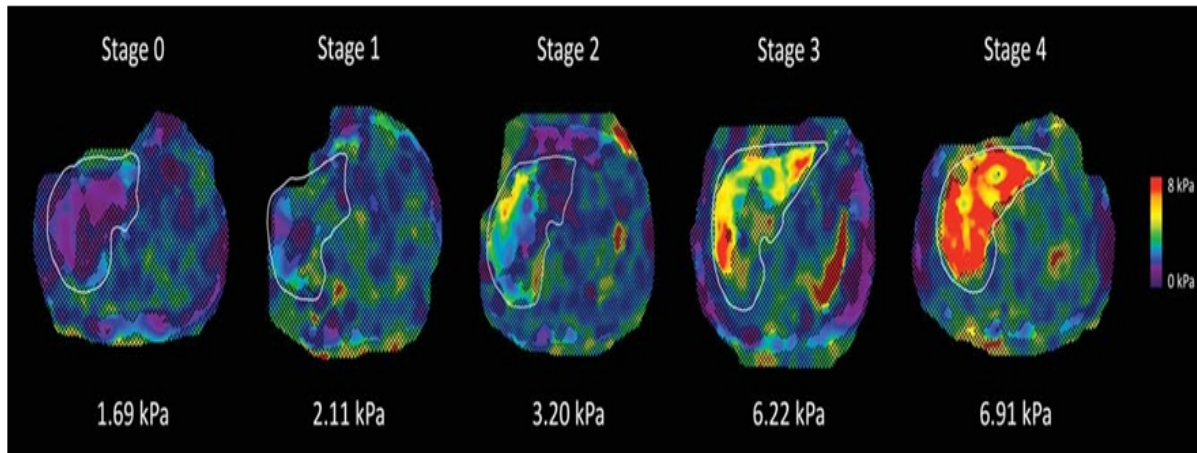
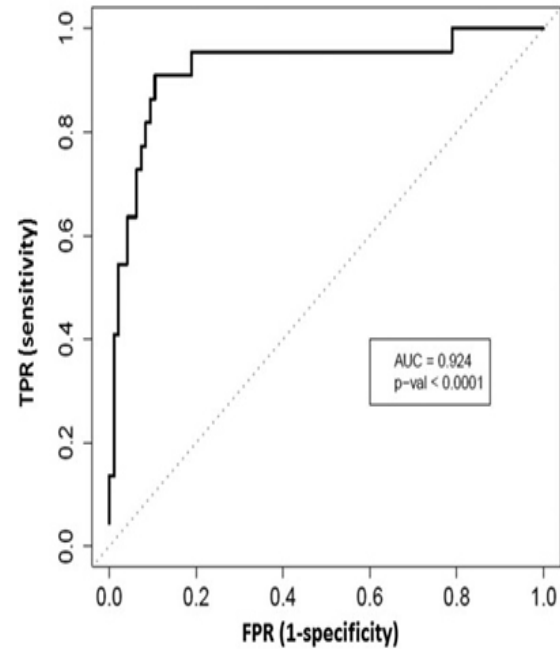
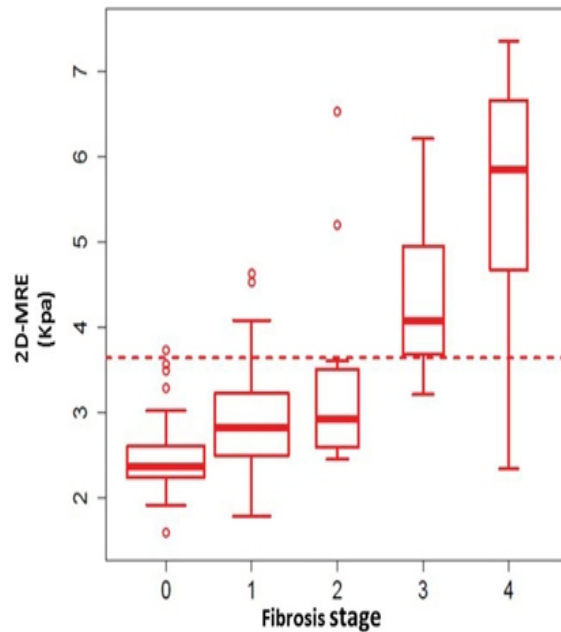
Diagnostická přesnost ARFI pro signifikantní fibrózu (F2) a cirhózu (F4)

| Auth             |      | Pac.   | Cut-off<br>F2 m/s | Cut-off<br>F4 m/s | Se (%)<br>F2/F4 | Sp (%)<br>F2/F4 |
|------------------|------|--------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| Fierbintean<br>u | 2009 | 74     | 1,22              | 1,94              | 100/99          | 71/98           |
| Lupsor           | 2009 | 102    | 1,34              | 2,00              | 68/80           | 93/95           |
| Rizzo            | 2011 | 139    | 1,31              | 2,11              | 81/83           | 70/86           |
| Sporea           | 2011 | 911    | 1,33              | 1,55              | 69/84           | 76/80           |
| Friedrich        | 2012 | Meta-a | 1,34              | 1,80              | 79/92           | 85/86           |
| Nierhoff         | 2012 | Meta-a | 1,35              | 1,87              |                 |                 |

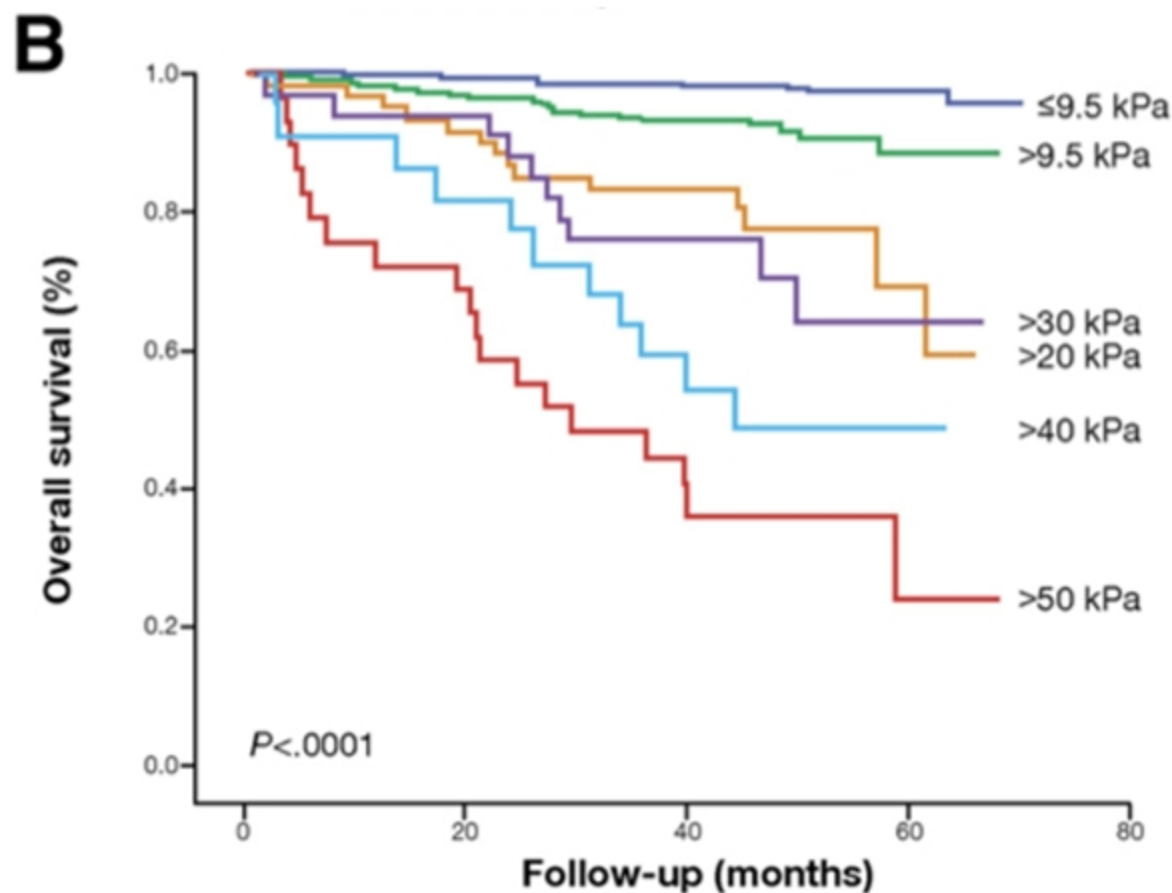
Soresi, World JG 2014



# MR Elastography and NAFLD

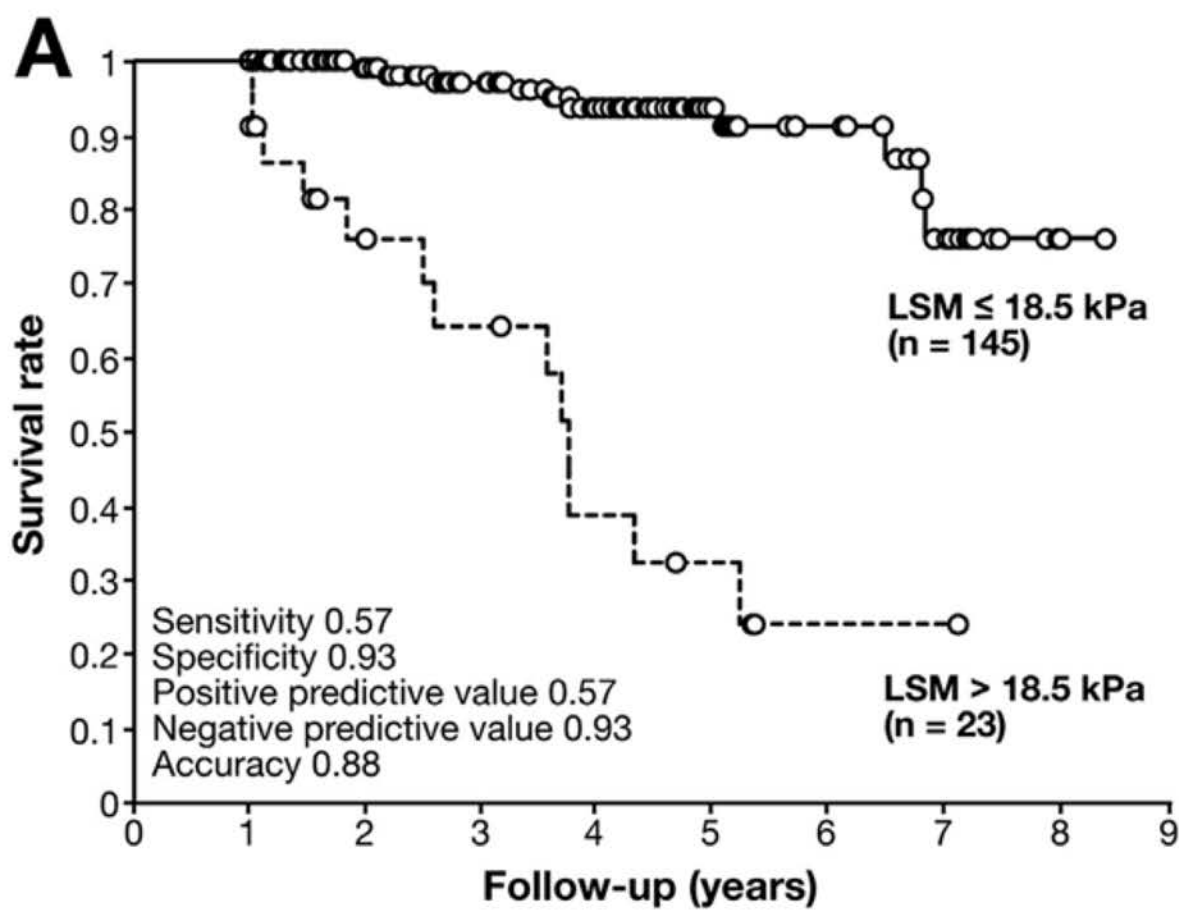


# Liver stiffness & survival



N=1457 HCV patients with a follow-up of 5 years

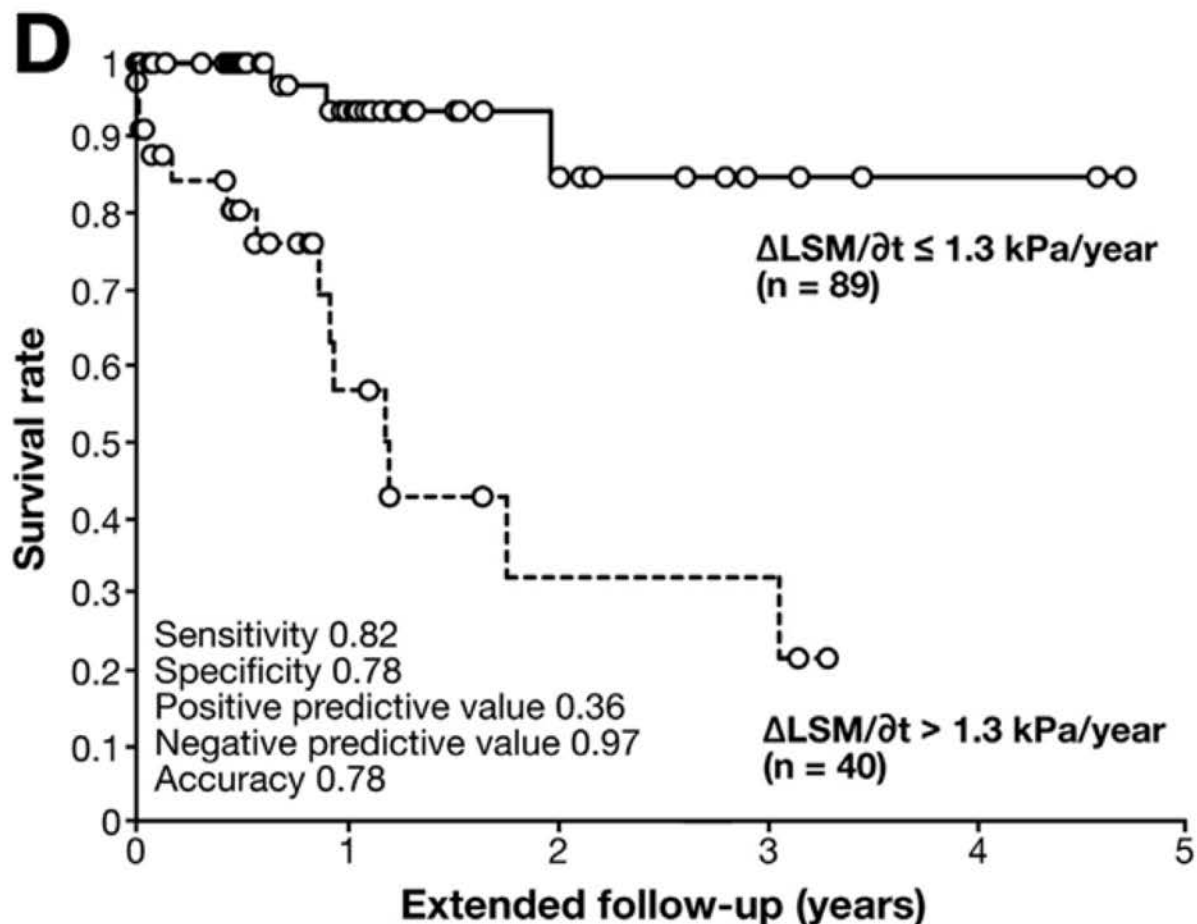
# Liver stiffness & survival



**N=168 PSC patients**

*Corpechot et al. Gastroenterology 2014;*

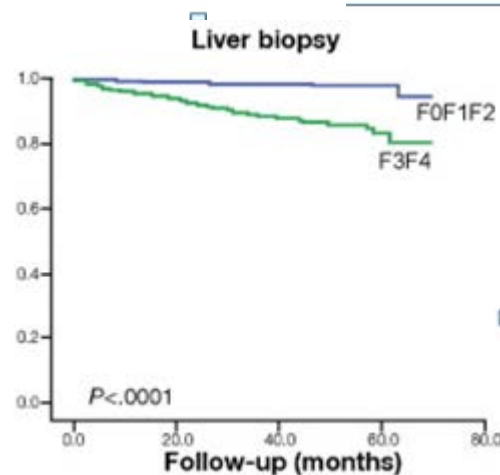
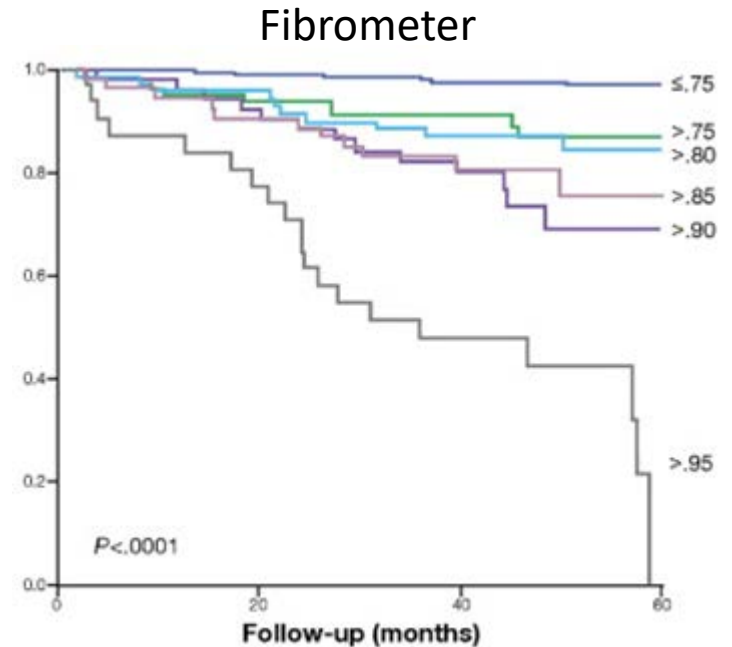
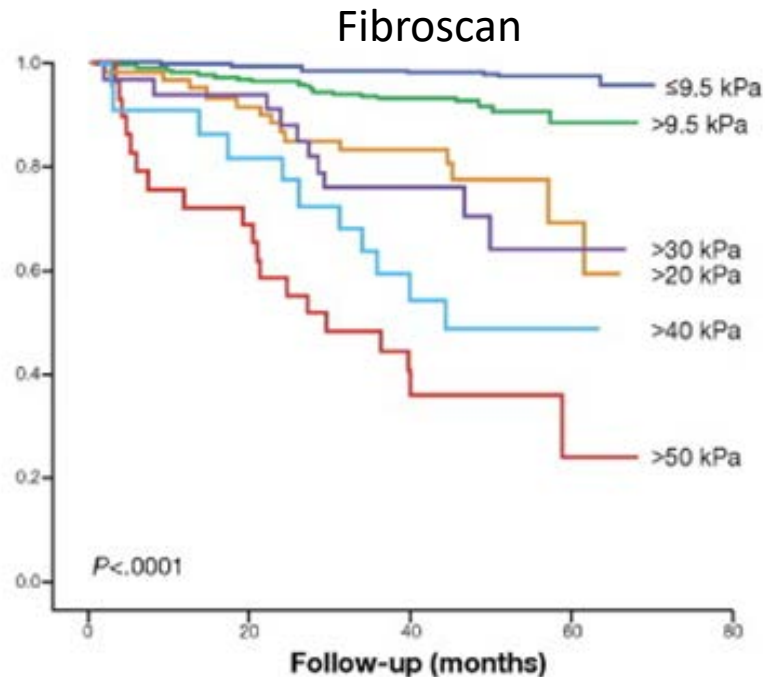
# Liver stiffness & survival



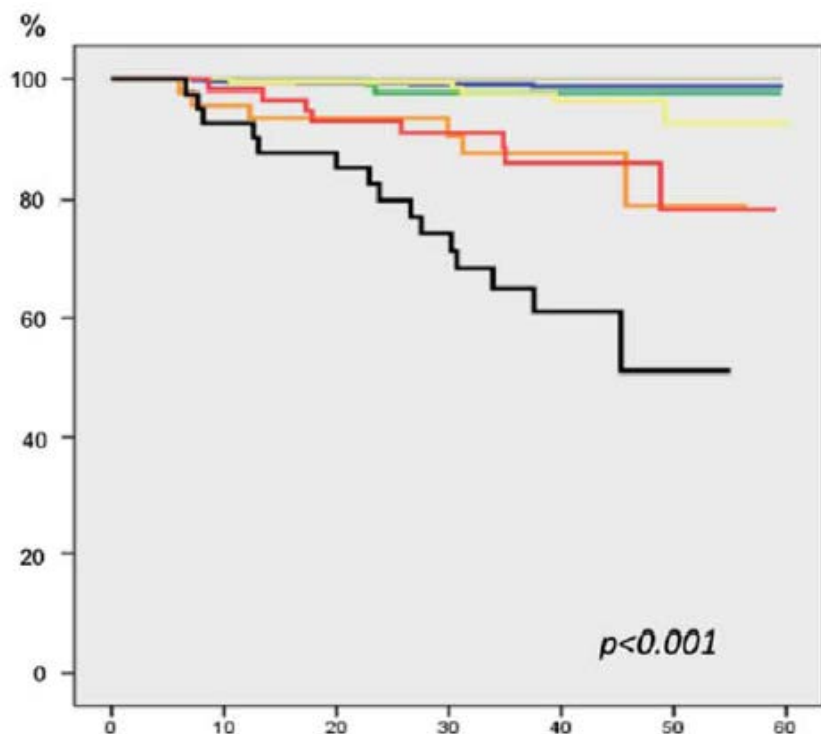
**N=168 PSC patients**

*Corpechot et al. Gastroenterology 2014;*

# Predikce mortality u pacientů s HCV

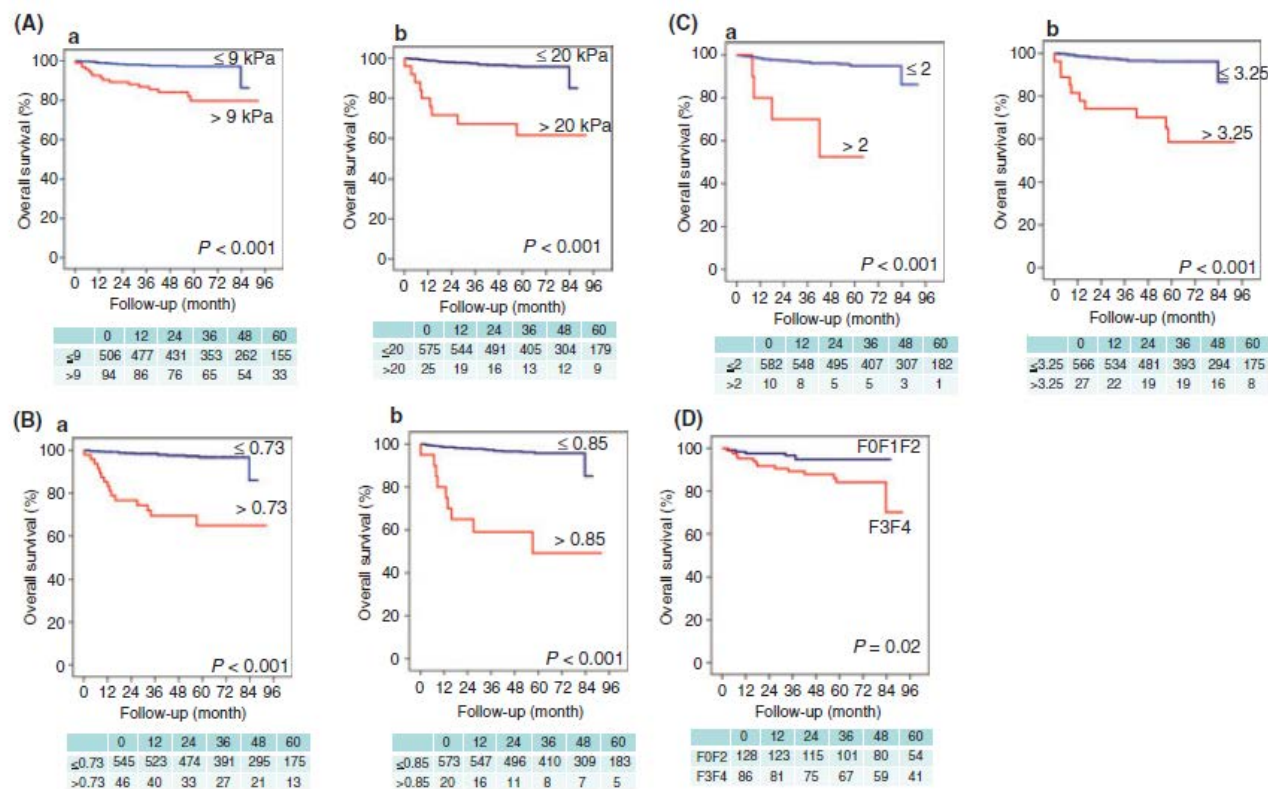


# Predikce progrese fibrózy pomocí opakovaného sledování elastografií



| skupina  | baseline LSM   | Delta LSM<br>kPa/Rok | SVR |
|----------|----------------|----------------------|-----|
| modrá    | < 7            |                      |     |
| zelená   | $\geq 7$       |                      | ano |
| šedá     | $\geq 7$ a <14 | 0                    | ne  |
| žlutá    | $\geq 7$ a <14 | 0 - <1               | ne  |
| oranžová | $\geq 7$ a <14 | >1                   | ne  |
| červená  | $\geq 14$      | 0                    | ne  |
| černá    | $\geq 14$      | >0                   | ne  |

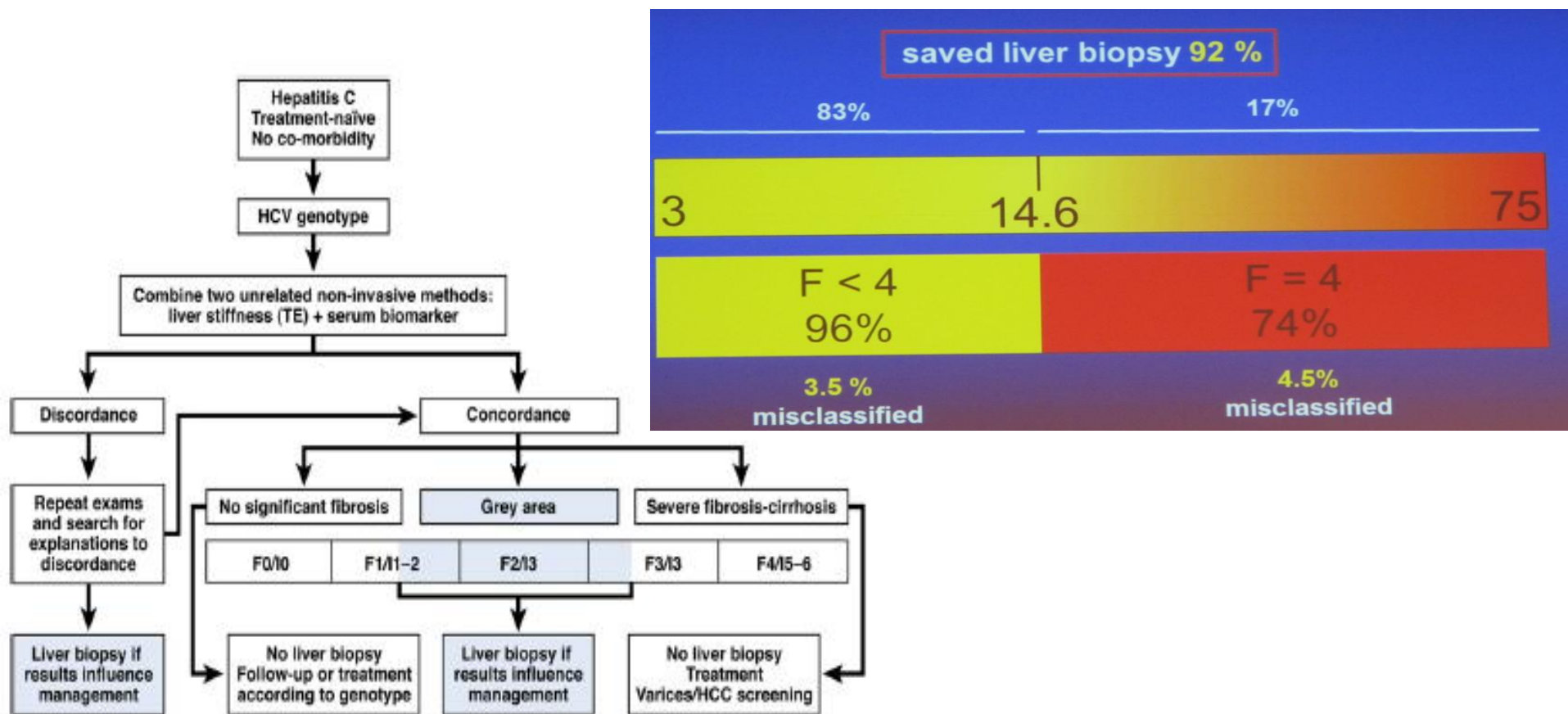
# Predikce mortality u pacientů s HBV



- N=600 pacientů
- 25 pts (4%)
- Zemřelo a 4 LTX

Figure 2 | Overall survival probability (Kaplan-Meier analysis) of 600 patients chronically infected by HBV according to: (A) liver stiffness (a: cut-off of 9 kPa; b: cut-off of 20 kPa), (B) Fibrotest (a: cut-off of 0.73; b: cut-off of 0.85), (C) blood tests (a: APRI; b: FIB-4) and (D) Liver biopsy.

# Algoritmus využití v klinické praxi



# ARFI – výhody a nevýhody

- Výhody:
  - Implementován v běžném USG přístroji (resp. sondě)
  - Vysoká možnost aplikovatelnosti
  - Přesnost a účinnost velmi blízká TE
- Nevýhody:
  - Potřeba další klinická validace
  - Úzké rozpětí výsledků (0,5– 4,4 m/s)
  - Neexistují kritéria kvality (IQR)

# Now There Are Many (Stages) Where Before There Was One: In Search of a Pathophysiological Classification of Cirrhosis

Guadalupe Garcia-Tsao,<sup>1</sup> Scott Friedman,<sup>2</sup> John Iredale,<sup>3</sup> and Massimo Pinzani<sup>4</sup>

HEPATOLOGY Vol. 51, No. 4

5-yr Mortality



|                          |                               |                    |                                    |                             |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| Histological             | F1-F3                         |                    | F4 (Cirrhosis)                     |                             |
| Clinical                 | <i>Non-cirrhotic</i>          | <i>Compensated</i> | <i>Compensated</i>                 | <i>Decompensated</i>        |
| Symptoms                 | None                          | None (no varices)  | None (varices present)             | Ascites, VH, Encephalopathy |
| Sub-stage                | -                             | Stage 1            | Stage 2                            | Stages 3 and 4              |
| Hemodynamic (HVPG, mmHg) | >6                            | >10                | >12                                |                             |
| Biological               | Fibrogenesis and Angiogenesis | Scar and X-linking | Thick (acellular) scar and nodules | Insoluble scar              |

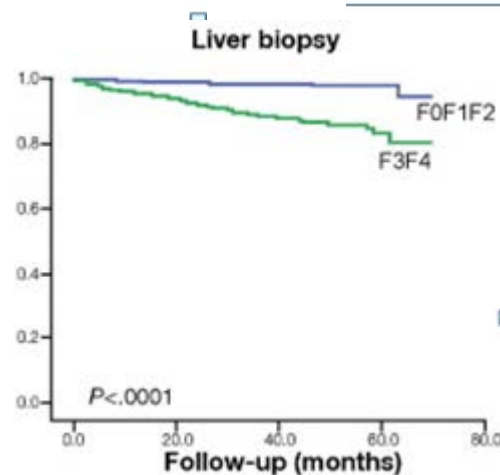
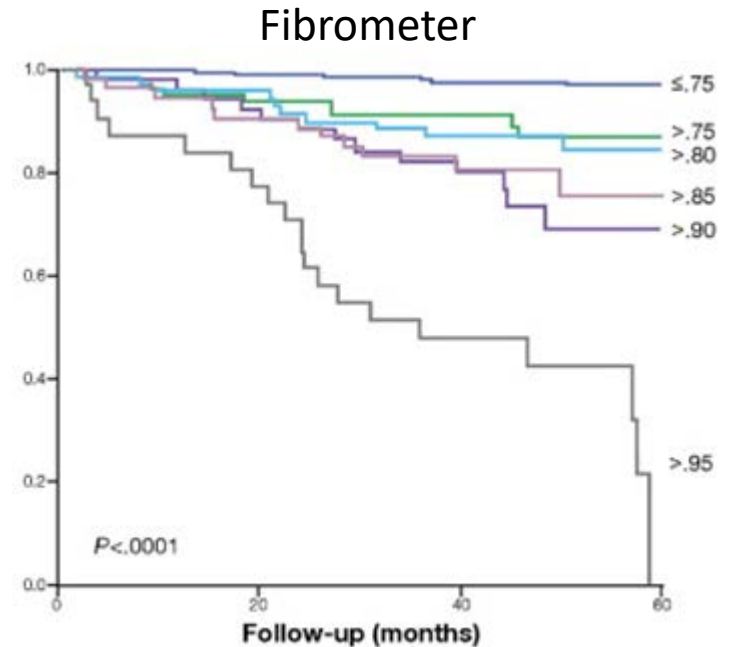
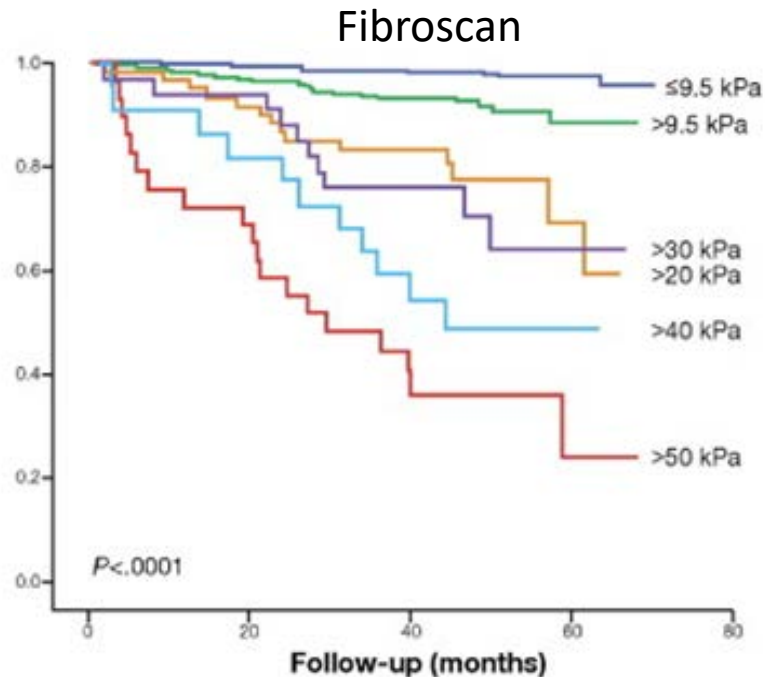
D'Amico et al. APT 2014

Garcia-Tsao et al. Hepatology 2010; 51: 1445-9

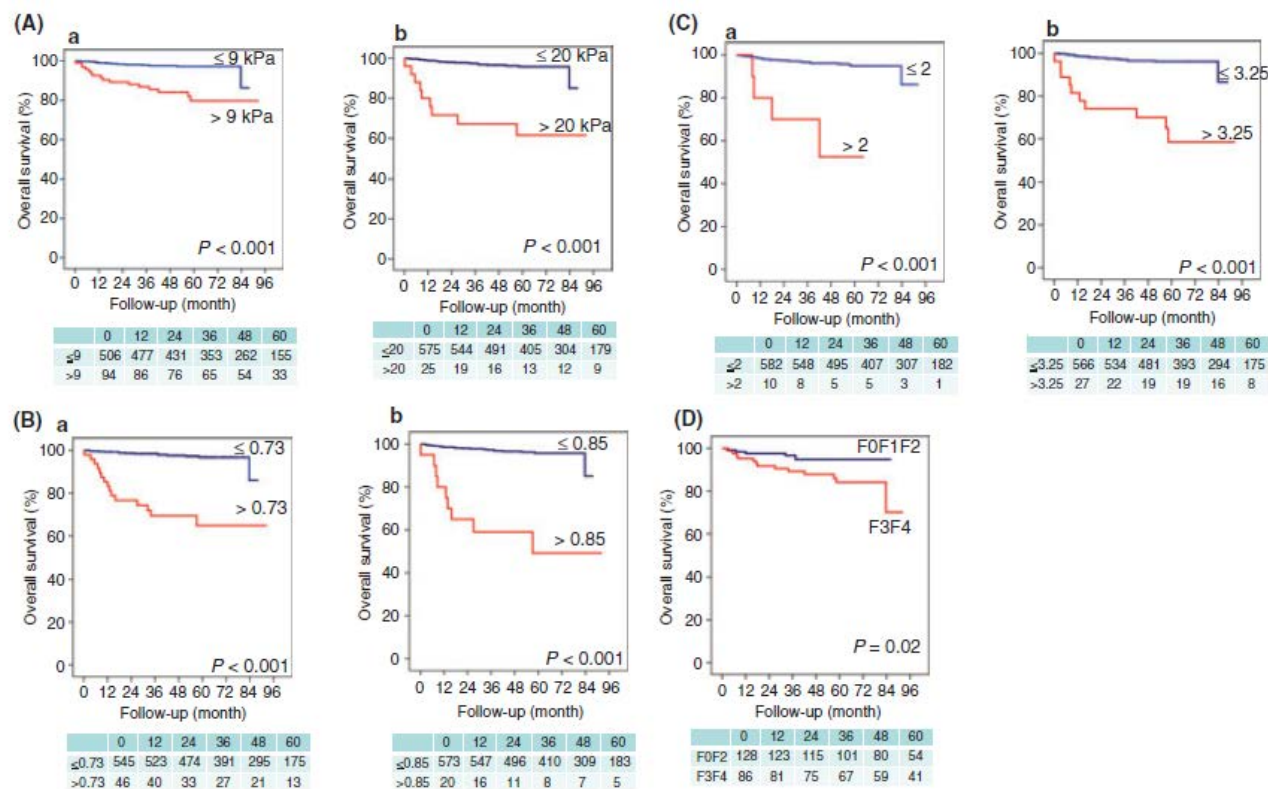
# Klinické využití neinvazivních metod (elastografie)

- 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
  - Sledovat vývoj fibrózy během a po ukončení léčby
  - Nižší cena/bezpečnější/větší objem parenchymu
  - Přesnost pro cirhózu je AUROC 0,94
- But, there is no perfect method

# Predikce mortality u pacientů s HCV



# Predikce mortality u pacientů s HBV

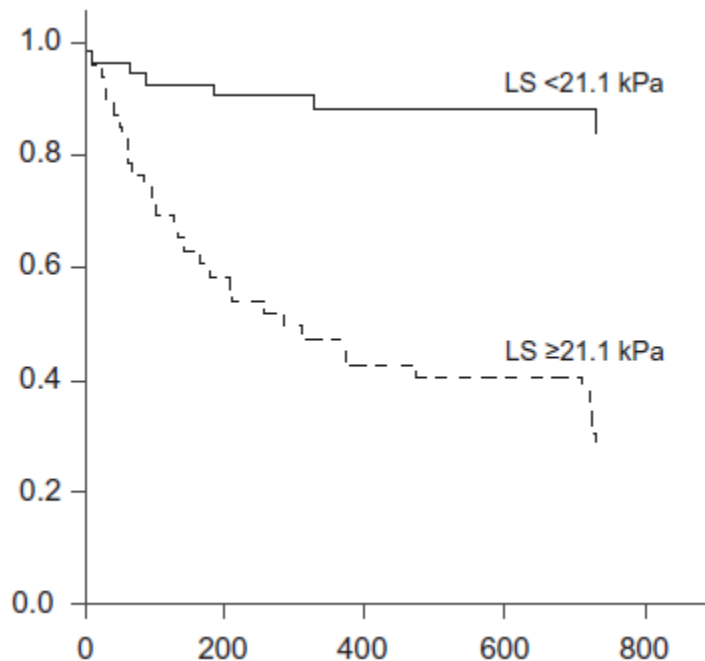


- N=600 pacientů
- 25 pts (4%) zemřelo a 4 LTx

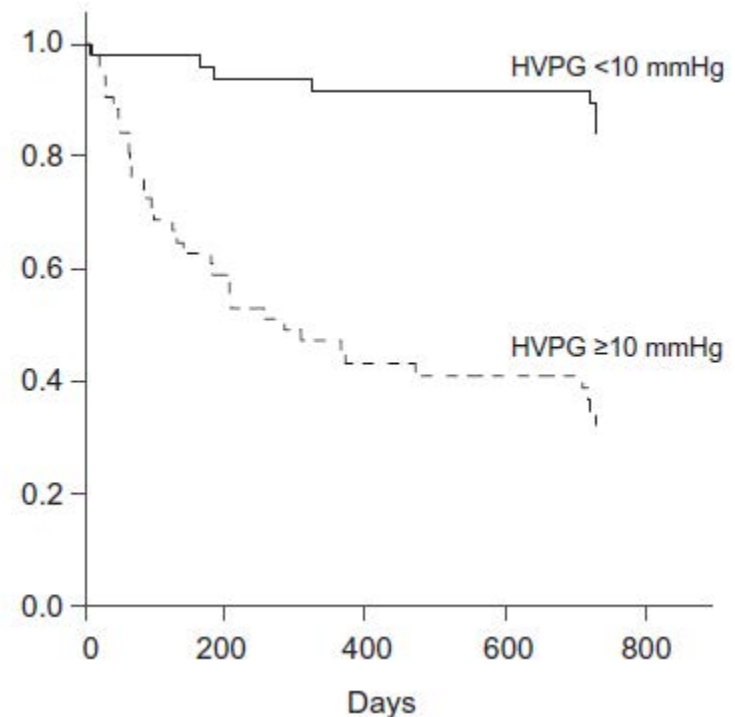
Figure 2 | Overall survival probability (Kaplan-Meier analysis) of 600 patients chronically infected by HBV according to: (A) liver stiffness (a: cut-off of 9 kPa; b: cut-off of 20 kPa), (B) Fibrotest (a: cut-off of 0.73; b: cut-off of 0.85), (C) blood tests (a: APRI; b: FIB-4) and (D) Liver biopsy.

# Jaterní elasticita a HVPG v predikci klinické dekompenzace u cirhotiků

Doba bez klinické komplikace (dny)

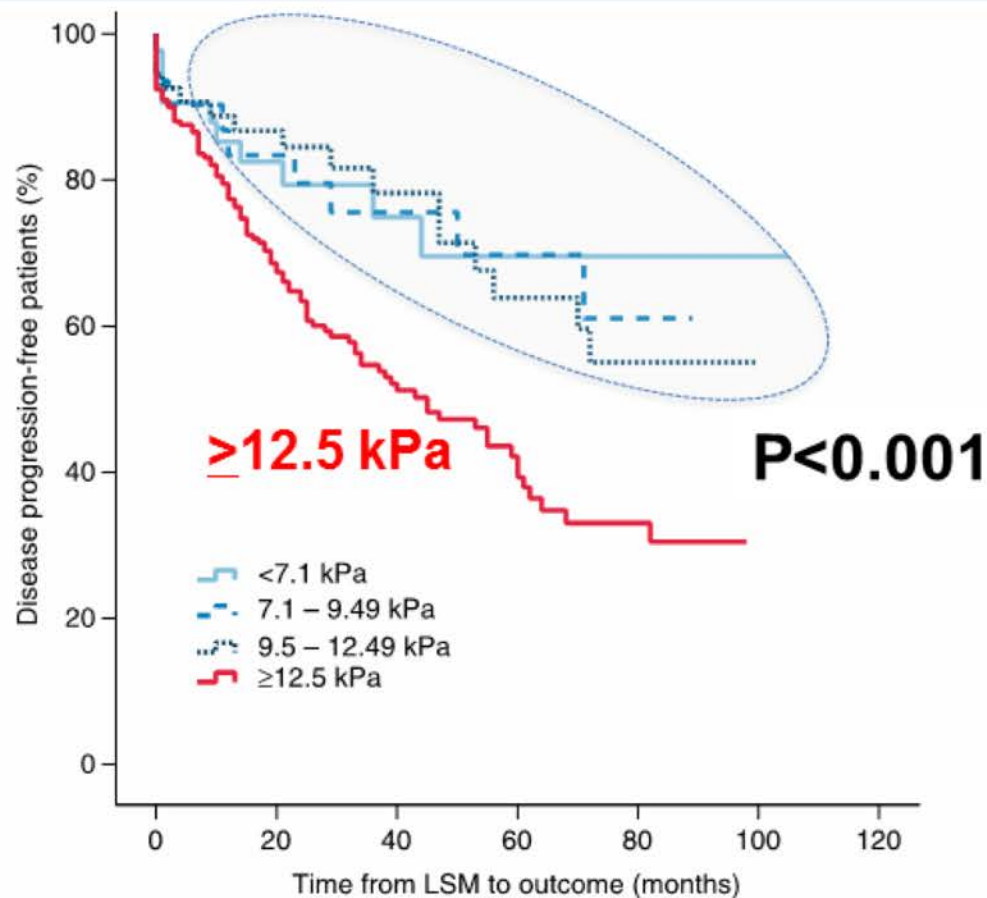


AUROC 0,845



AUROC 0,830

# LSM for predicting outcome after SVR in HCV-cirrhosis

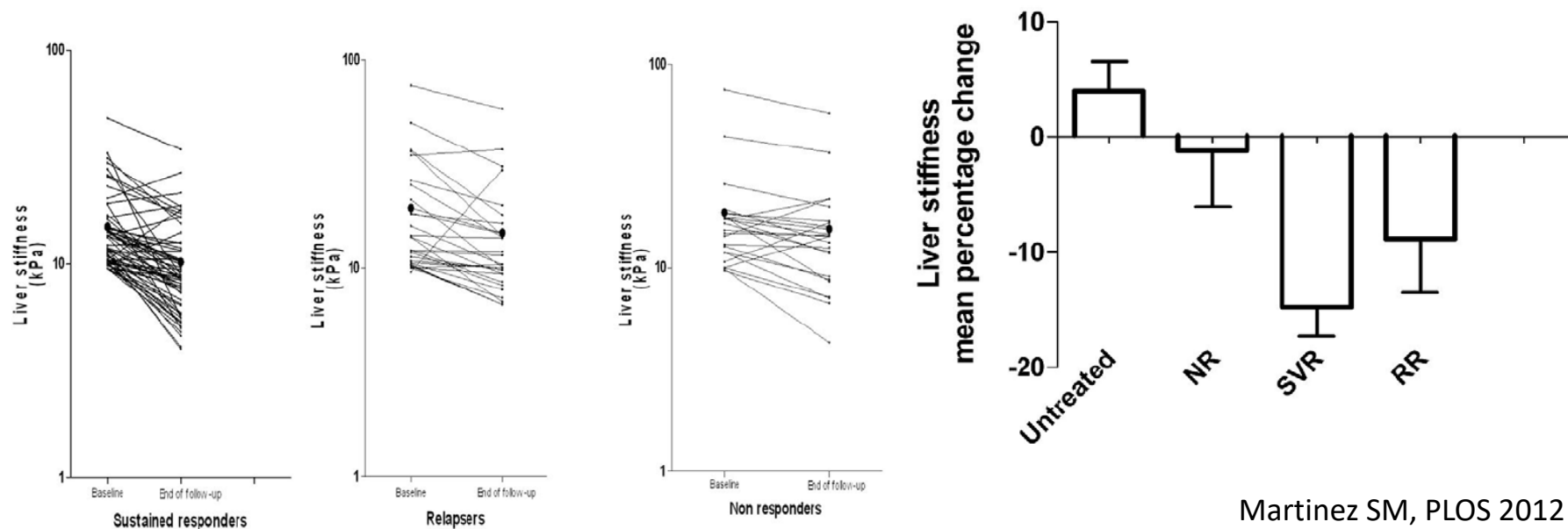


**N=341 Cirrhotic HCV patients with a median follow-up 23 mo**

# Monitorace TE po léčbě - HCV

515 pacientů s HCV. 323 léčených (62,7%) a 192 neléčených (32,7%)

| FibroScan (kPa)  | Baseline   | 24 weeks | <i>P</i> | 48weeks or EOT <sup>◇</sup> | <i>P</i> | 72 weeks or 24 weeks of follow up <sup>◇</sup> | <i>P</i> |
|------------------|------------|----------|----------|-----------------------------|----------|------------------------------------------------|----------|
| <b>Treated</b>   | 10.6±8.9*  | 9.0±7.2  | <0.001   | 8.8±7.0                     | <0.001   | 8.5±6.6                                        | <0.001   |
| <b>SVR</b>       | 9.3±5.9*   | 7.7±4.1  | <0.001   | 7.7±4.7                     | <0.001   | 7.4±4.4                                        | <0.001   |
| <b>RR</b>        | 12.9±12.9* | 11.4±9.9 | 0.009    | 10.9±9.5                    | 0.01     | 10.1±8.7                                       | <0.001   |
| <b>NR</b>        | 12.4±11.3* | 11±10.2  | 0.001    | 10.6±10.2                   | 0.02     | 11.3±9.1                                       | 0.05     |
| <b>Untreated</b> | 5.9±2.7*   | 6.3±3.4  | 0.3      | 6±3.3                       | 0.8      | 6±3.2                                          | 0.7      |



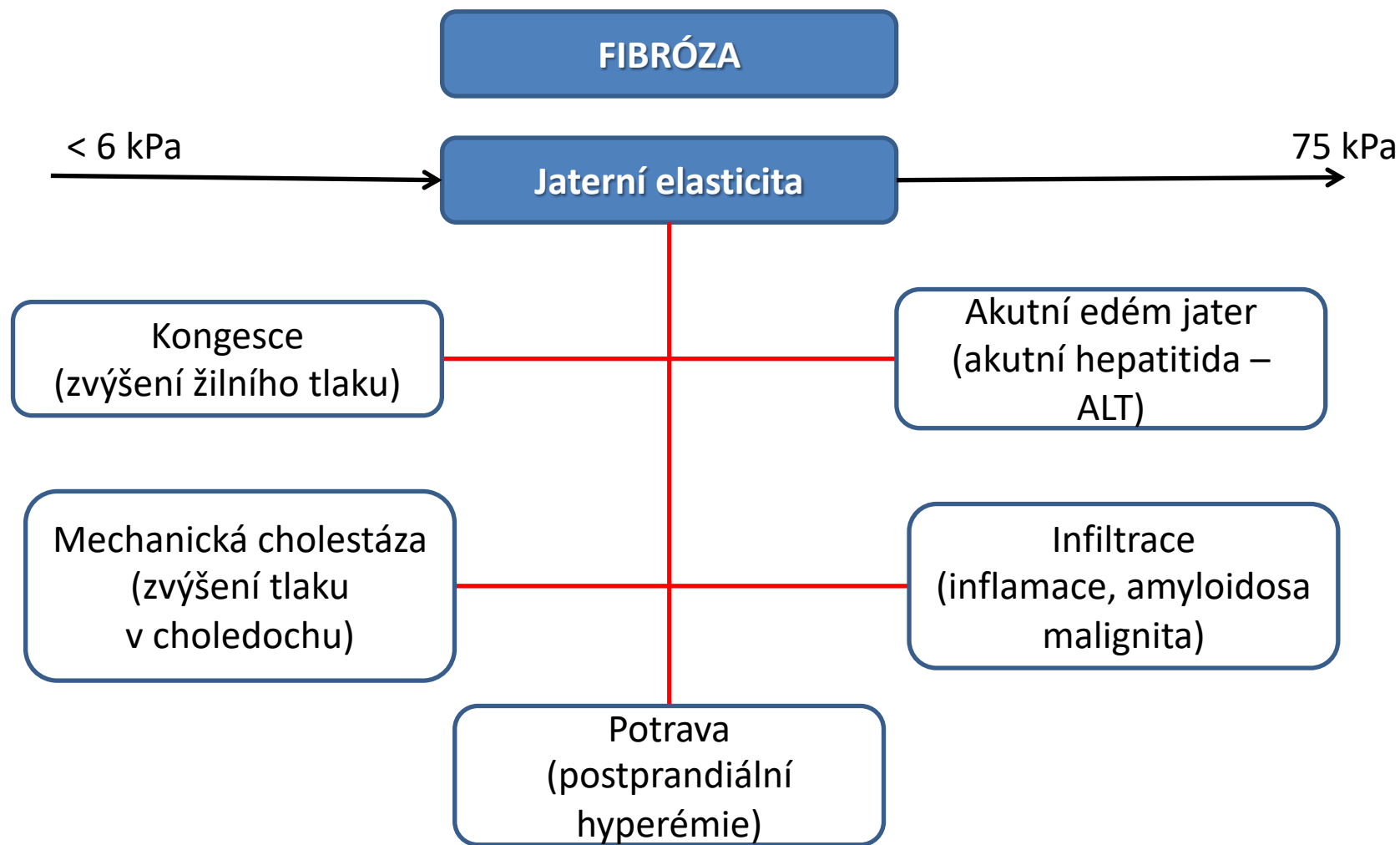
# Slezina při portální hypertenzi

- 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 být kvantifikovány elastografií
  - TE (FibroScan<sup>R</sup>) – metoda s nemožností využití USG obrazu.
  - ARFI – přesná detekce místa měření USG

# Možnosti neinvazivní detekce portální hypertenze

- Portální hypertenze je důsledkem rozvoje jaterní cirhózy
- Určení závažnosti portální hypertenze je invazivní a je možné pouze:
  - Měření HVPG
  - Endoskopická detekce jícnových varixů
- Neinvazivní možnost detekce PHY chudá:
  - Biochemické parametry (APRI)
  - „mixed“ indexy (trombo/velikost sleziny)
  - Elastografie sleziny (FibroScan, ARFI)

# Rizika a chyby měření jaterní elasticity



# EASL guidelines

- Jaterní elasticita:
  - nejistná a kontroverzní je možnost predikce přítomnosti a velikosti JV (jaterní elasticita)
  - AUROC ve studiích pro přítomnost JV 0,74 – 0,85, cut-off 13,9 – 21,5 kPa
  - Sz predikce JV je vysoká: 76 – 95%
  - Sp je neuspokojivá: 43 – 78%
- Elasticita sleziny:
  - studie Collechia (100 pac.), řada parametrů
    - SS a LS nejpřesnější v identifikaci pacientů s JV a různými stupni
    - Novým parametrem pro predikci CSPH a JV je LSPS

# Závěr – elasticita a CSPH/JV

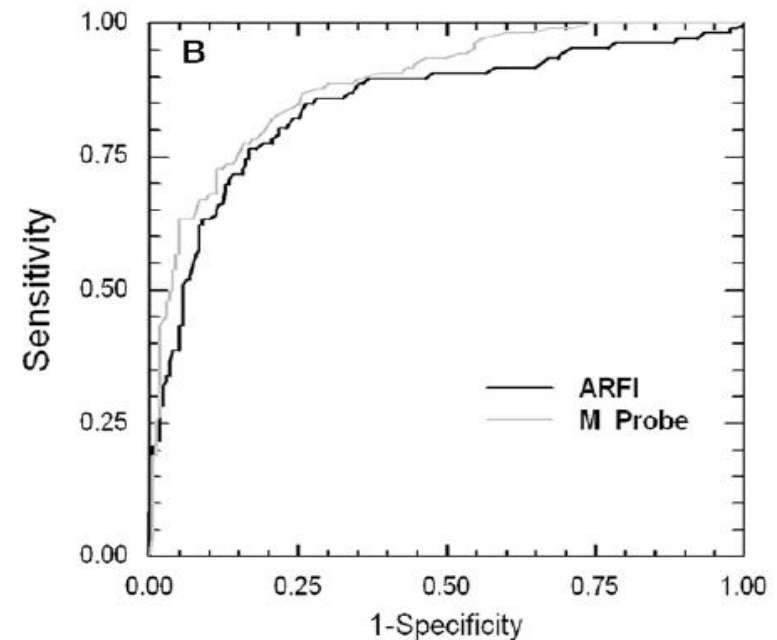
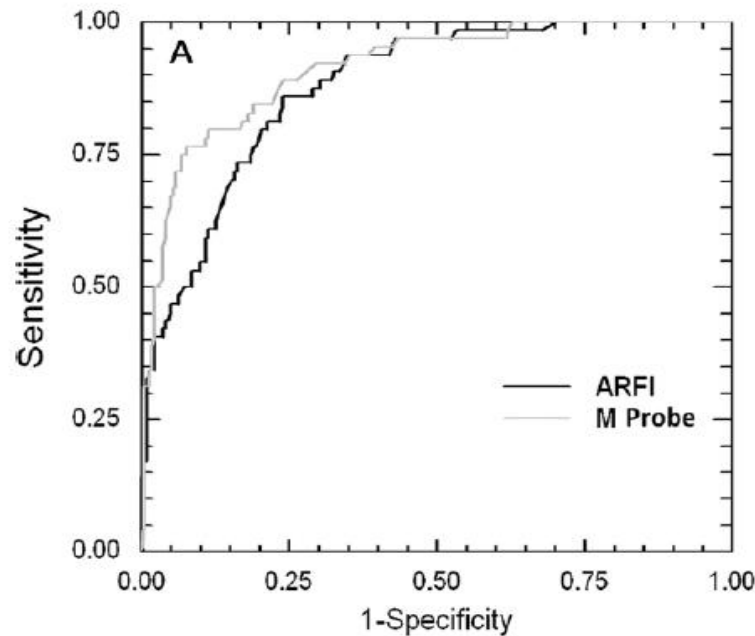
- Je možné nahradit HVPG měřením elasticity?
  - Ne, korelace je velmi slabá a nedostatečná, pokud je HVPG > 10 mm Hg, změny elasticity neodráží HVPG změny
- Může být alespoň CSPH vyloučena elastografií?
  - Ano, ANTICIPATE study
- Může elastografie poskytovat prognostickou stratifikaci pro klinické cíle? (varixy, klinické události)
  - Ano. Jistě u virového onemocnění jater, u dalších dg. chybí data

# ARFI (acoustic radiation force impulse) metodika

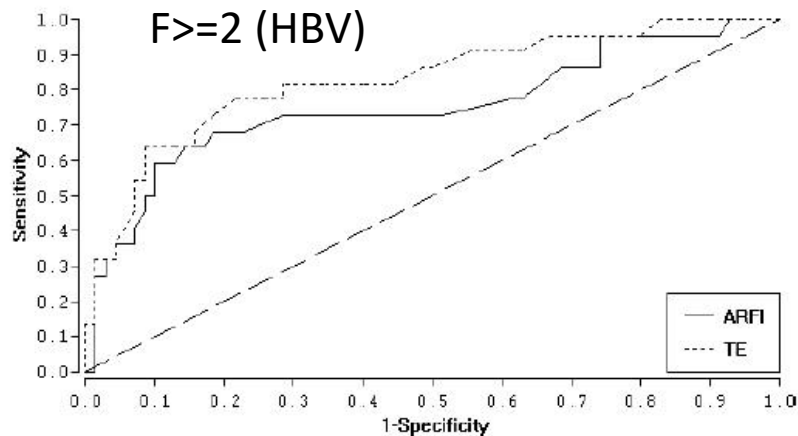
- USG přístroj Siemens Accuson S2000
- B-mode ultrasonografie
  - Umožňuje běžné USG vyšetření
  - Umožňuje nalézt optimální místo vyšetření ARFI
- Vyslání silného (a krátkého – 0,3 ms) akustického signálu (vybuzení tkáně) s následnou detekcí šíření vln sondou
  - TE (FibroScan): mechanický impuls
- 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)



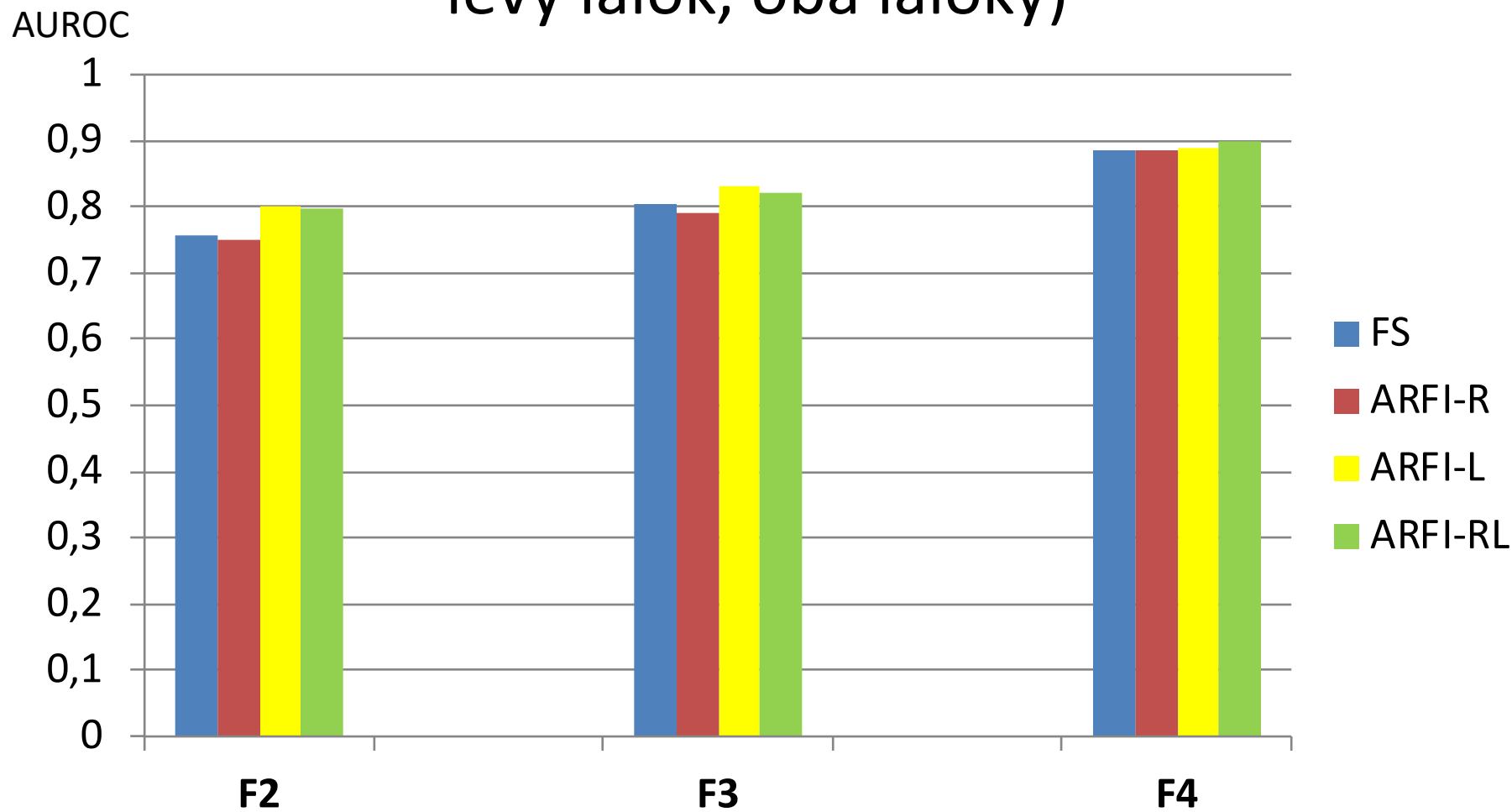
Cassinoto, Radiology, 2013



| MET/AUROC | $F \geq 1$ | $F \geq 2$ | $F \geq 3$ | $F = 4$ |
|-----------|------------|------------|------------|---------|
| ARFI      | 0,66       | 0,73       | 0,94       | 0,97    |
| TE        | 0,78       | 0,82       | 0,94       | 0,94    |

Friedrich-Rust, J V Hep 2013

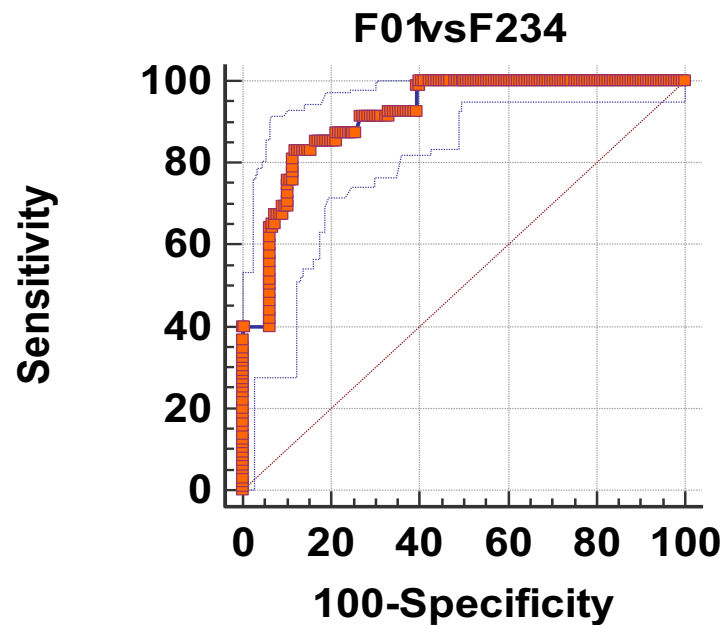
# ARFI vs. TE při určení stádia fibrózy u chronických jaterních onemocnění (pravý lalok, levý lalok, oba laloky)



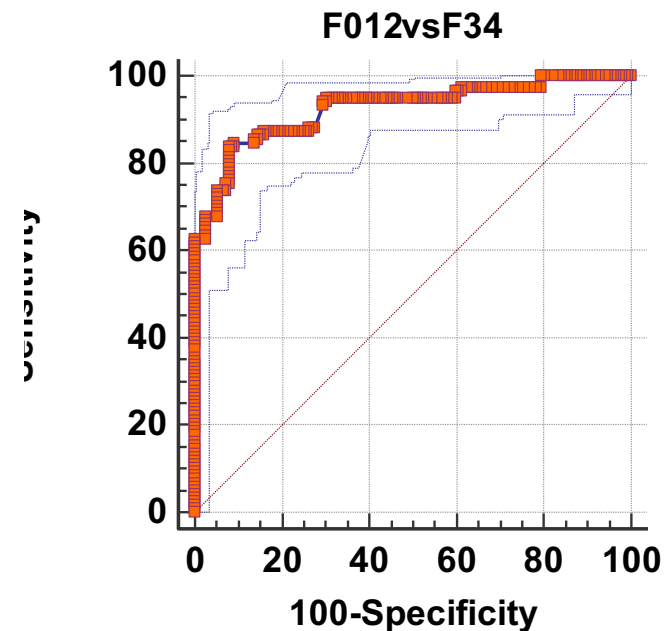
Bardou, EASL, 2013

# Výpočet a přesnost optimálního cut-off v jednotlivých skupinách

**Cut-off: 1,297 m/s**



**Cut-off: 1,679 m/s**



AUROC=0,896

SZ 83%

SP 88%

PPV 81%

NPV 90,5%

AUROC=0,916

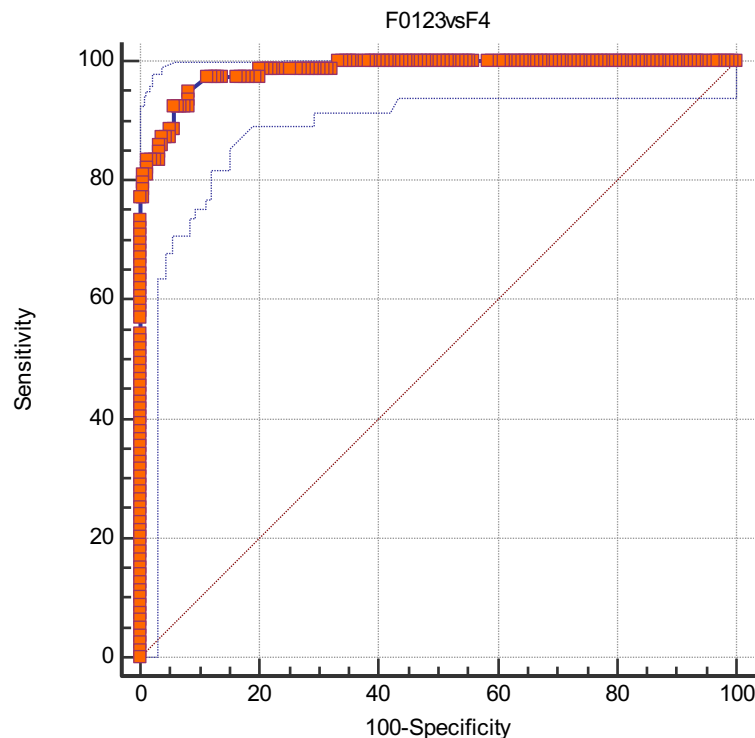
SZ 84%

SP 92%

PPV 88%

NPV 89%

# Výpočet a přesnost optimálního cut-off v jednotlivých skupinách

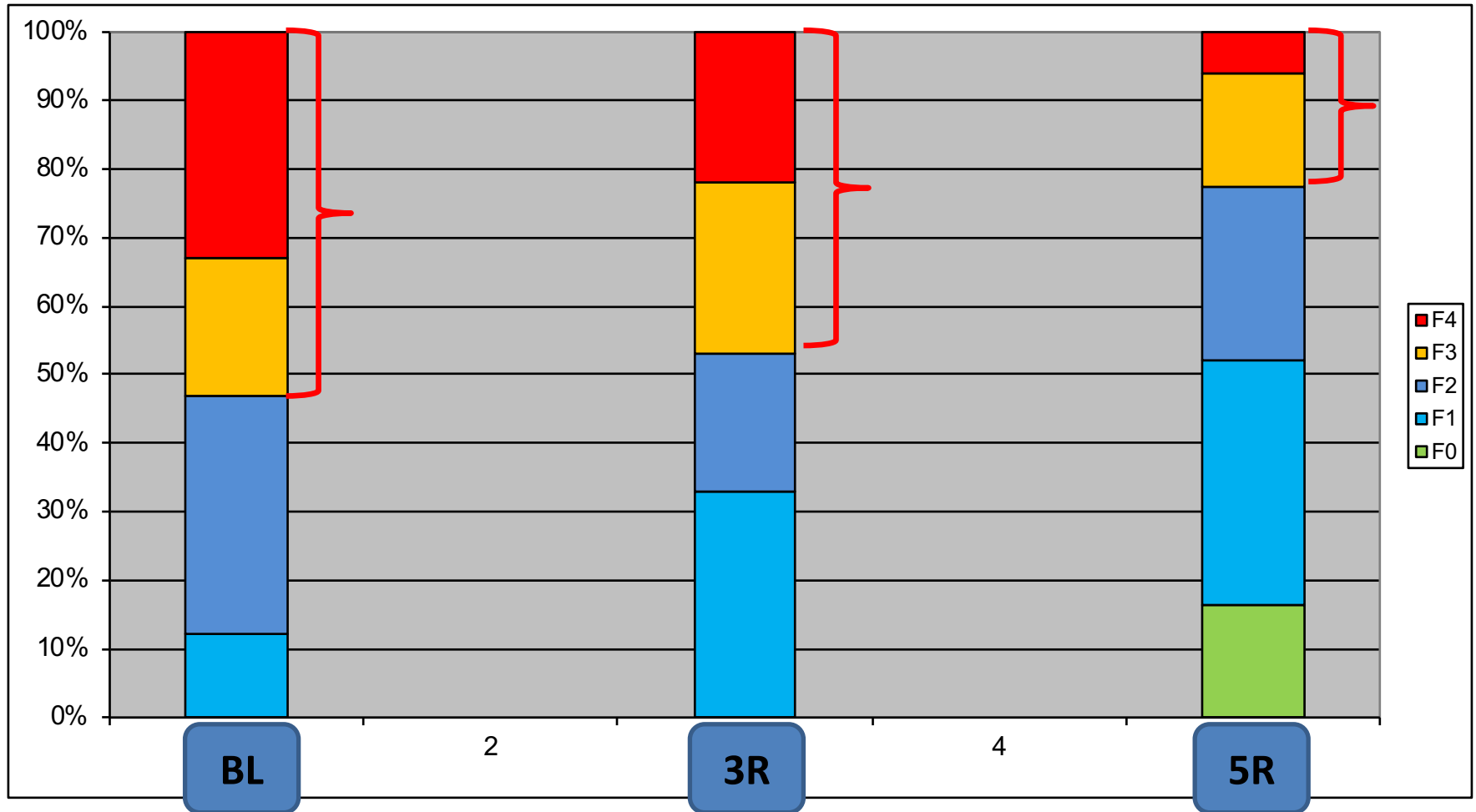


**Cut-off: 1,92 m/s**

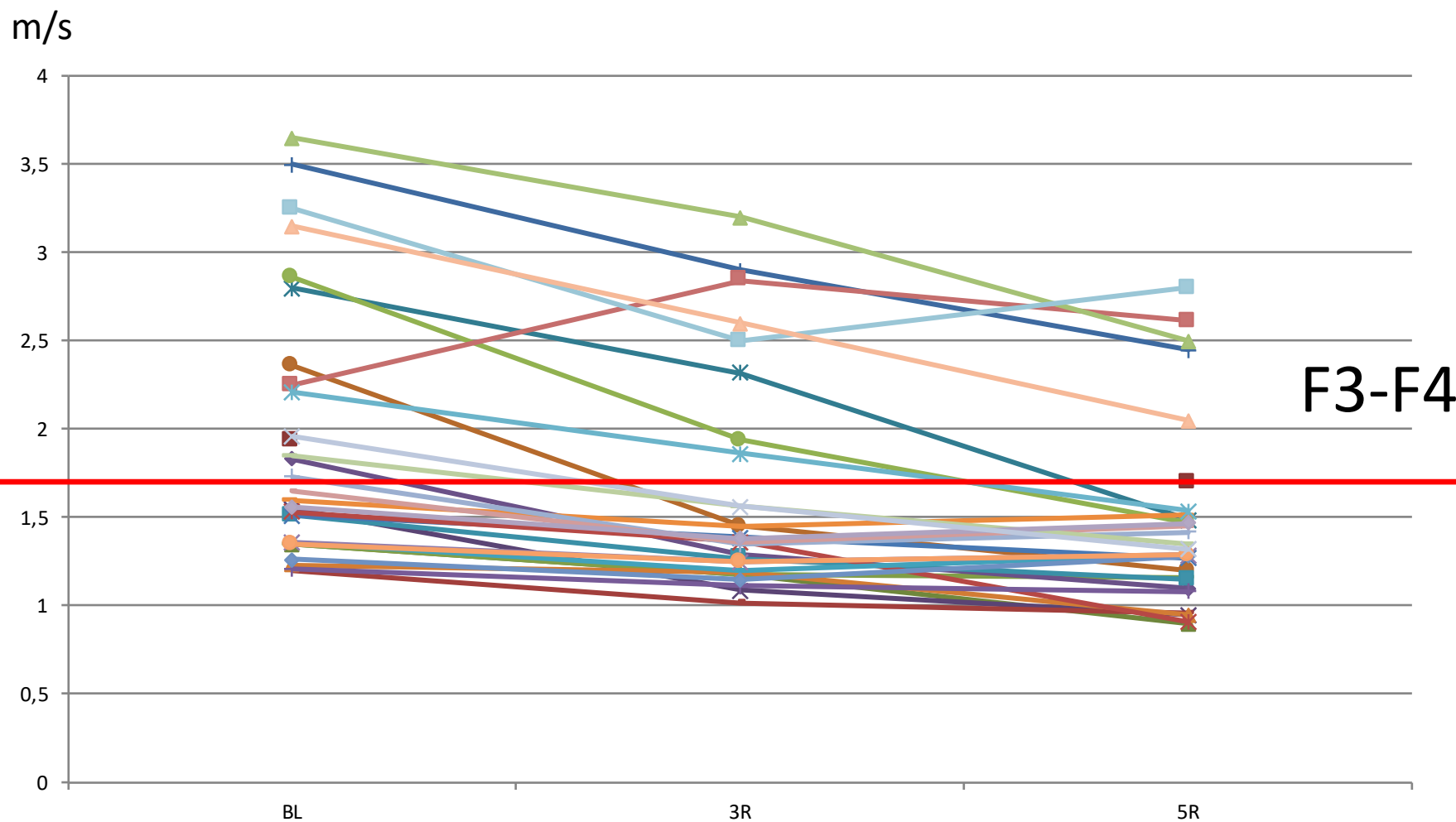
- AUROC=0,984
- SZ 94,9
- SP 92,8
- Cut-off: 1,92 m/s
- PPV: 89%
- NPV 97%

| Skupina F | Cut-off   | AUROC | senzitivita | specifita | PPV | NPV   |
|-----------|-----------|-------|-------------|-----------|-----|-------|
| F01vsF234 | 1,297 m/s | 0,896 | 83%         | 88%       | 81% | 90,5% |
| F012vsF34 | 1,679 m/s | 0,916 | 84%         | 92%       | 88% | 89%   |
| F0123vsF4 | 1,92 m/s  | 0,984 | 95%         | 93%       | 89% | 97%   |

# Vývoj elasticity jater (ARFI) převedené do F stádia cirhózy



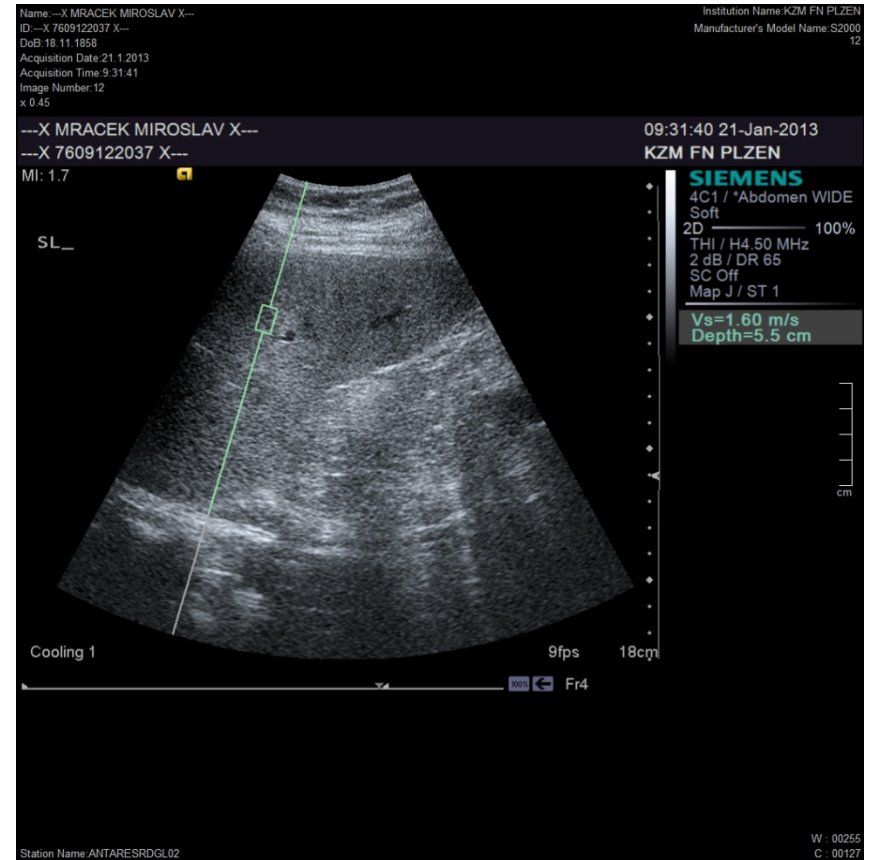
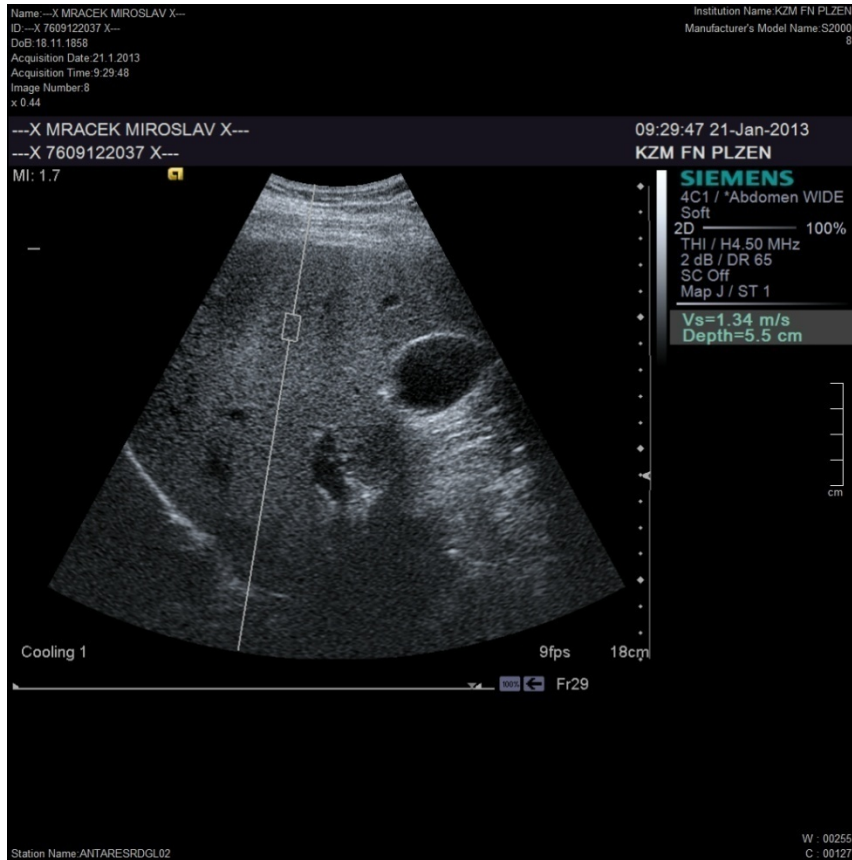
# Vývoj hodnot ARFI m/s během léčby



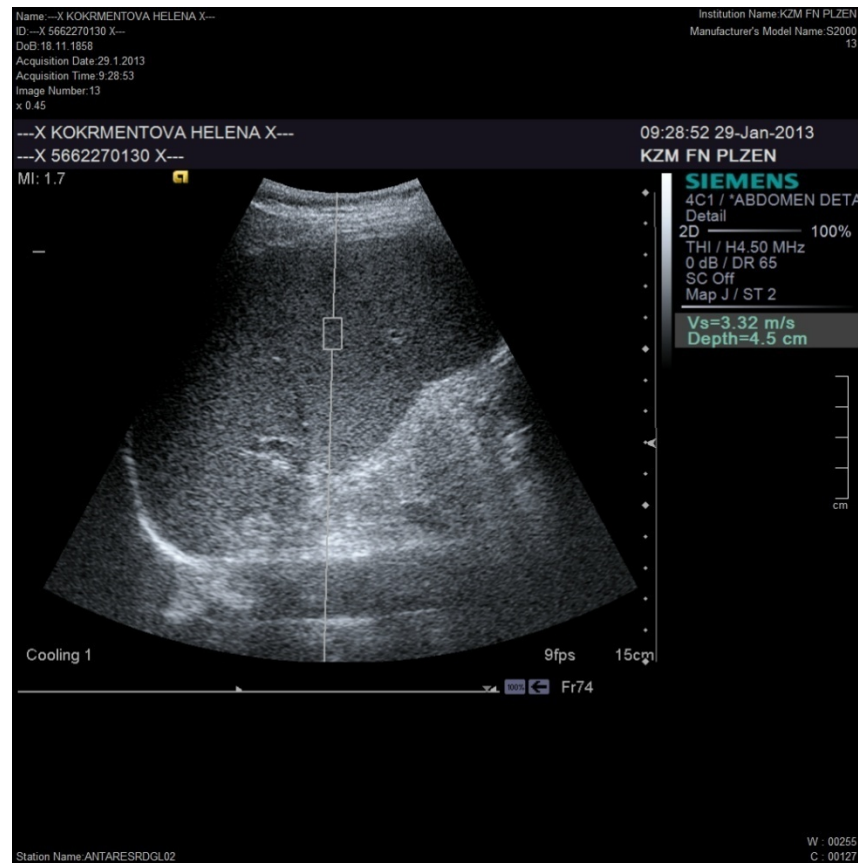
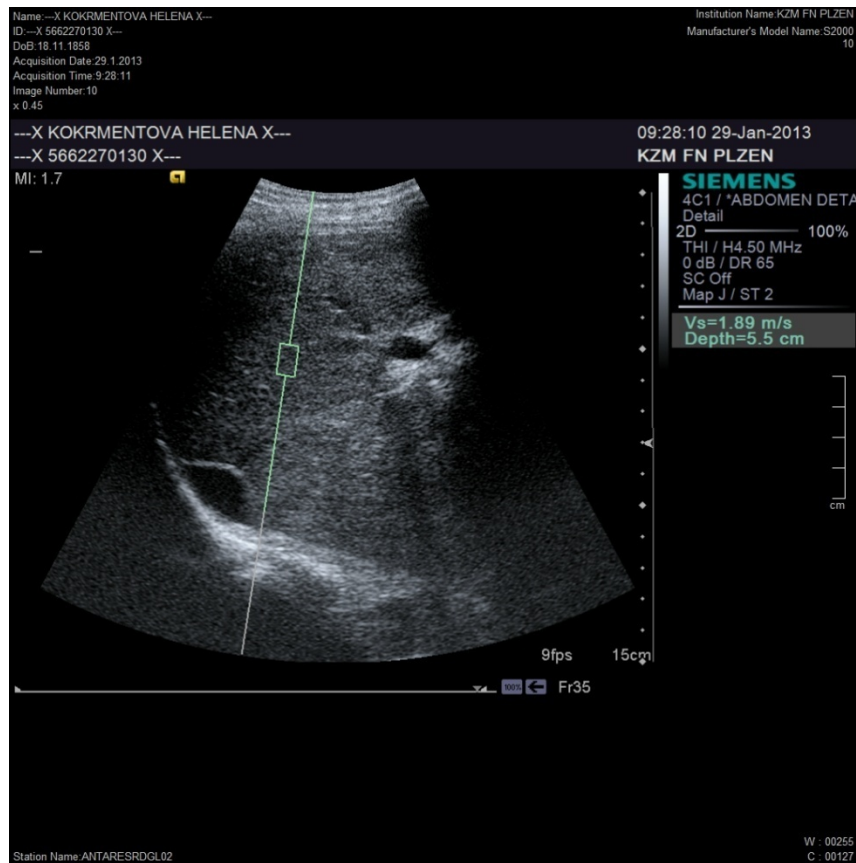
# Výhody ARFI vs. TE

- Ascites
- Obezita
- Úzké interkostální prostory
- Nekroinlamatorní aktivita?
- Nevýhoda:
  - Lokálně intepretované výsledky
    - Není validace
  - Lokální cut-off hodnoty pro jednotlivé stupně

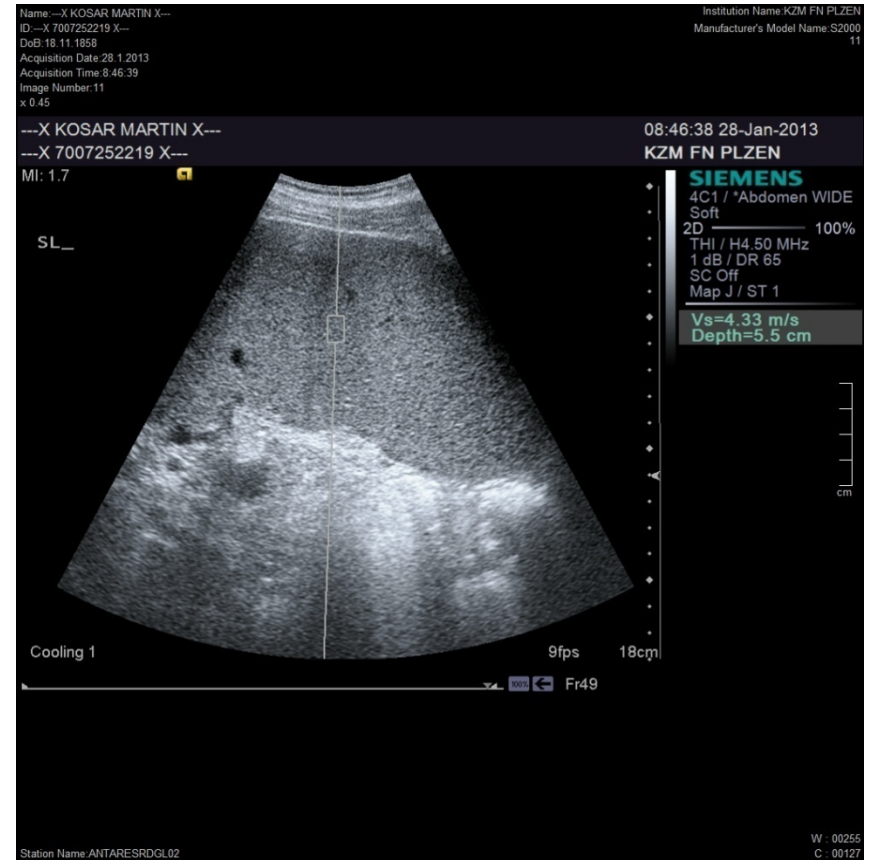
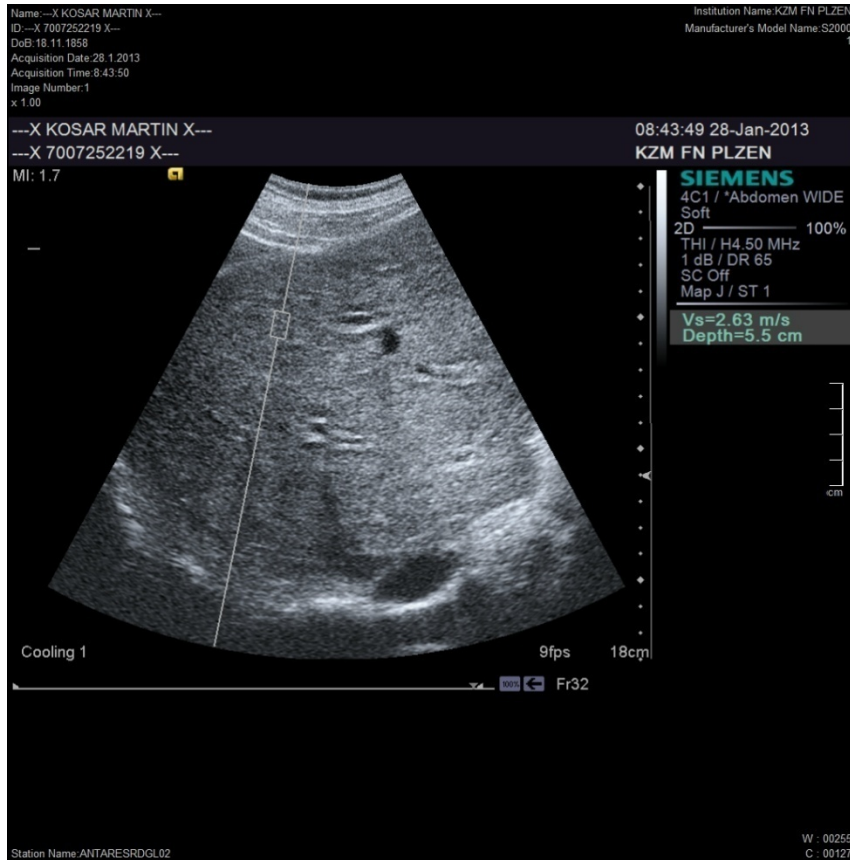
# ARFI jater a sleziny. F2, nízká elasticita sleziny



# Jaterní cirhóza (JB), malé jícnové varixy



# Jaterní cirhóza (klinika, USG), signifikantní jícnové varixy



# Long-term outcome (multivariate)

## Independent prognostic factors

|                     | Hazard ratio (95% CI) | Khi-2 | p        |
|---------------------|-----------------------|-------|----------|
| $\Delta$ LSM/year * | 1.30 (1.15 – 1.49)    | 16.6  | < 0.0001 |
| Total bilirubin     | 1.08 (1.03 – 1.16)    | 14.6  | 0.0001   |
| Paris I criteria ** | 0.34 (0.08 – 0.9)     | 4.39  | 0.04     |

\* Yearly variation rate of LSM.

\*\*  $ALP \leq 3 \times ULN$ ,  $AST \leq 2 \times ULN$ , and total bilirubin  $\leq 1 \text{ mg/dl}$  at baseline.

## Conclusion

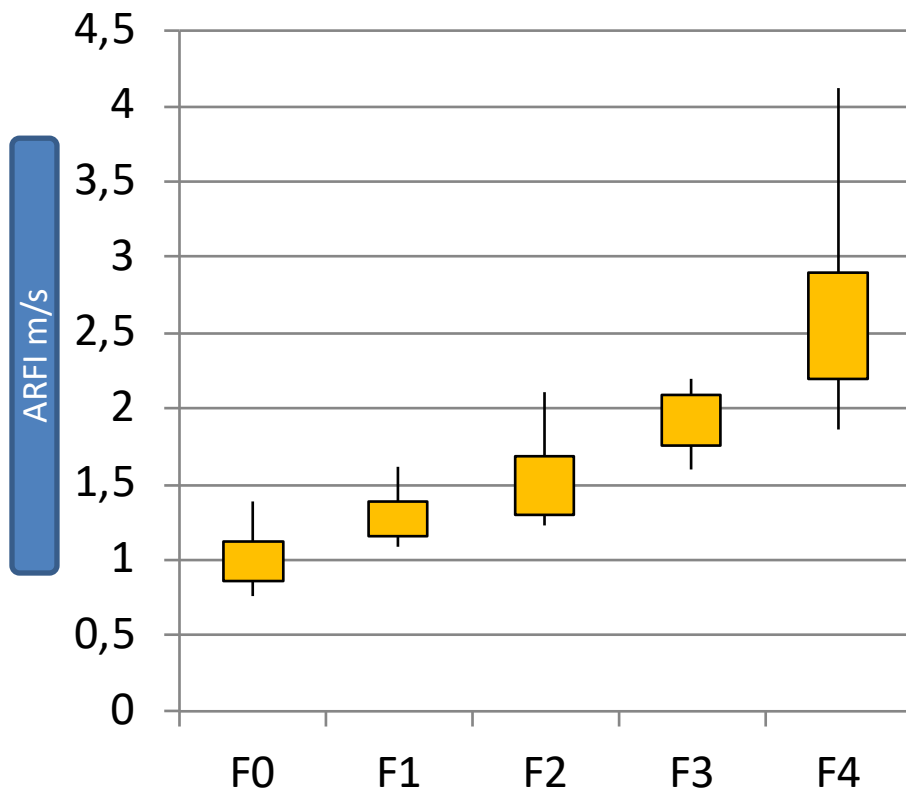
- The absolute value of LSM assessed by Fibroscan® and more significantly its variation over time are strong predictors of long-term outcome in PBC.
- Consequently, Fibroscan® may become a key player in the routine management of PBC as well as a useful means for therapeutic evaluation in clinical trials.

## Conclusion

- The absolute value of LSM assessed by Fibroscan® and more significantly its variation over time are strong predictors of long-term outcome in PBC.
- Consequently, Fibroscan® may become a key player in the routine management of PBC as well as a useful means for therapeutic evaluation in clinical trials.

# ARFI jater PBC – vlastní data

## 68 pacientů



|               | 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 sleziny s ohledem na detekci přítomnosti JV

- Zařazení pacienti s jaterní cirhózou (IS) bez ohledu na USG či lab. známky portální hypertenze
- Vytvořen soubor z pacientů s jaterní cirhózou (AIH + PBC)
- Celkem 37 pacientů (26 + 11 z obou skupin)
- Jícnové varixy hodnoceny jako:
  - Nepřítomné
  - Přítomné
    - Nesignifikantní (malé, < 5mm, NS)
    - Signifikantní (velké, > 5mm, S)

# 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)<br>median +/- SD | ARFI sleziny (m/s)<br>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                       |

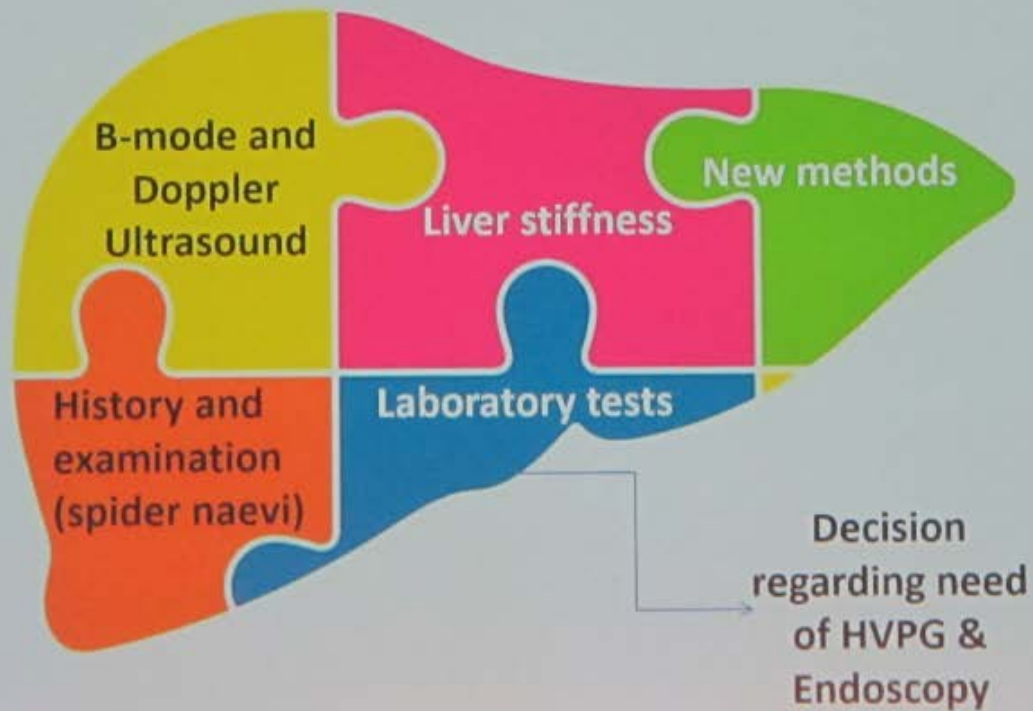
Cut off hodnoty pro detekci signifikantních varixů dle dg:

- 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 difference 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

## Diagnosis of portal hypertension: integrate all!



## Take home messages

- Portal hypertension assessment
  - Is required for risk stratification of cACLD
  - HVPG and endoscopy to all? No, we can skip some (50% HVPG; 20% endoscopies)
- Non-invasive methods-current evidence:
  - LS is the best single parameter; combination with platelet count and spleen size (LSPS): further better
  - $LS > 21 \text{ kPa}$  = CSPH; values  $< 10\text{-}13 \text{ kPa}$ : low LR
  - Presence of abdominal collaterals = CSPH
  - $LS < 20 \text{ kPa}$  and  $Plt > 150 \text{ G/L}$ : high NPV for varices requiring therapy

# Závěr

- ARFI v kombinaci s USG je ideální kombinací pro optimalizaci hepatologického vyšetření
  - Elasticita jater umožňuje 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

# Závěr

- V současné době je k dispozici řada přesných metod k neinvazivní detekci stupně jaterní fibrózy
- Kombinace dvou různých metod (TE + sérum) dále zvyšuje přesnost vyšetření
- Aktuálně je TE nejpresnější a nejvalidovanější metodou k určení stupně fibrózy
- Neinvazivní metoda, především USG (TE, ARFI) jsou zřetelně výhodné pro longitudinální detekci progrese/regrese stupně jaterního onemocnění
- Stupeň detekce jaterního postižení koreluje s frekvencí a rizikem komplikací (JV, krvácení, ascites, HCC)
- Význam hlavně v indikaci protivirové léčby HCV infekce (absolutní indikace od F2)

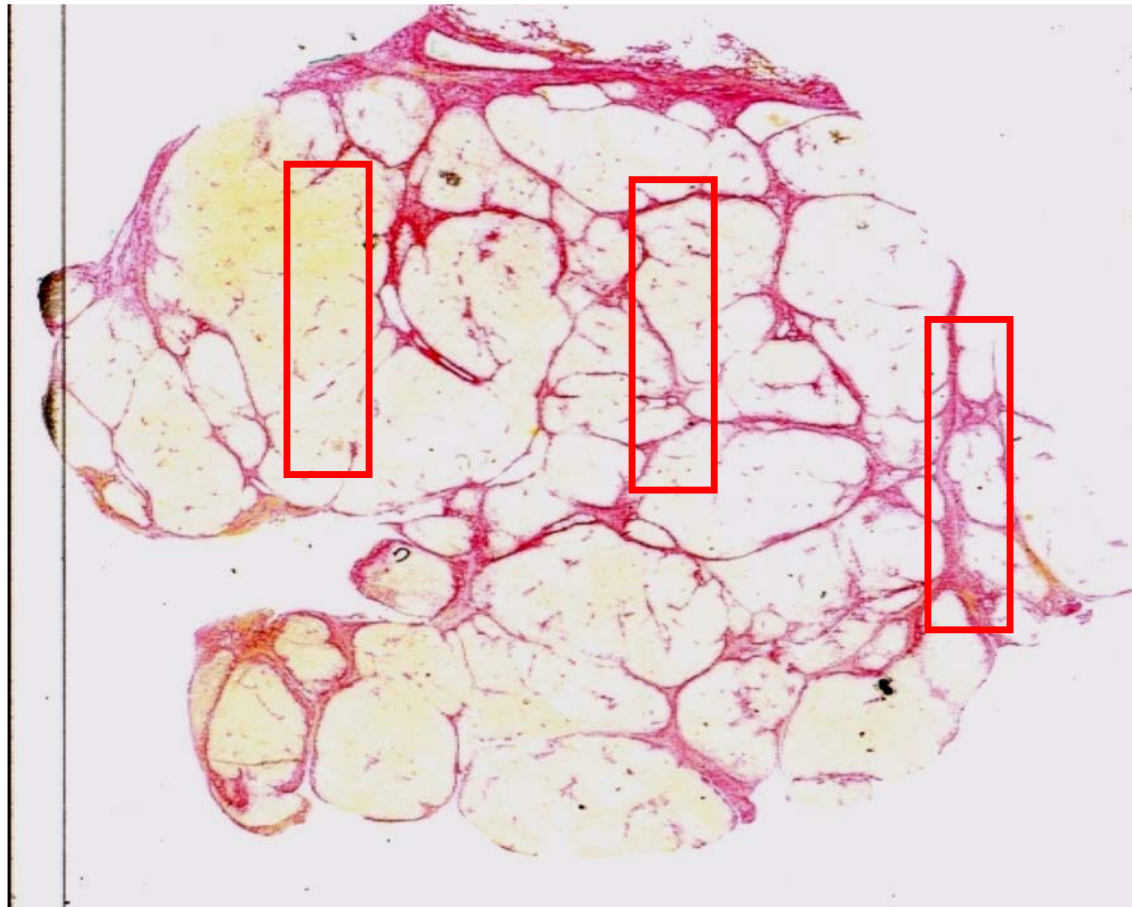
# Korelace mezi ARFI (m/s) a jednotlivými biologickými parametry

| Parametr        | r       | p      |
|-----------------|---------|--------|
| Body mass index | - 0,076 | 0,52   |
| Trombocyty      | - 0,612 | < 0,05 |
| INR             | - 0,61  | < 0,05 |
| Albumin         | - 0,69  | < 0,05 |
| AST             | 0,629   | < 0,05 |
| ALT             | 0,282   | 0,071  |
| Bilirubin       | 0,29    | 0,052  |
| GMT             | 0,352   | 0,098  |

# Možnosti neinvazivní detekce jaterní fibrózy

- Grading jaterní fibrózy je klíčový ke stanovení pokročilosti jaterního onemocnění
  - Závisí prognóza a léčebná strategie
- Jaterní biopsie: výhody vs. rizika/nevýhody
  - Z hlediska diagnostiky jaterního onemocnění je v současné době její přínos omezený
- Neinvazivní detekce stupně jaterní fibrózy:
  - Serologické testy (FibroSure, FibroTest)
  - Měření stupně jaterní fibrózy elastograficky
    - Transient elastography (Fibroscan<sup>R</sup>, kPa), CAFE: limitace
    - ARFI (Acoustic radiation Force Impulse, m/s)

# Potential for Sampling Error in Liver Biopsies



1 : 50 000

# Diagnostický význam jaterní biopsie ?

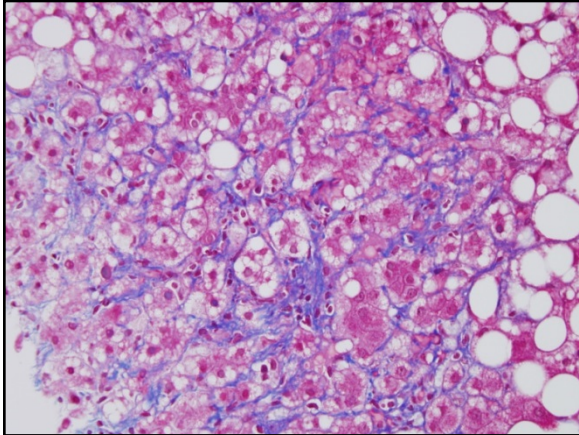
- Virové hepatitidy
- Metabolická onemocnění jater
- NASH
- AIH a AI onemocnění jater (PBC, PSC, overlap)

# How Reliable Is Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in NAFLD?

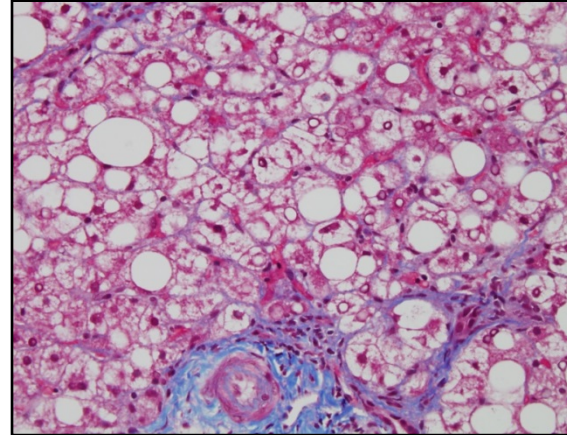


# Fibrosis Staging in NASH

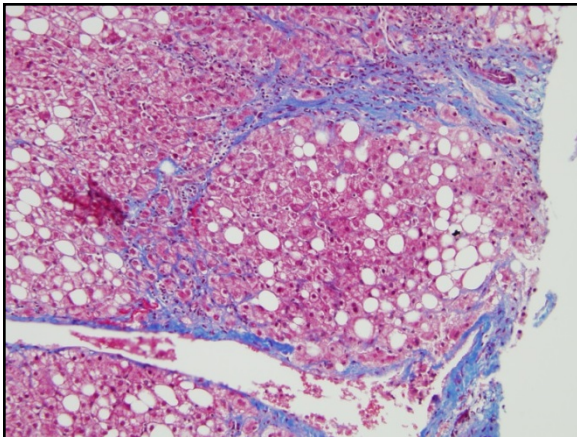
F1: Perisinusoidal



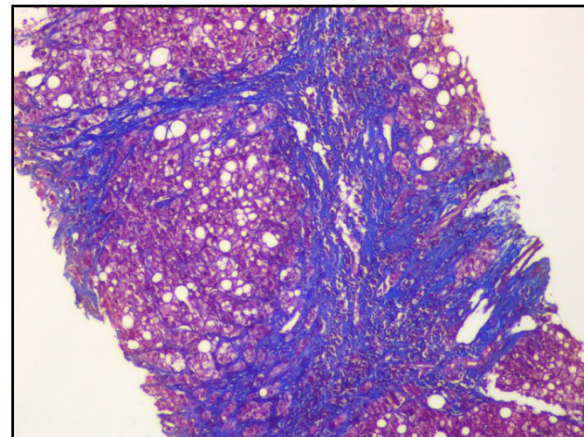
F2: Perisinusoidal + Portal



F3: Bridging Fibrosis



F4: Cirrhosis



# Noninvasive Diagnosis of Liver Fibrosis in NAFLD

| Clinical or Laboratory Tests                                                                                                                         |                                                                                                           | Imaging                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Simple                                                                                                                                               | Complex                                                                                                   | Elastography                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ AST/platelet ratio index</li><li>▪ FIB-4 index</li><li>▪ NAFLD fibrosis score</li><li>▪ BARD score</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ NASH <i>FibroSure</i></li><li>▪ ELF</li><li>▪ HepaScore</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ VCTE <i>FibroScan</i></li><li>▪ MR elastography</li><li>▪ ARFI</li></ul> |

# Back to Our Case . . . NAFLD Fibrosis Score

NAFLD  
Fibrosis Score:

| Parameter                               | Our Patient |
|-----------------------------------------|-------------|
| Age, yrs                                |             |
| AST                                     |             |
| ALT                                     |             |
| Platelet count, cells x 10 <sup>9</sup> |             |
| BMI                                     |             |
| Albumin, g/L                            |             |
| Impaired fasting glucose/diabetes?      |             |

FIB-4 score:

| NAFLD Cutoff Value <sup>[1]</sup> | Stage         |
|-----------------------------------|---------------|
| < -1.455                          | F0-F2         |
| -1.455 to 0.676                   | Indeterminate |
| > 0.676                           | F3-F4         |

| FIB-4 Cutoff Value <sup>[2]</sup> | Stage         |
|-----------------------------------|---------------|
| < 1.45                            | F0-F2         |
| 1.45 to 3.25                      | Indeterminate |
| > 3.25                            | F3-F4         |

1. Angulo P, et al. Hepatology. 2007;45:846-854.

2. Sterling RK, et al. Hepatology. 2006;43:1317-1325.

# Back to Our Case . . . NAFLD Fibrosis Score

NAFLD  
Fibrosis Score:

-0.96

| Parameter                               | Our Patient |
|-----------------------------------------|-------------|
| Age, yrs                                | 25          |
| AST                                     | 63          |
| ALT                                     | 70          |
| Platelet count, cells x 10 <sup>9</sup> | 200         |
| BMI                                     | 32          |
| Albumin, g/L                            | 4.0         |
| Impaired fasting glucose/diabetes?      | Yes         |

FIB-4 score:

0.94

| NAFLD Cutoff Value <sup>[1]</sup> | Stage         |
|-----------------------------------|---------------|
| < -1.455                          | F0-F2         |
| -1.455 to 0.676                   | Indeterminate |
| > 0.676                           | F3-F4         |

| FIB-4 Cutoff Value <sup>[2]</sup> | Stage         |
|-----------------------------------|---------------|
| < 1.45                            | F0-F2         |
| 1.45 to 3.25                      | Indeterminate |
| > 3.25                            | F3-F4         |

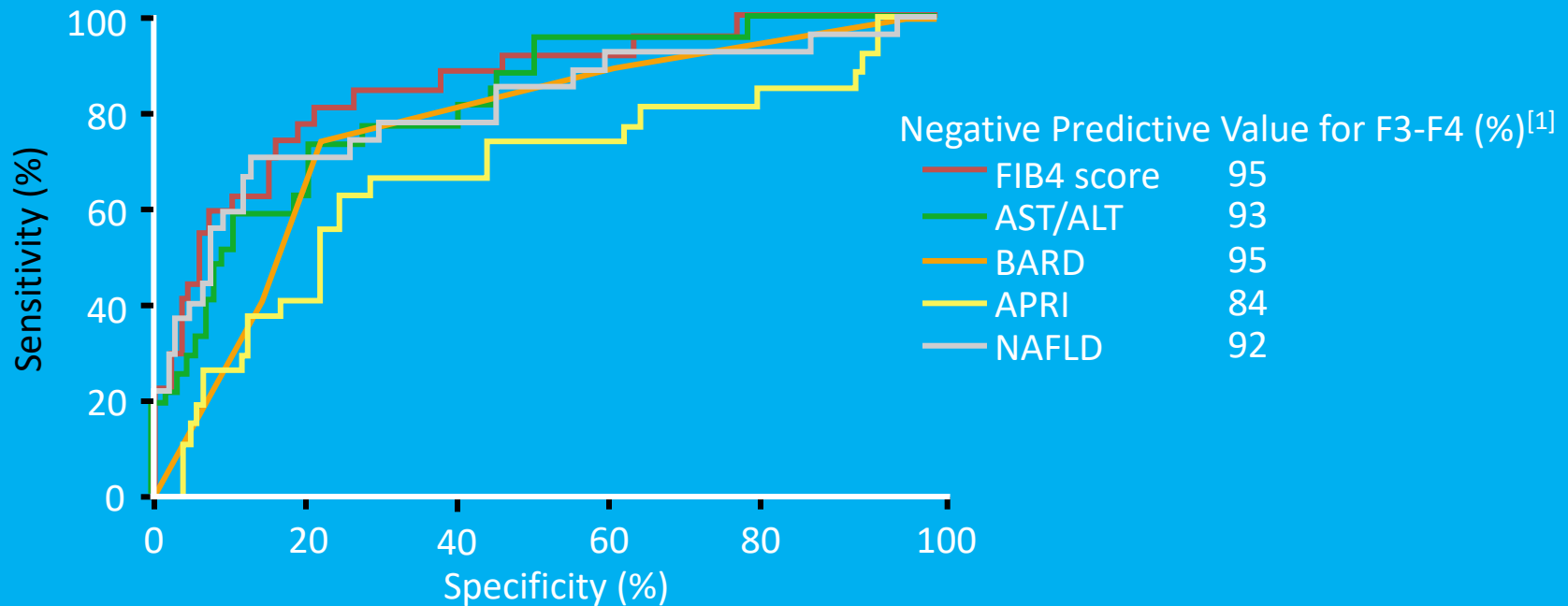
Cutoffs differ at age > 65 years<sup>[3]</sup>

1. Angulo P, et al. Hepatology. 2007;45:846-854.

2. Sterling RK, et al. Hepatology. 2006;43:1317-1325.

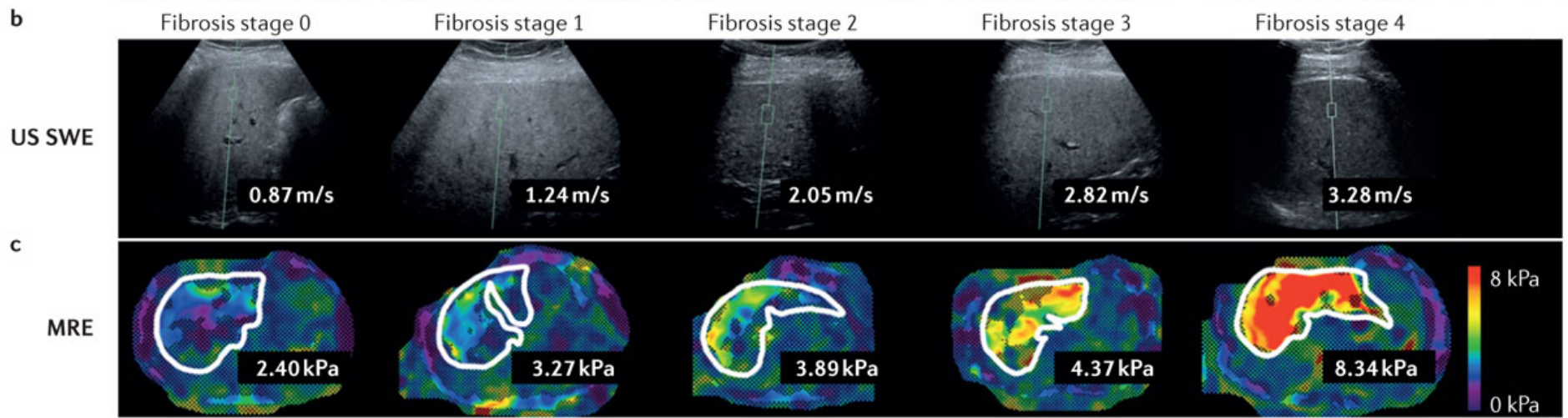
3. McPherson S, et al. Am J Gastroenterol. 2016;[Epub ahead of print].

# Can Noninvasive Clinical or Lab Tests Distinguish NASH Stages 0-2 vs 3-4?



- Strength of noninvasive fibrosis predictive tests is in their ability to **exclude advanced disease (F3-F4)**
  - Least accurate in identifying middle ranges of fibrosis

# How Reliable Is Noninvasive Imaging Assessment of Liver Fibrosis in NAFLD?

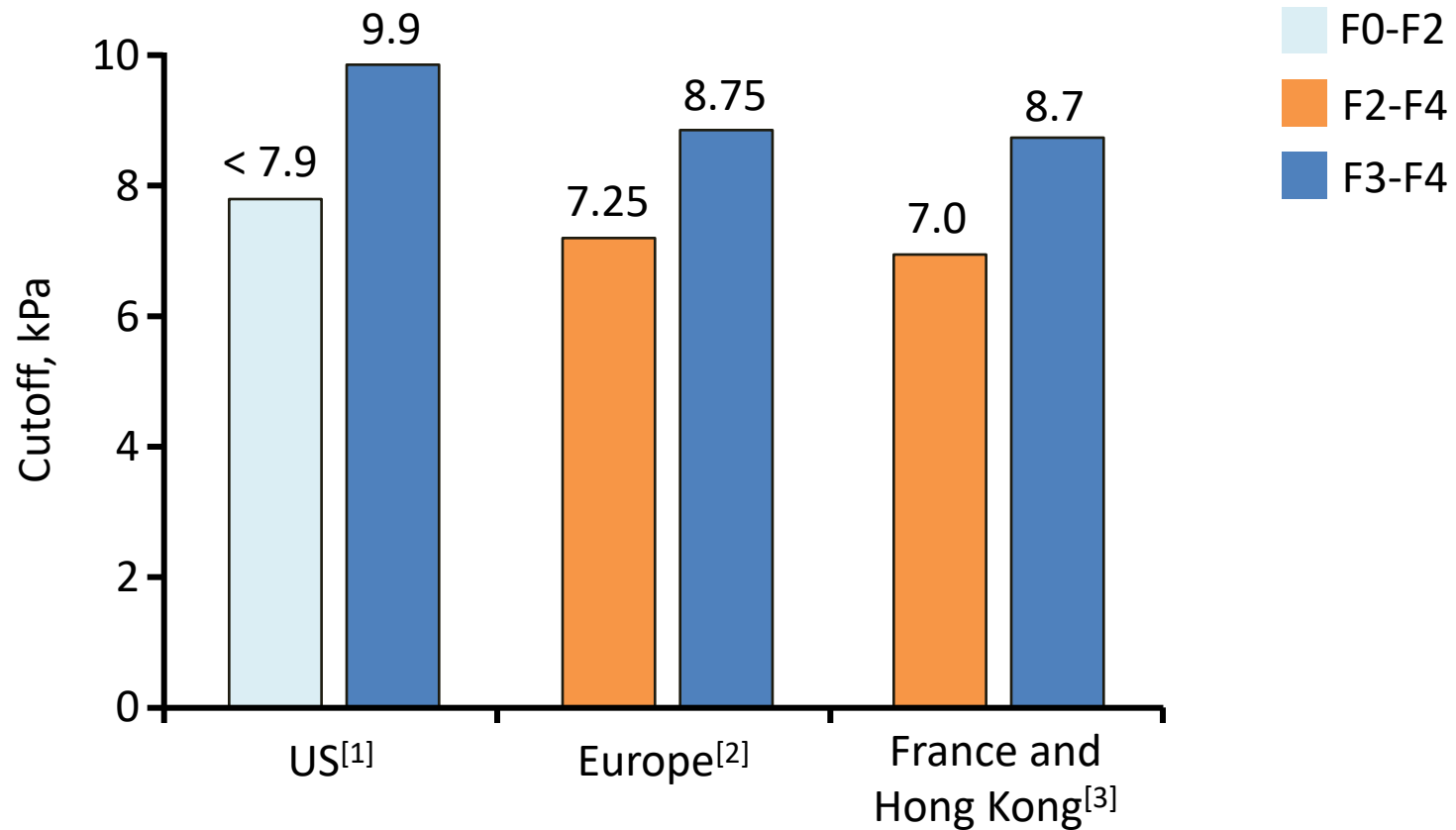


Nature Reviews | Disease Primers

# Diagnostic Performance of Supersonic Shear Imaging, *FibroScan*, and ARFI

| Fibrosis Stage                  | AUROC (95% CI)   | Best Accuracy, % (n/N) |
|---------------------------------|------------------|------------------------|
| Supersonic shear imaging        |                  |                        |
| ▪ $\geq$ F2                     | 0.86 (0.79-0.90) | 80 (185/232)           |
| ▪ $\geq$ F3                     | 0.89 (0.83-0.92) | 85 (196/232)           |
| ▪ F4                            | 0.88 (0.82-0.92) | 87 (202/232)           |
| <i>FibroScan</i> (M probe only) |                  |                        |
| ▪ $\geq$ F2                     | 0.82 (0.76-0.87) | 77 (172/223)           |
| ▪ $\geq$ F3                     | 0.86 (0.80-0.90) | 79 (175/223)           |
| ▪ F4                            | 0.87 (0.79-0.92) | 89 (198/223)           |
| ARFI                            |                  |                        |
| ▪ $\geq$ F2                     | 0.77 (0.70-0.83) | 74 (175/236)           |
| ▪ $\geq$ F3                     | 0.84 (0.78-0.89) | 79 (186/236)           |
| ▪ F4                            | 0.84 (0.78-0.89) | 84 (199/236)           |

# Vibration-Controlled Transient Elastography: Cutoffs for Fibrosis



1. Tapper EB, et al. Am J Gastroenterol. 2016;111:677-684.

2. Petta S, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:1350-1360.

3. Wong VW, et al. Hepatology. 2010;51:454-462.

# Vibration-Controlled Transient Elastography: Known Confounders

- Inflammation
- Obesity
- Nonfasting
- Cholestasis
- Alcohol use
- Congestion
- Operator inexperience

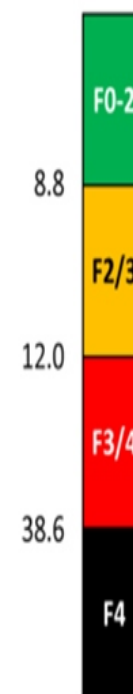
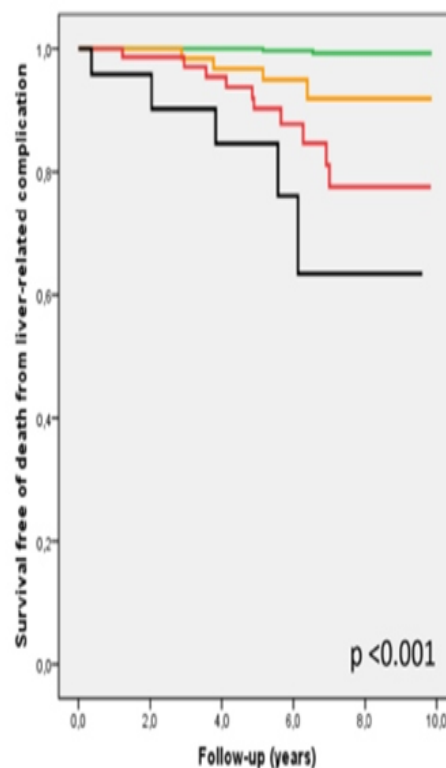
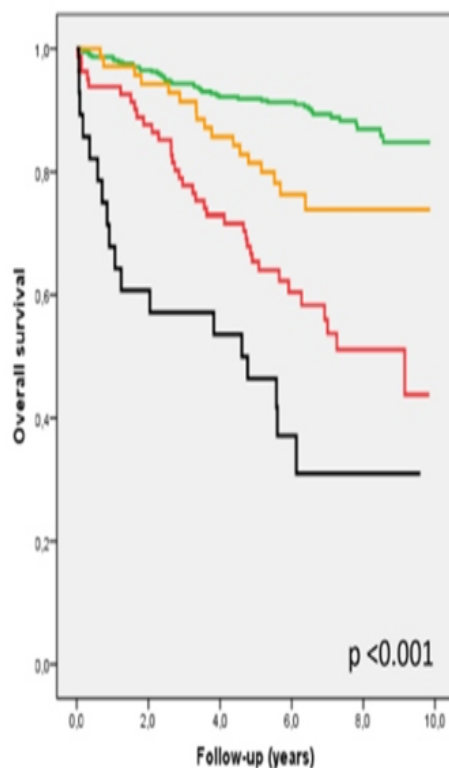
NASH



# Elastography and Outcome Prediction in NAFLD

556 NAFLD patients with baseline LSM, followed for a median period of 6.4 yrs → 83 pts died

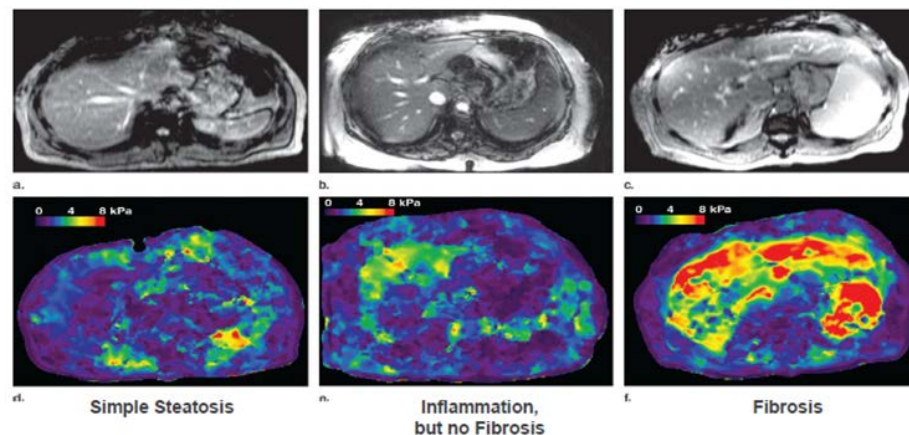
Fibroscan



# Diagnostická přesnost elastografického vyšetření pro určení stupně fibrozy u NAFLD

MR elastografie (3D)

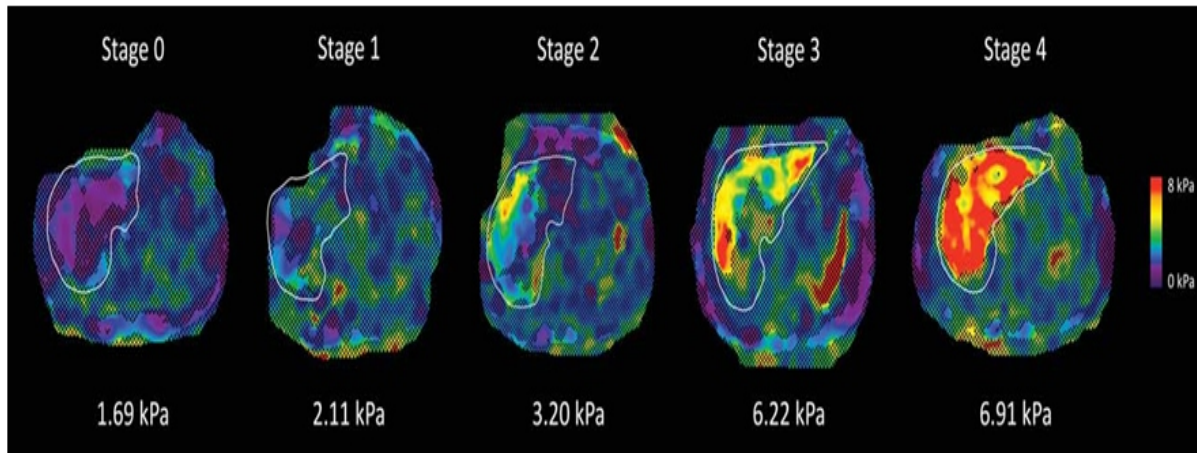
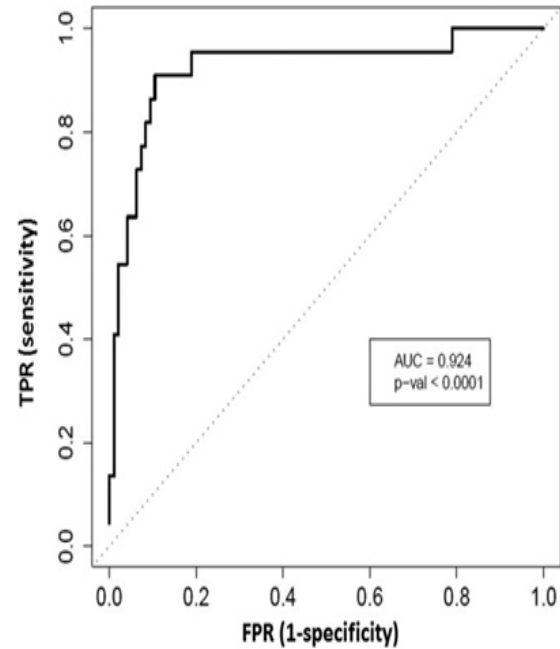
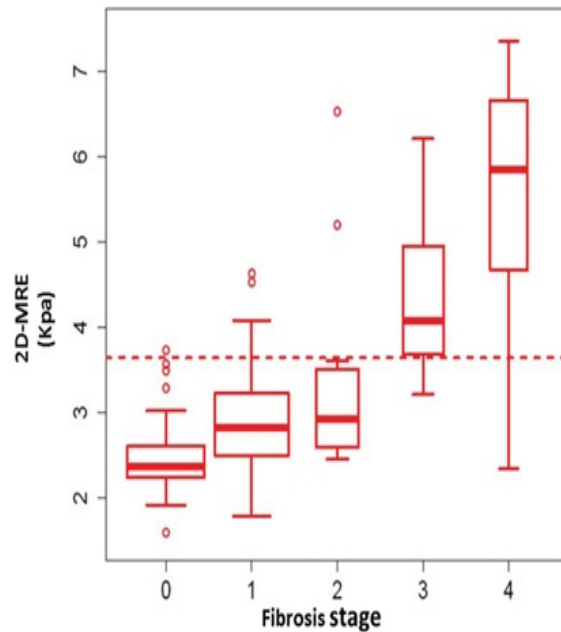
| Fibrosis Stage | AUROC (95% CI)       | Best Accuracy |
|----------------|----------------------|---------------|
| SSI, kPa       |                      |               |
| ≥F2            | 0.86 (0.79-0.90)     | 80% (185/232) |
| ≥F3            | 0.89 (0.83-0.92)     | 85% (196/232) |
| F4             | 0.88 (0.82-0.92)     | 87% (202/232) |
| FibroScan, kPa | <b>*M probe only</b> |               |
| ≥F2            | 0.82 (0.76-0.87)     | 77% (172/223) |
| ≥F3            | 0.86 (0.80-0.90)     | 79% (175/223) |
| F4             | 0.87 (0.79-0.92)     | 89% (198/223) |
| ARFI, m/s      |                      |               |
| ≥F2            | 0.77 (0.70-0.83)     | 74% (175/236) |
| ≥F3            | 0.84 (0.78-0.89)     | 79% (186/236) |
| F4             | 0.84 (0.78-0.89)     | 84% (199/236) |



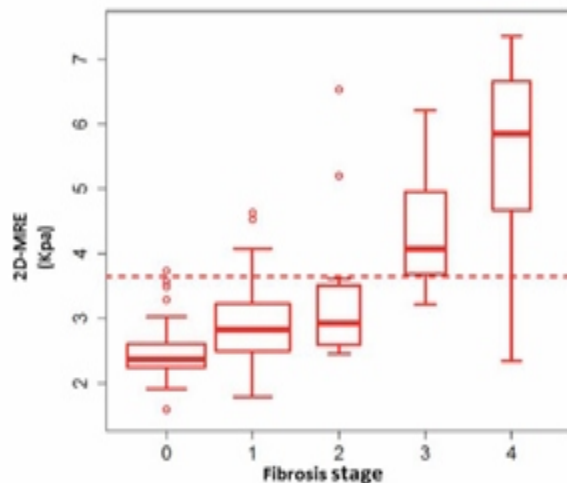
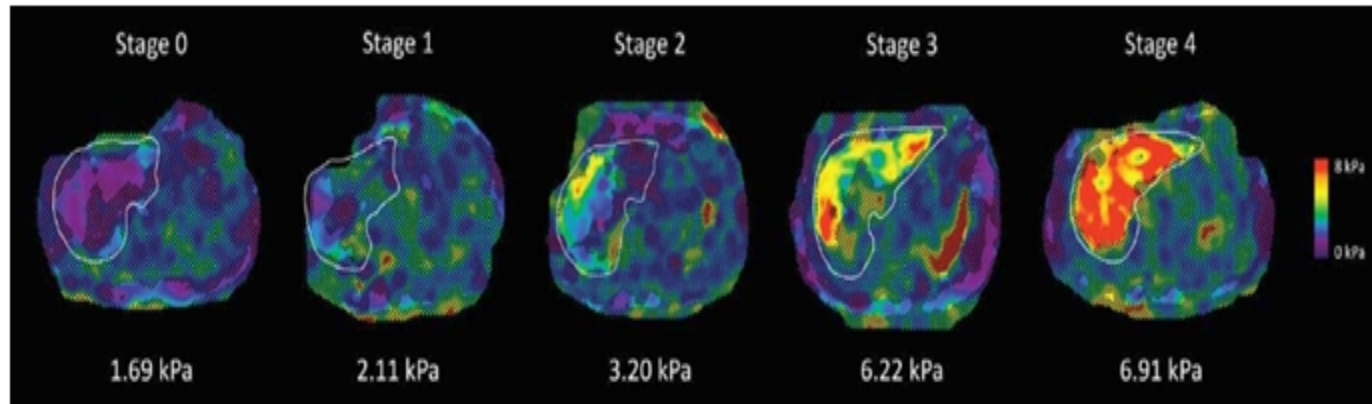
- nejpresnější neinvazivní etekce elasticity
- může přesně kvantifikovat či vyloučit fibrózu
- méně dostupná a nákladná



# MR Elastography and NAFLD



# MR elastography



## Advantages:

- Can assess the whole liver
- Possible to do HCC screening at the same session
- Not limited by obesity or ascites

## Disadvantages:

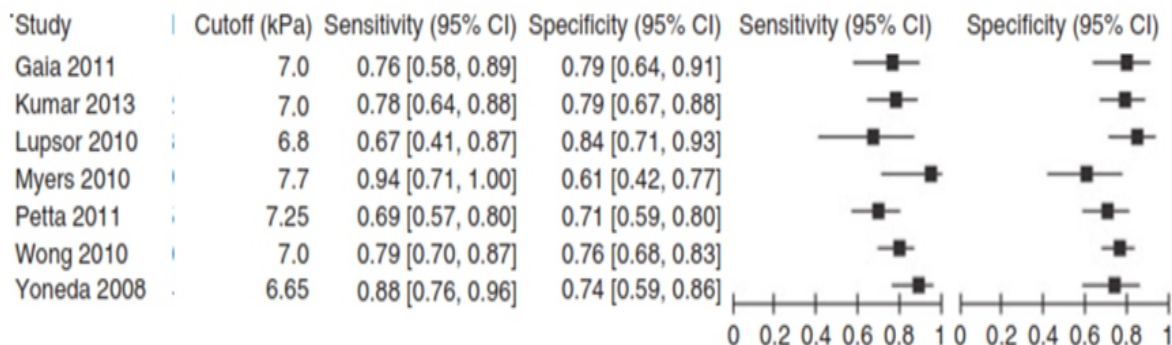
- Cost
- Availability

Loomba R et al. Hepatology  
2014;60:1920

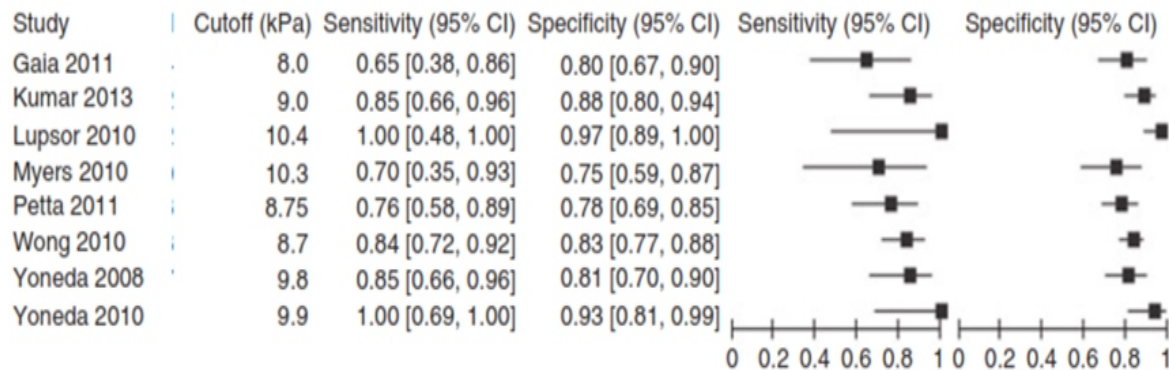


# Liver Stiffness by Transient Elastography and NAFLD

TE has moderate accuracy for diagnosis F2-F4 fibrosis (Sens 79%, Spec 75%)



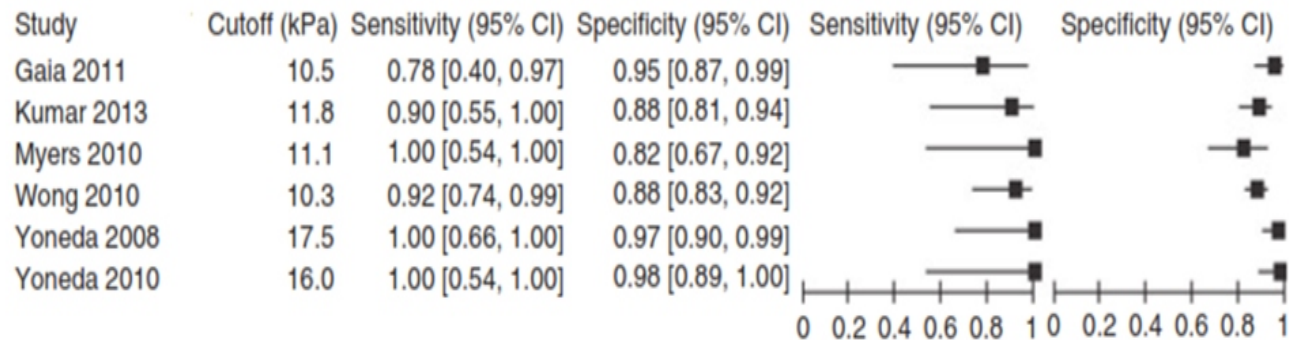
TE has good accuracy for diagnosis F3-F4 fibrosis (Sens 85%, Spec 82%)





# Liver Stiffness by Transient Elastography and NAFLD

TE has excellent accuracy for diagnosis F4 fibrosis (Sens 92%, Spec 92%)



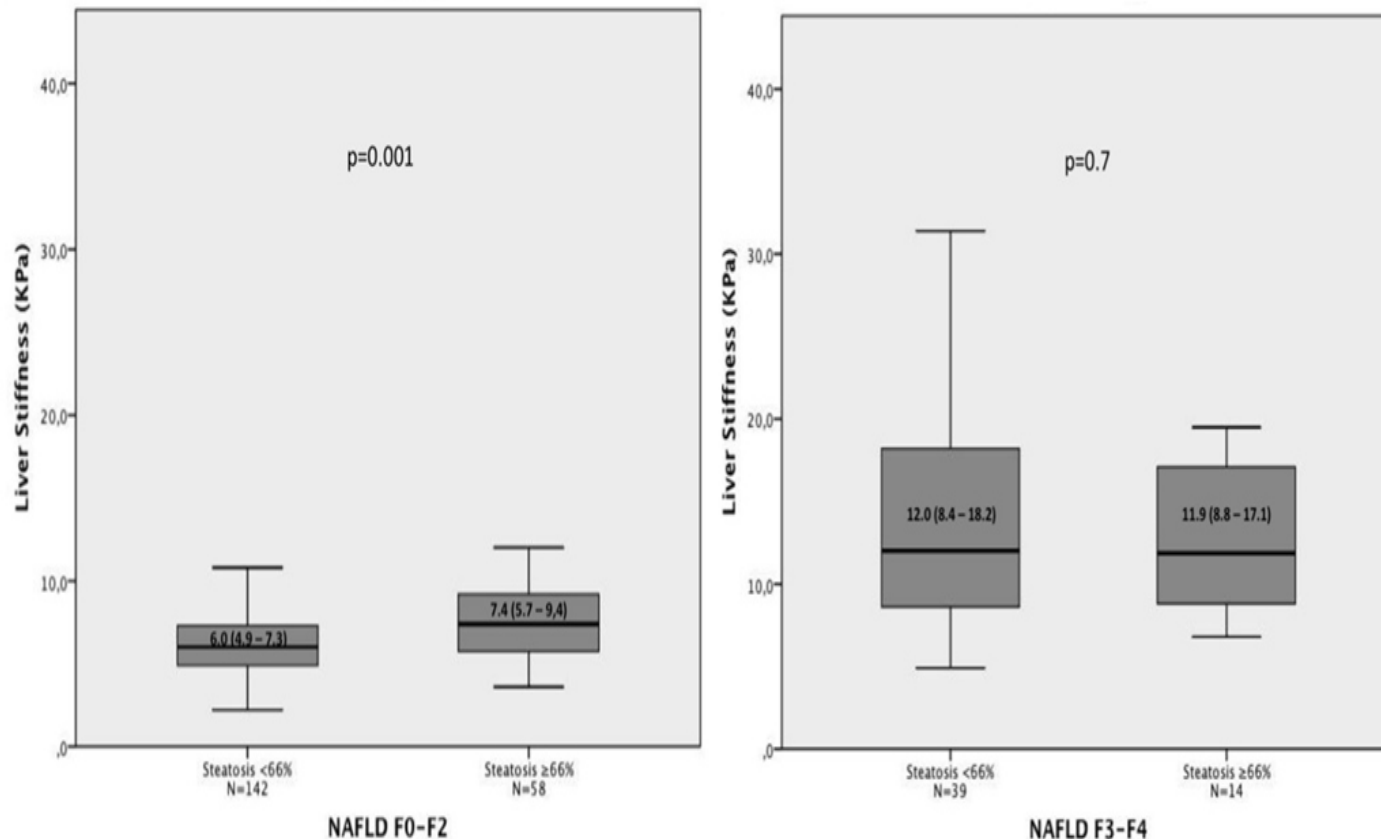


# US-based Acoustic Radiation Force Impulse Elastography and NAFLD

| Study                | Country | n   | Outcome | AUC  |
|----------------------|---------|-----|---------|------|
| Yoneda 2010          | Japan   | 54  | F3-F4   | 0.93 |
|                      |         |     | F4      | 0.97 |
|                      |         |     |         |      |
| Palmeri 2011         | USA     | 172 | F3-F4   | 0.90 |
|                      |         |     |         |      |
| Osaki 2010           | Japan   | 23  | F3-F4   | 0.94 |
|                      |         |     |         |      |
| Friederich-Rust 2011 | Germany | 57  | F2-F4   | 0.84 |
|                      |         |     |         |      |
| Braticevici 2013     | Romania | 64  | F1-F4   |      |
|                      |         |     |         |      |
| Cassinotto 2016      | France  | 291 | F2-F4   | 0.77 |
|                      |         |     | F3-F4   | 0.84 |
|                      |         |     | F4      | 0.84 |



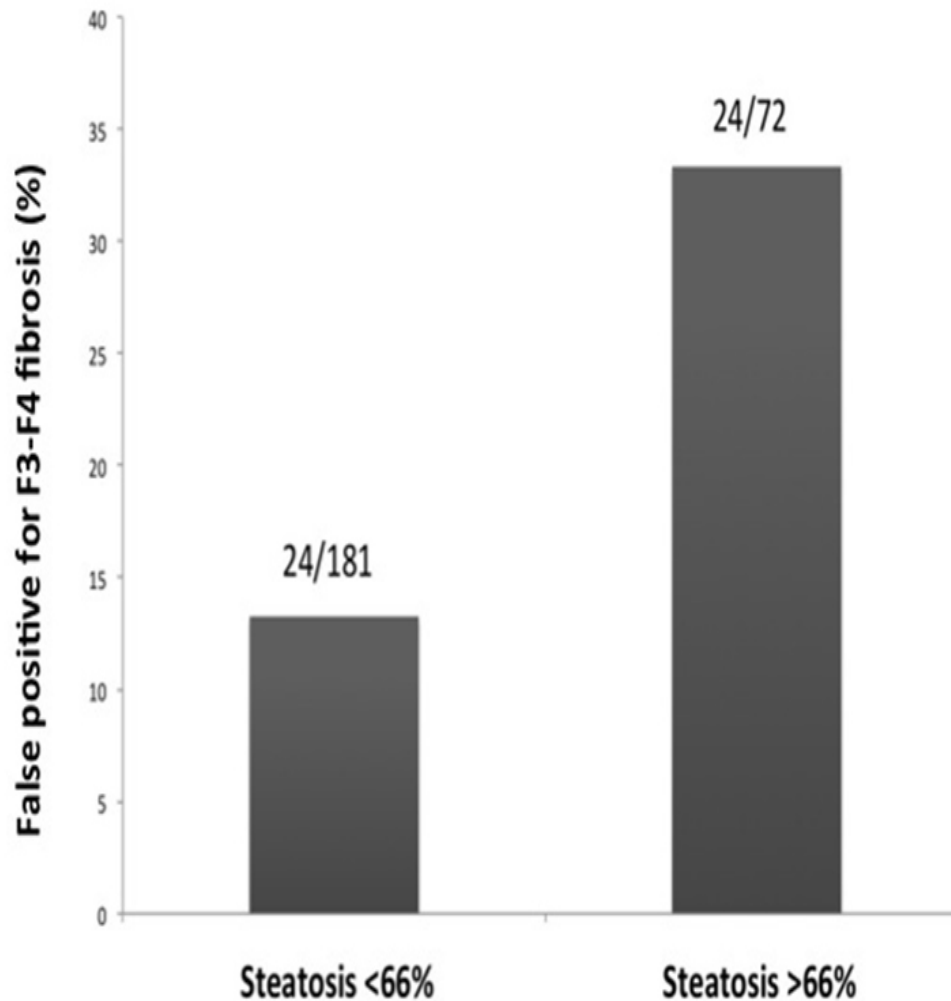
# Severe Steatosis Affects LSM values



In F0-F2 patients, after stratification for presence/absence of ballooning, or presence/absence of grade 2-3 lobular inflammation, or for both, LSM values were significantly higher in all subgroups with severe histological steatosis



# False Positive Results of LSM for F3-F4 Fibrosis, according to Severe Steatosis



# Take Home Messages

- **Elastography by Fibroscan, ARFI and SSI has a good accuracy for the noninvasive diagnosis of F3-F4 fibrosis in NAFLD**
- **Comparison Studies reported a higher accuracy of MRe compared with Fibroscan or ARFI only for some degree of liver fibrosis**
- **Diagnostic approaches aimed to supersede limits of elastography could improve its diagnostic accuracy**
- **Elastography could also be useful for predicting mortality in NAFLD**

# MR elastography vs ARFI in NAFLD

|      |      | AUROC | Sensitivity | Specificity | PPV  | NPV  | P     |
|------|------|-------|-------------|-------------|------|------|-------|
| F1-4 | MRE  | 0.80  | 0.58        | 0.91        | 0.89 | 0.62 | 0.012 |
|      | ARFI | 0.66  | 0.54        | 0.77        | 0.77 | 0.55 |       |
| F2-4 | MRE  | 0.89  | 0.67        | 0.96        | 0.85 | 0.89 | 0.343 |
|      | ARFI | 0.85  | 0.82        | 0.78        | 0.57 | 0.92 |       |
| F3-4 | MRE  | 0.93  | 0.91        | 0.93        | 0.73 | 0.98 | 0.113 |
|      | ARFI | 0.90  | 0.95        | 0.74        | 0.43 | 0.99 |       |
| F4   | MRE  | 0.88  | 0.89        | 0.91        | 0.44 | 0.99 | 0.418 |
|      | ARFI | 0.86  | 0.78        | 0.93        | 0.47 | 0.98 |       |

N=125

# MRE vs FibroScan in NAFLD patients

|     | MRE (n=142)    |       |     |     |     |     | FibroScan (n=127) |       |      |      |      |      |
|-----|----------------|-------|-----|-----|-----|-----|-------------------|-------|------|------|------|------|
|     | Cutoff,<br>kPa | AUROC | Se  | Sp  | PPV | NPV | Cutoff,<br>kPa    | AUROC | Se   | Sp   | PPV  | NPV  |
| ≥F1 | 2.5            | 0.80  | 75% | 86% | 99% | 85% | 7.0               | 0.78  | 62%  | 100% | 100% | 87%  |
| ≥F2 | 3.4            | 0.89  | 87% | 85% | 88% | 84% | 11.0              | 0.82  | 65%  | 89%  | 88%  | 66%  |
| ≥F3 | 4.8            | 0.89  | 75% | 87% | 75% | 81% | 11.4              | 0.88  | 86%  | 84%  | 75%  | 92%  |
| F4  | 6.7            | 0.97  | 91% | 95% | 59% | 99% | 14.0              | 0.92  | 100% | 76%  | 73%  | 100% |

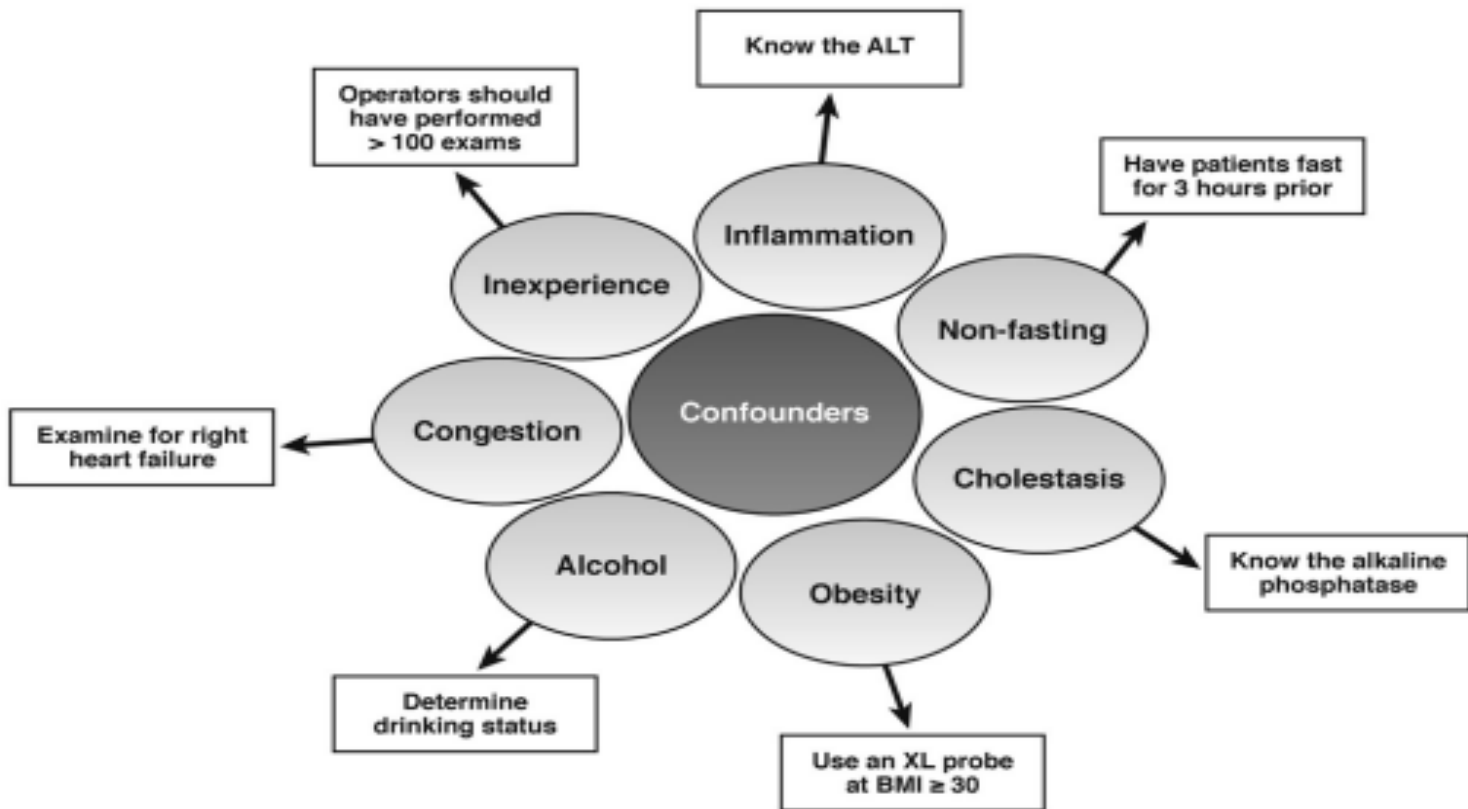
# False-positive liver stiffness/elasticity

- Food intake (fast for at least 2 hours)
- High ALT
- Biliary obstruction
- Congestive heart failure
- Amyloidosis
- Steatosis?



# Významné limitace elastografické detekce jaterní fibrózy

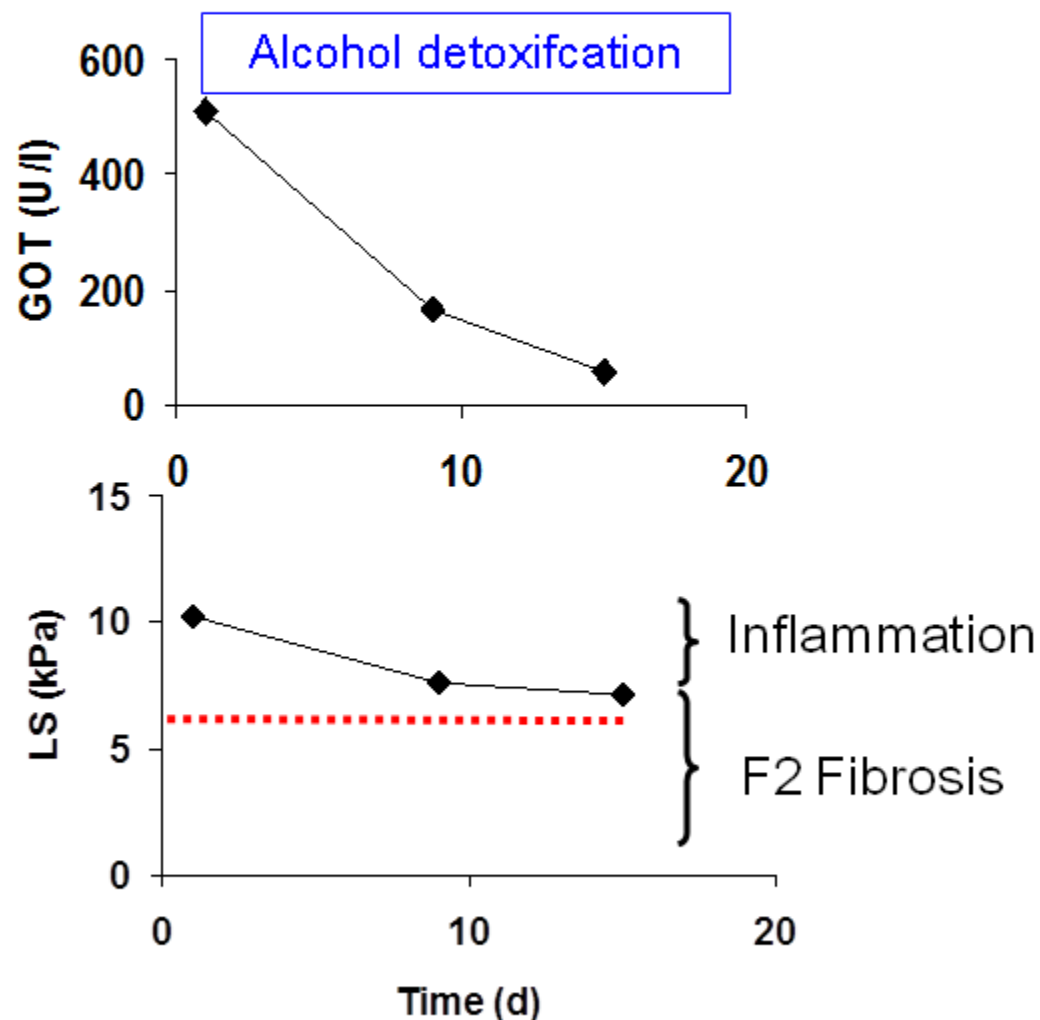
„keep these limits in mind“



Prostá steatóza neovlivňuje hodnotu liver stiffness,  
NASH však již hodnotu ovlivňuje ( ↑ )

Tapper, CGH 2015

## LS rapidly decreases during alcohol detoxification



# Liver stiffness decreases in patients with GOT>100 U/l

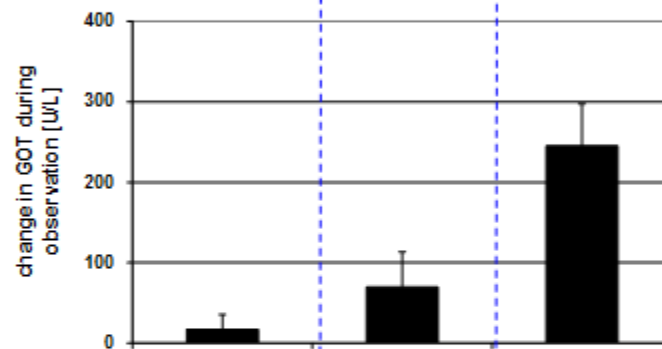
GOT group

<100

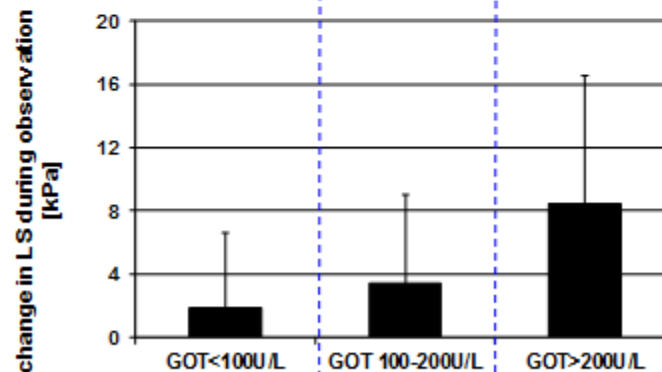
100-  
200

>200 U/l

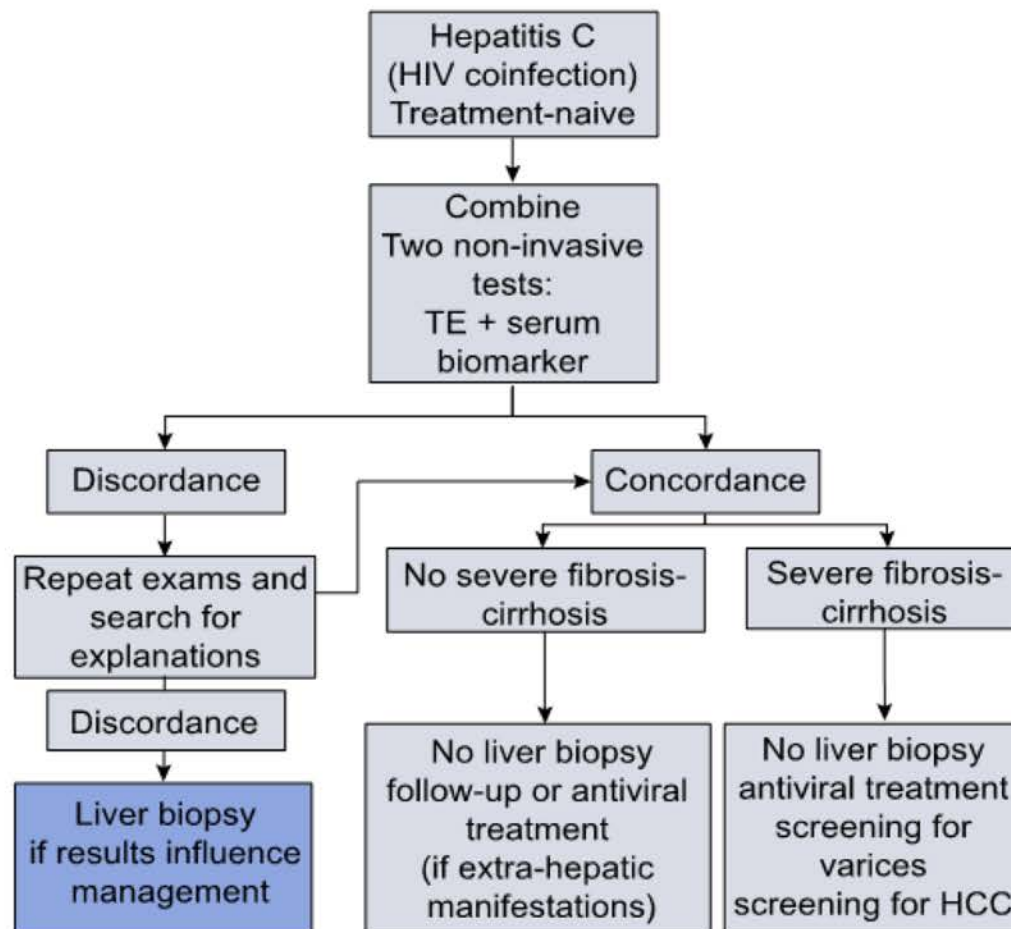
**Decrease of  
GOT**



**Decrease of  
LS**



# Use of non-invasive tests as first-line in HCV patients



# Závěr

- Prudký rozvoj neinvazivních testů jaterní fibrózy za posledních 10-12 let
- Elastografie je:
  - technicky jednoduchá/bed-side
  - libovolně opakovatelná
  - relativně levná
  - dostatečně přesná (signifikanční fibróza)
- Schopnost stratifikovat rizikovost pacientů:
  - predikce jaterní dekompenzace
  - alokace cirhotiků do rizikových skupin
- V éře NAFLD/NASH (kryptogenní jaterní cirhózy) umožní detekci pokročilé fibrózy v populaci
- Neinvazivní testy (elastografie) však vždy musí být interpretovány specialistou a v kontextu dalších významných parametrů (demografie, diagnóza, hodnoty jat.testů, kardiovaskulární onemocnění ad.)

# Závěr 2

- Výsledky jednoho vyšetření nemohou být snadno převedeny do módu jiného vyšetření či jiné interpretace
- Uvědomovat si metodologické aspekty jednotlivých vyšetření
- Jaterní elastografie má

# Take Home messages (1)

---

- Non-invasive tests are now ready for « prime time » to prioritize naïve HCV patients for DAA.
- They must be interpreted by specialists according to clinical context and quality criteria.
- TE is the most used and validated technique for diagnosing cirrhosis (better at ruling out than ruling in).

## Take Home messages (2)

---

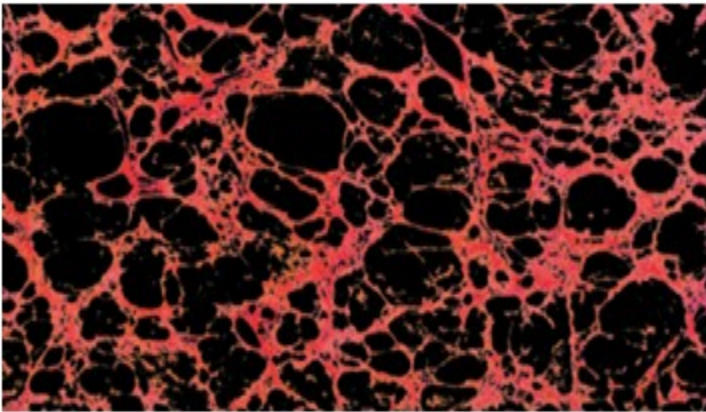
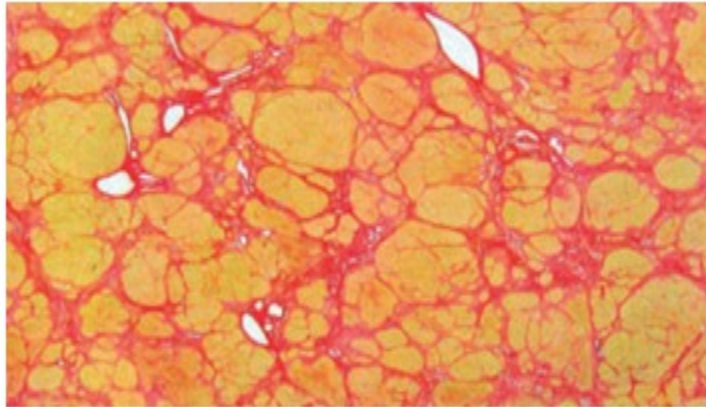
- Its main limitation is its limited applicability in case of obesity and lack of operator experience.
- Monitoring of liver stiffness during antiviral treatment has limited value.
- In patients with HCV cirrhosis and SVR, follow-up with TE is not currently recommended but deserves to be evaluated.

# Unmet needs

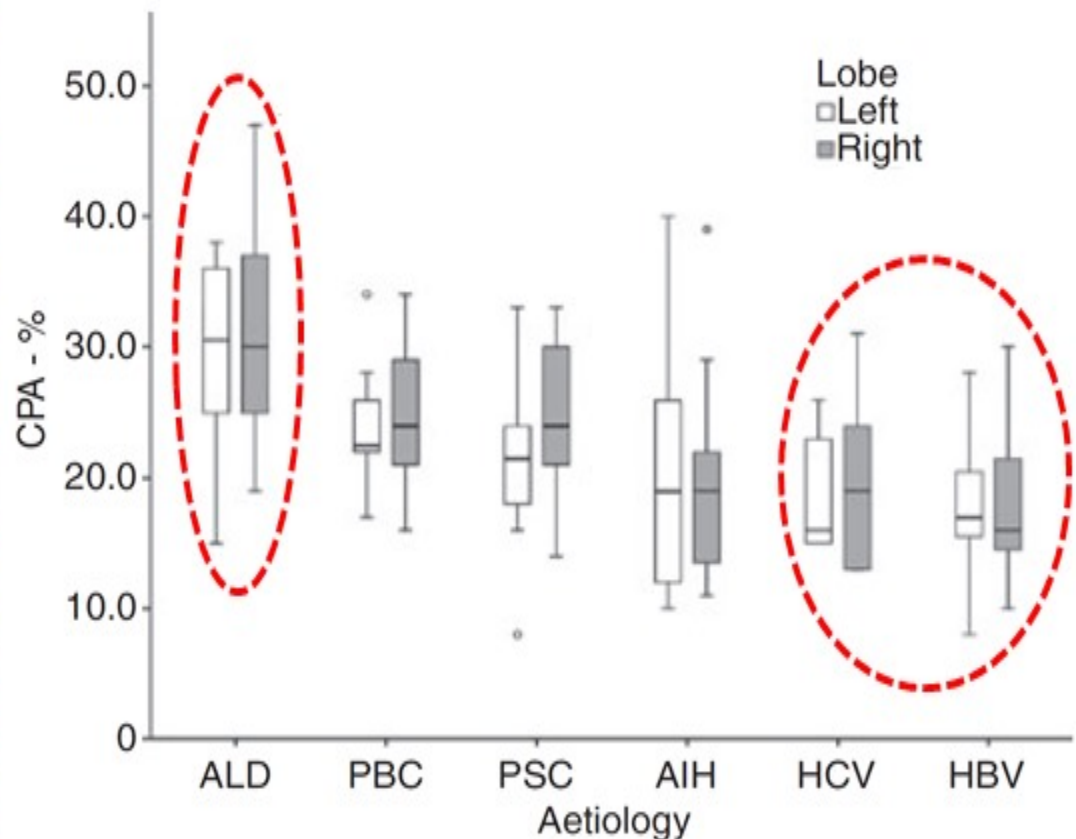
---

- How to assess cirrhosis regression in the absence of paired liver biopsy ?
- What are the importance of architectural disturbances ?
- Is liver stiffness a good surrogate of cirrhosis regression ?
- Could we stop surveillance in a subset of patients ?

# Fibrosis Quantity and Distribution in Explanted Cirrhotic Liver Depending on Etiology



Measurement of Collagen  
Proportionate Area (CPA)



# Recommendations

## Interpretation of non-invasive tests

---

- Non-invasive tests should always be interpreted by specialists in liver disease, according to the clinical context, considering the results of other tests (biochemical, radiological and endoscopic) and taking into account the recommended quality criteria for each test and its possible pitfalls (**A1**)

# Metodologické problémy elastografie

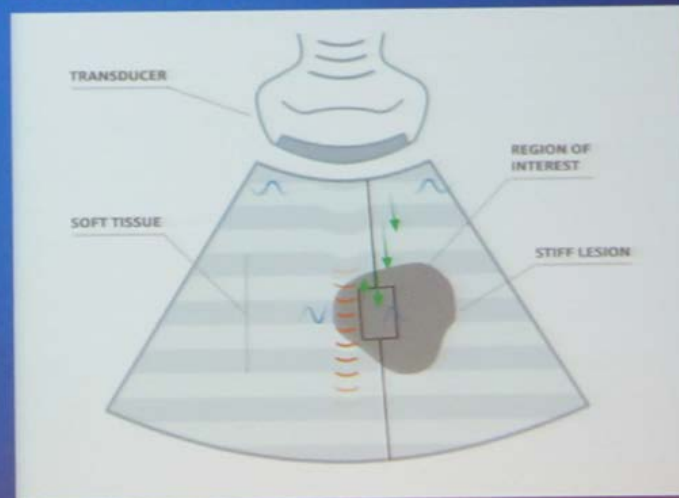
- absence optimálního referenčního standartu
- z hlediska klinických postupů (i z mého hlediska) vhodná v zásadních situacích aplikace dvou odlišných vyšetření

## Cut-off values for LS assessed by ARFI according to ALT level

| Fibrosis   | ALT-ULN                                                                                                               | ALT=1.1-5 X ULN                                                                                                       | ALT > 5 X ULN                                                                                                       |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F $\geq$ 2 | <b>Cut-off: &gt;1.29 m/s</b><br>Se: 62.6%<br>Sp: 79.4%<br>PPV: 81.3%<br>NPV: 59.3%<br>Accuracy: 69.3%<br>AUROC: 0.758 | <b>Cut-off: &gt;1.34 m/s</b><br>Se: 75.4%<br>Sp: 75.3%<br>PPV: 88%<br>NPV: 55.8%<br>Accuracy: 75.2%<br>AUROC: 0.799   | <b>Cut-off: &gt;1.44 m/s</b><br>Se: 79.4%<br>Sp: 62.1%<br>PPV: 71.1%<br>NPV: 72%<br>Accuracy: 71.4%<br>AUROC: 0.747 |
| F=4        | <b>Cut-off: &gt;1.59 m/s</b><br>Se: 75.2%<br>Sp: 86%<br>PPV: 57.3%<br>NPV: 93.2%<br>Accuracy: 83.8%<br>AUROC: 0.839   | <b>Cut-off: &gt;1.57 m/s</b><br>Se: 90.2%<br>Sp: 72.5%<br>PPV: 48.8%<br>NPV: 96.1%<br>Accuracy: 76.3%<br>AUROC: 0.859 | <b>Cut-off: &gt;1.75 m/s</b><br>Se: 92.9%<br>Sp: 73.5%<br>PPV: 50%<br>NPV: 97.2%<br>Accuracy: 77.7%<br>AUROC: 0.887 |

## METHODS - ARFI

- performed in all patients with a **Siemens Acuson S2000™** ultrasound system
- **mechanical excitation** of tissue using short-duration acoustic pulses (**push pulses**) in a region of interest chosen by the examiner → **shear waves** that spread away from the region of interest → **micron-scale displacements in the tissue**



## METHODS - ARFI

- simultaneously, **detection waves** of lower intensity than that of the push pulse are generated.
- the moment of **interaction between the shear waves and detection waves** marks the period of time elapsed between the generating of shear waves and their entire crossing of the region of interest
- by recording the shear wave front at several locations and correlating these measurements with the elapsed time, the **shear wave velocity (m/s) can be quantified**
- generally, the stiffer a region in the tissue, **the greater the shear wave velocity as it travels through this region**

## METHODS - ARFI

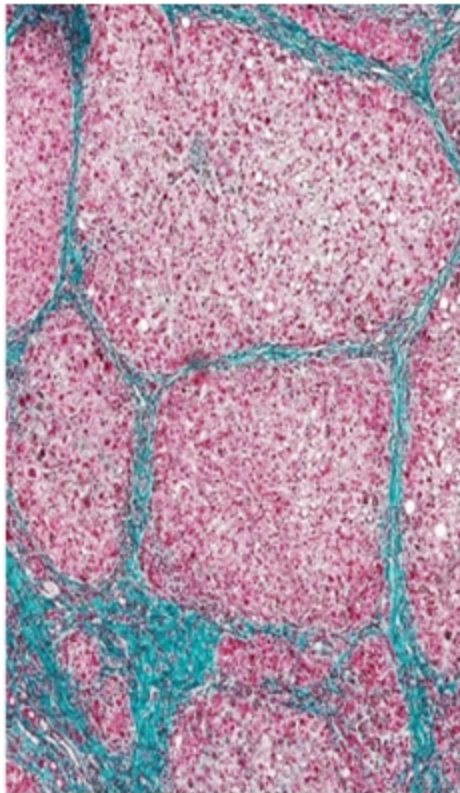
- scanning - between the ribs in the right liver lobe, with minimal scan pressure
- measurements **made in the right liver lobe**
- **5-10 valid measurements** in every patient,
- **median** value calculated,
- result measured in **m/s**

# All cirrhotoses are not alike !

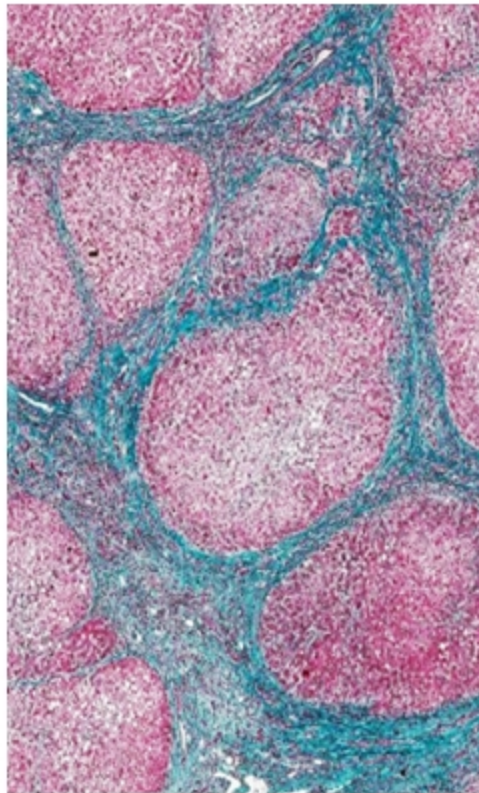
## The Laennec scoring system

Septa thickness  / nodules size 

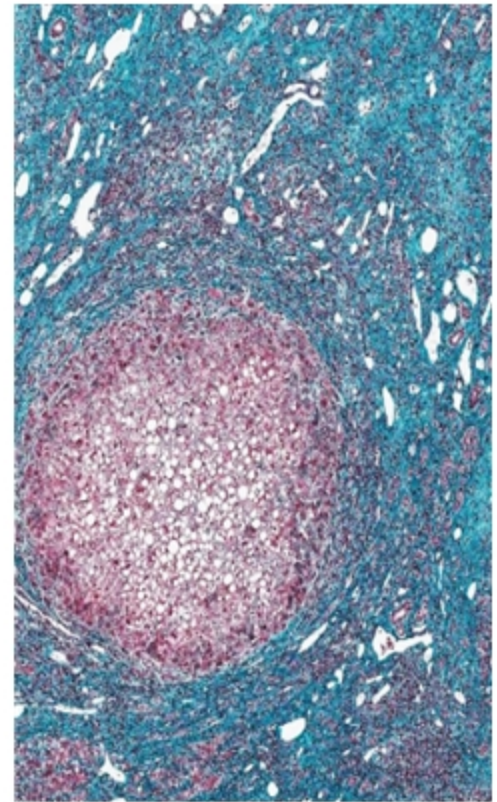
4a



4b



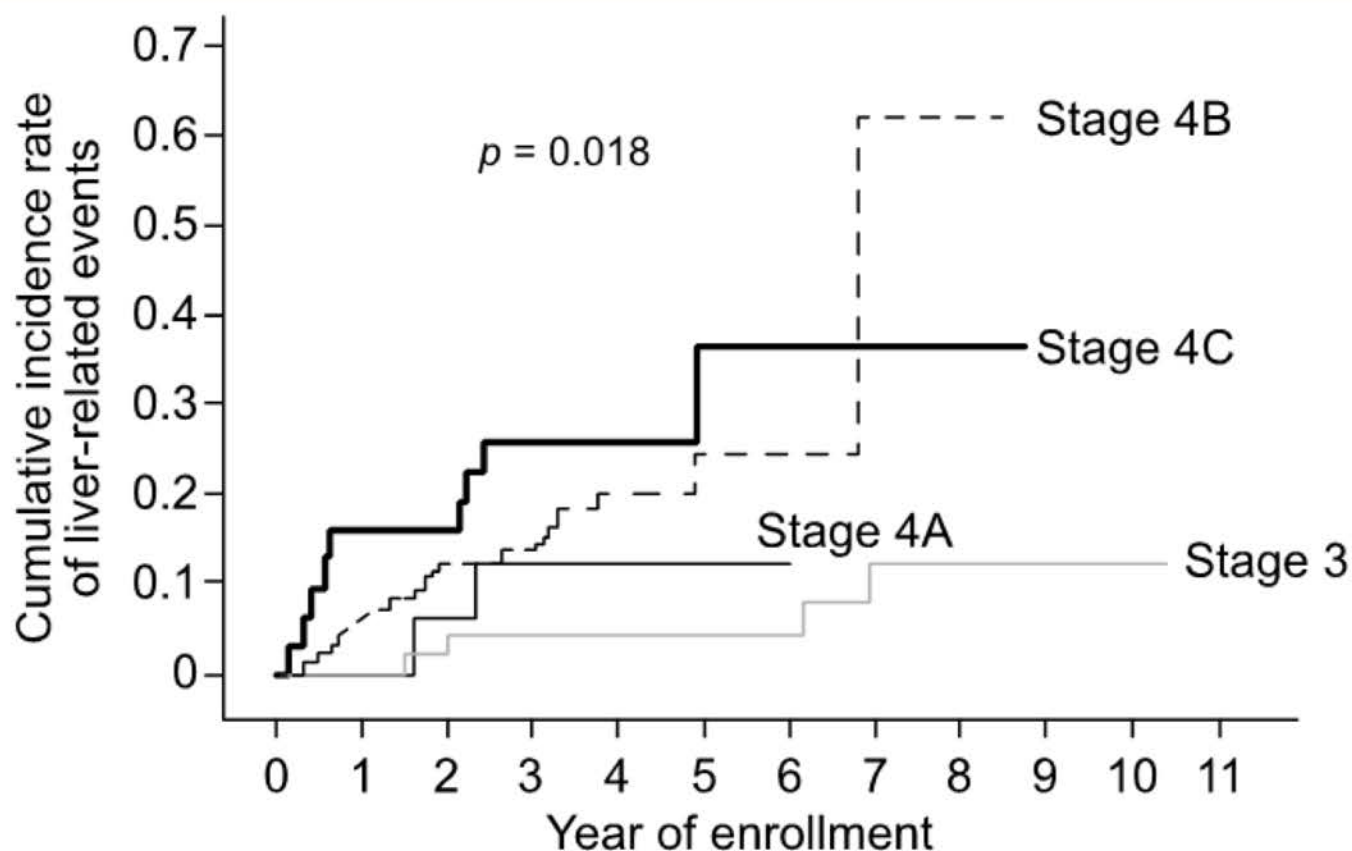
4c



*Courtesy of Pr Pierre Bedossa*

# All cirrhotoses are not alike !

## Clinical relevance



**N=175 patients with CLD median follow-up: 52.4 mo**

# All cirrhotoses are not alike !

## The Laennec scoring system

Septa thickness  / nodules size 

4a



4b



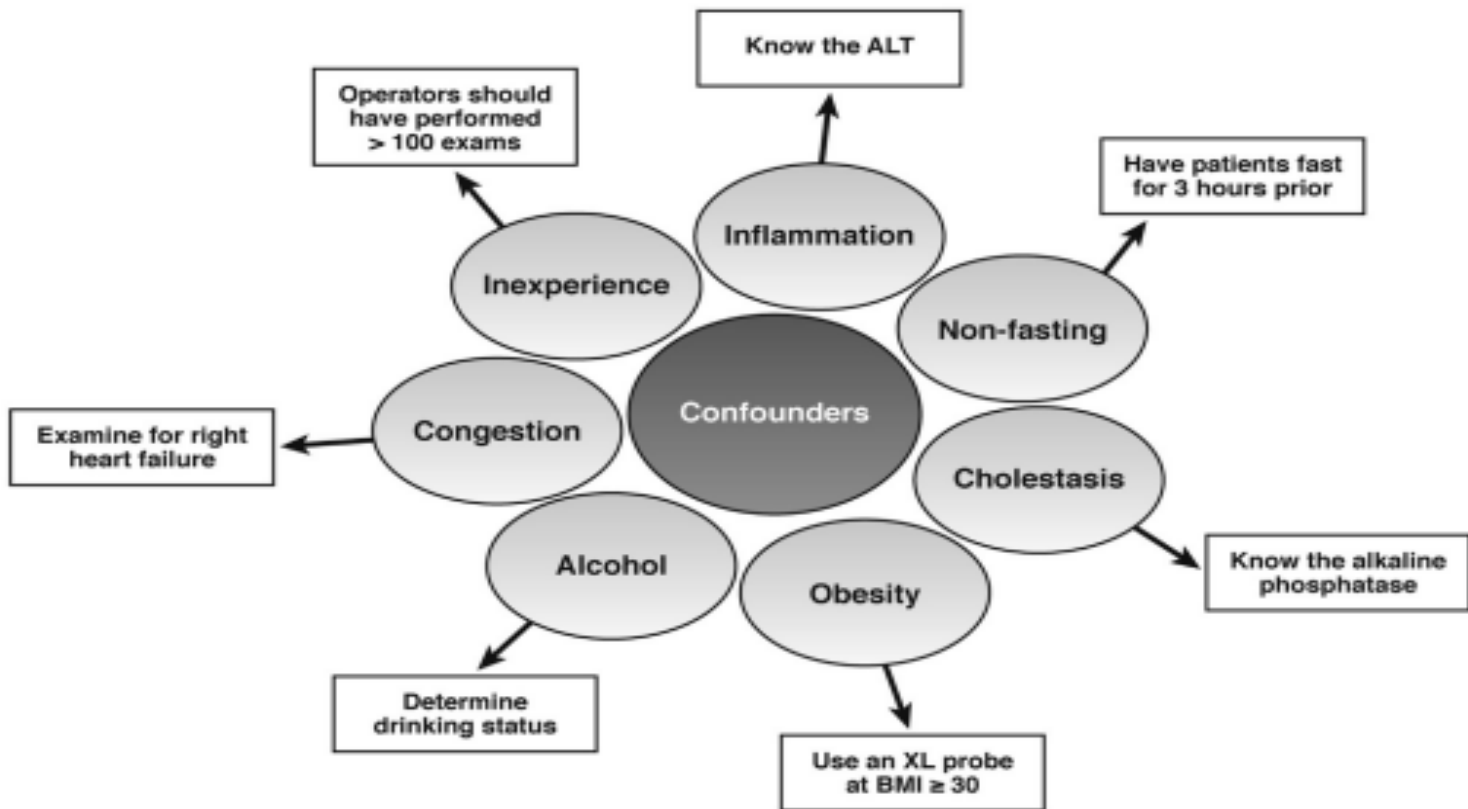
4c



ODPAD

# Významné limitace elastografické detekce jaterní fibrózy

„keep these limits in mind“

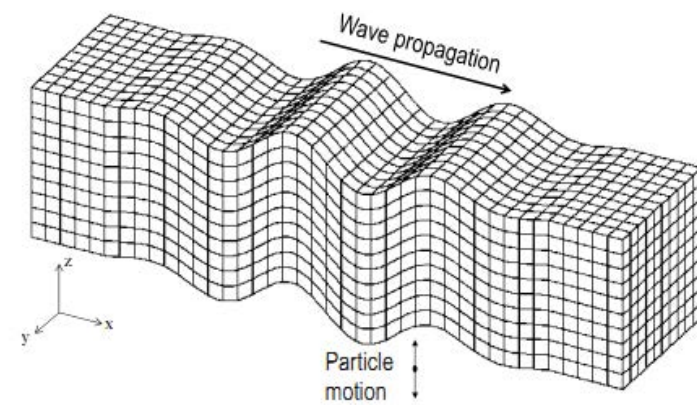
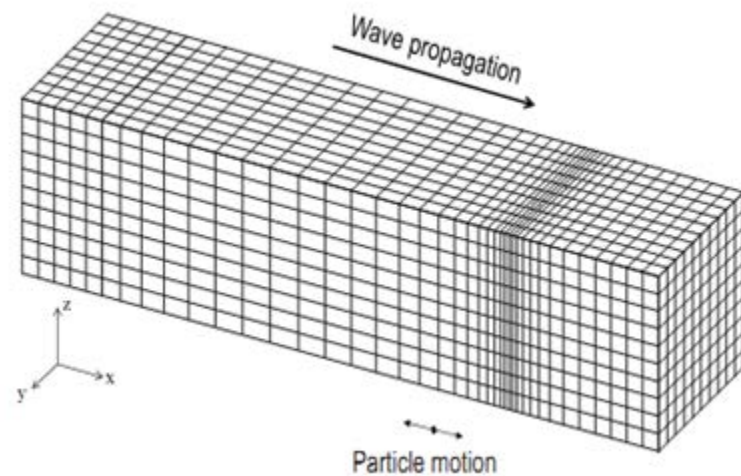
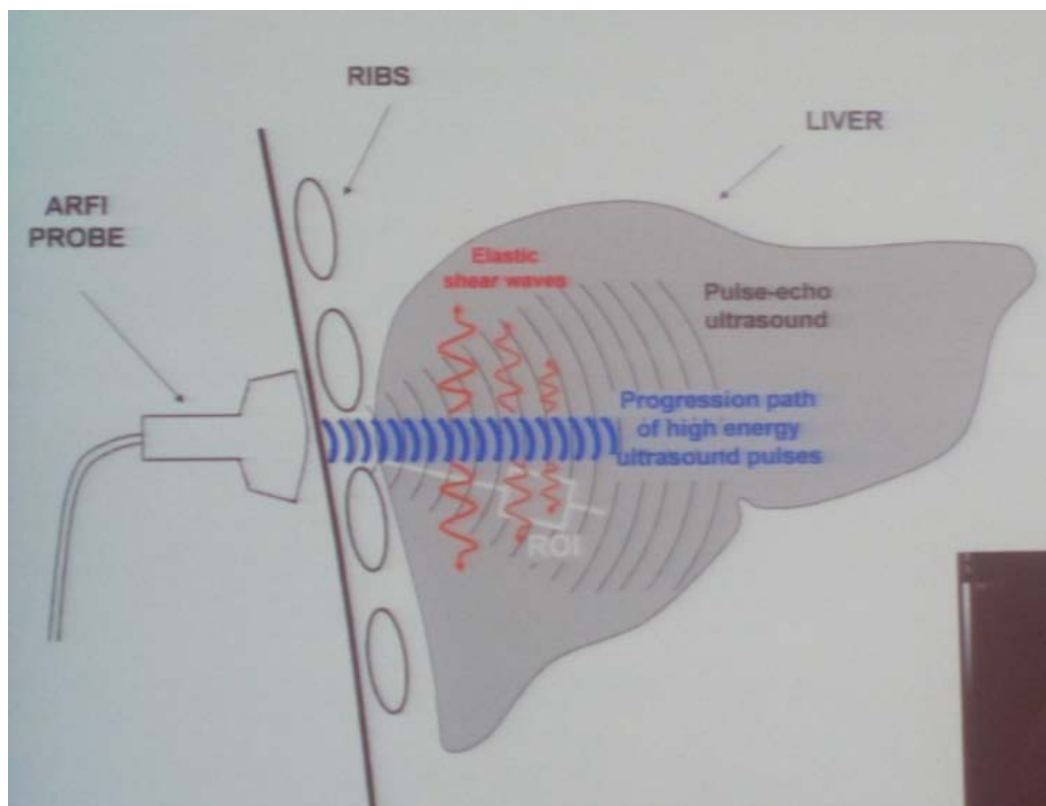


Prostá steatóza neovlivňuje hodnotu liver stiffness,  
NASH však již hodnotu ovlivňuje ( ↑ )

Tapper, CGH 2015

# Limitace sérologických metod

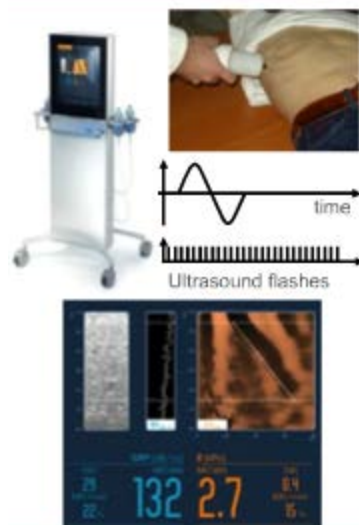
- Výhody: vysoká aplikovatelnost, dobrá reprodukovatelnost, relat. dobrá validace
- Nevýhody:
  - Nespecifické testy pro jaterní tkáň (komorbidita)
  - Nepřesné pro střední stupně fibrózy (F1-F2)
  - Nepřesné pro určení cirhózy (F4)
  - Výsledky nejsou k dispozici okamžitě
  - Ovlivnění mimojaterními procesy:
    - K.hyaluronová, bilirubin, haptoglobin, cholesterol
  - Nemožnost přesného stanovení v různých laboratořích
  - Není standardizace a metodika jednotlivých stanovení



## Shear Wave Elastography

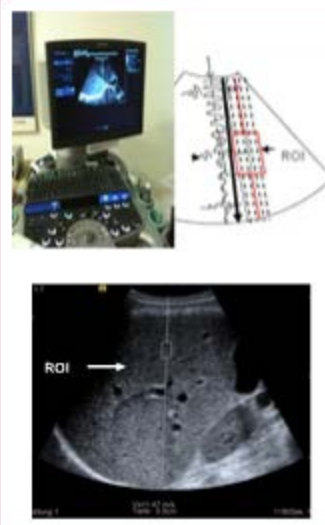
### Transient Elastography

(FibroScan®, Echosens, Paris, France)



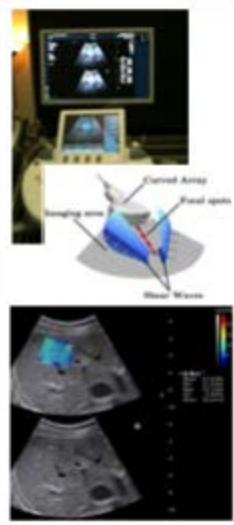
### ARFI

(Acoustic Radiation Force Impulse, Siemens ACUSON S2000/S3000)



### Supersonic Shear Imagine

(Aixplorer)



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

| Authors                       | Etiologies | Year | Patient (n) | Cut-offs AUROC |                 | Se (%)                    | Sp (%) | CC (%) |
|-------------------------------|------------|------|-------------|----------------|-----------------|---------------------------|--------|--------|
|                               |            |      |             | F $\geq$ 2 (%) | F4 (%)          | (kPa)                     |        |        |
| Castera et al <sup>66</sup>   | HCV        | 2005 | 183         | 74             | 25              | 7.1 0.83                  | 67     | 89     |
| Ziol et al <sup>67</sup>      | HCV        | 2005 | 251         | 65             | 19              | 12.5 0.95                 | 87     | 91     |
| Arena et al <sup>63</sup>     | HCV        | 2008 | 150         | 56             | 19              | 8.6 0.79                  | 56     | 91     |
| Lupsor et al <sup>68</sup>    | HCV        | 2008 | 324         | 65             | 21              | 14.6 0.87                 | 86     | 96     |
| Degos et al <sup>64</sup>     | HCV        | 2010 | 913         | 62             | 14              | 7.8 0.91                  | 83     | 82     |
| Zarski et al <sup>65</sup>    | HCV        | 2012 | 382         | 47             | 14              | 14.8 0.98                 | 94     | 92     |
| Coco et al <sup>69</sup>      | HBV (HCV)  | 2007 | 228         | 62             | 50 <sup>a</sup> | 7.4 0.86                  | 76     | 84     |
| Oliveri et al <sup>70</sup>   | HBV        | 2008 | 188         | 26             | 20 <sup>a</sup> | 11.9 0.94                 | 87     | 91     |
| Marcellin et al <sup>71</sup> | HBV        | 2009 | 173         | 50             | 8               | 5.2 0.75                  | 90     | 32     |
| Chan et al <sup>72</sup>      | HBV        | 2009 | 161         | 42             | 10              | 12.9 0.90                 | 72     | 89     |
| Degos et al <sup>64</sup>     | HBV        | 2010 | 284         | 42             | 10              | 5.2 0.82                  | 97     | 35     |
|                               |            |      |             |                |                 | 12.9 0.93                 | 77     | 90     |
|                               |            |      |             |                |                 | 8.3 0.93                  | 85     | 91     |
|                               |            |      |             |                |                 | 14.0 0.96                 | 78     | 98     |
|                               |            |      |             |                |                 | 7.5 0.97                  | 94     | 88     |
|                               |            |      |             |                |                 | 11.8 0.97                 | 86     | 96     |
|                               |            |      |             |                |                 | 7.2 0.81                  | 70     | 83     |
|                               |            |      |             |                |                 | 11.0 0.93                 | 93     | 87     |
|                               |            |      |             |                |                 | 12-13.4 <sup>b</sup> 0.93 | 98     | 75     |
|                               |            |      |             |                |                 | 5.2 0.78                  | 89     | 38     |
|                               |            |      |             |                |                 | 12.9 0.85                 | 52     | 93     |

# Transient elastography for cirrhosis

(n=1007 patients with various CLD, 165 with cirrhosis)

**correctly classified 92 %**

83%

17%

3

14.6

75

$F < 4$

96%

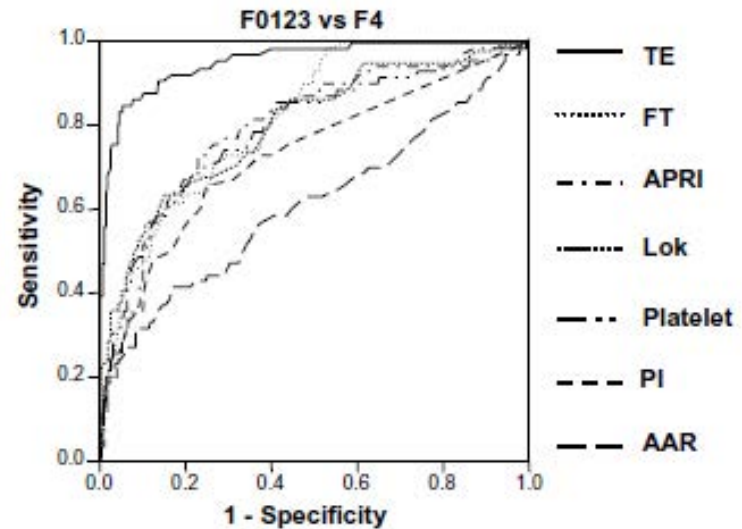
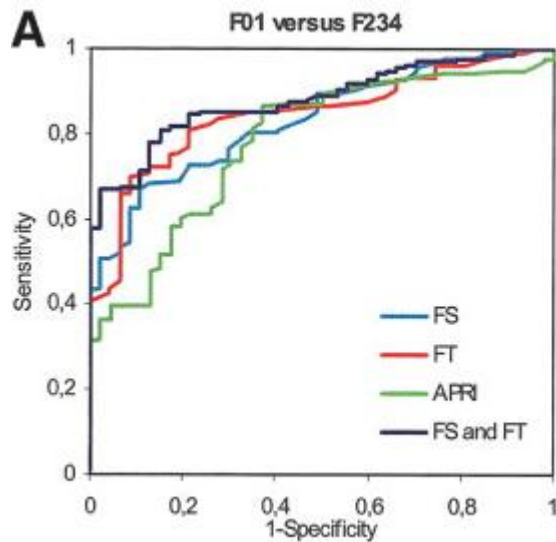
3.5 %  
misclassified

$F = 4$

74%

4.5%  
misclassified

# Význam elastografie při detekci signifikantní fibrózy a cirhózy



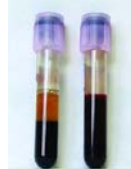
Signifikantní fibróza



=



Cirhóza



<

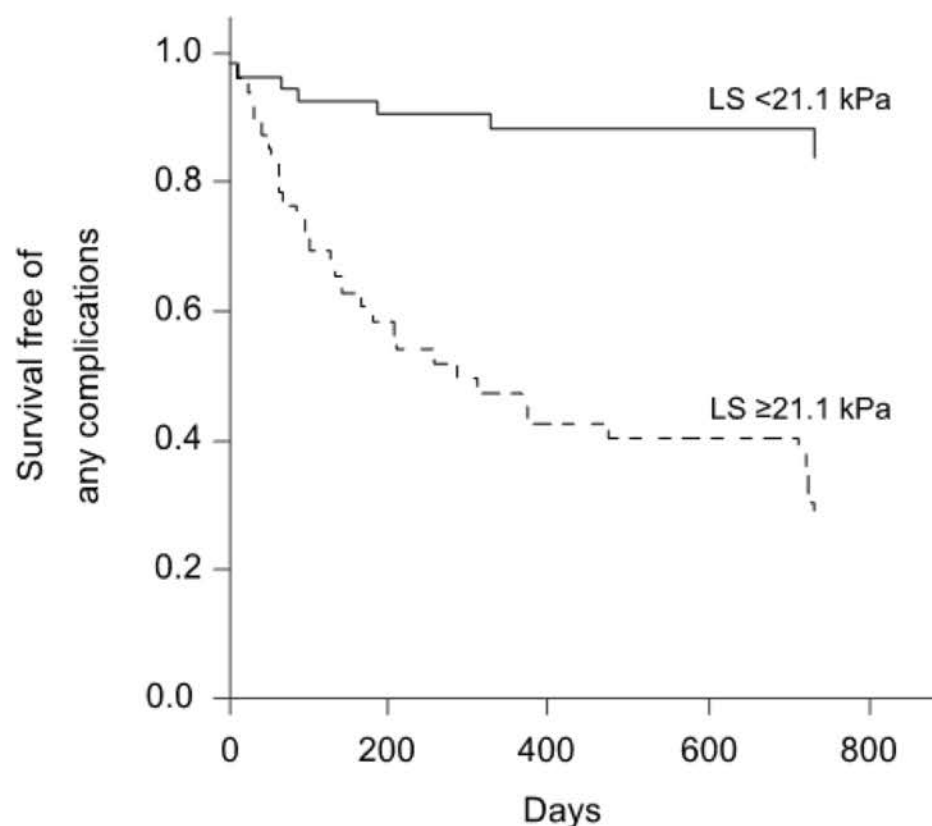


# Soft technique, hard end-points

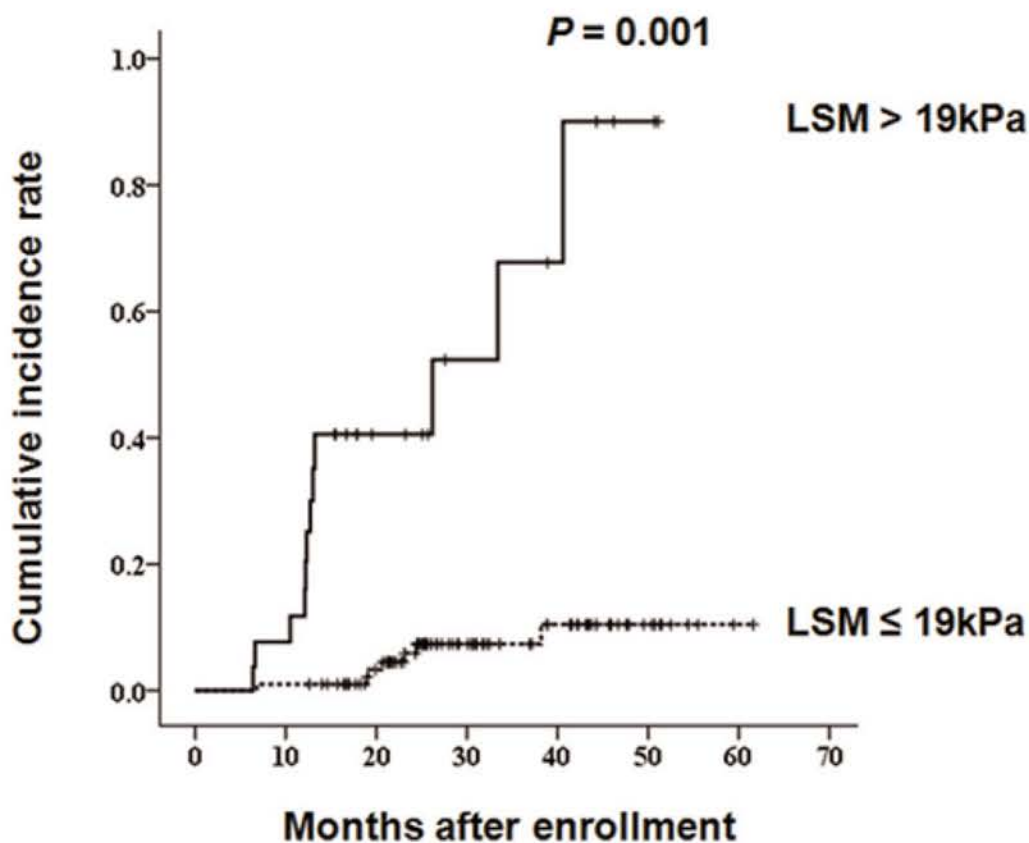
Jaume Bosch\*

Journal of Hepatology 2011 vol. 55 | 955–956

## Liver stiffness and liver-related events

**N=100 patients CLD**

# Liver stiffness and liver-related events



N=128 HBV patients F3-F4

# RTE

- Játro jsou orgánem ideálně přístupným sonografickému a elastografickému vyšetření
- prognóza pac. s jaterním onemocněním závisí na stadiu fibrózy a rychlosti její progresu
- Stadium jaterní fibrózy determinuje riziko dekompenzace jaterního onemocnění a rizika komplikací (HCC)
- JB „gold standart“, není ideální z řady důvodů a také pro dlouhodobé pravidelné sledování
- Většina USG base elastografických modalit nabízí kvantitativní zhodnocení tuhosti jater, zatímco RTE poskytuje barevně kodovanou zhodnocení relativní elasticity tkáně v B-modu....proto je nutné sekundární zhodnocení RT elastogramu k získání semikvntativní infomrmace

- RTE zobrazovací technika která přímo odhalí fyzikální vlastnosti tkáně pomocí US sondy
- Lineární sondy
- Nejdrříve B-mode imaging k vizualizaci části jaterního parenchymu
- Pak je elastograf module aktivován
- Komprese srdce (produkují strain displacement v tkáni pod vyš. sondou.. – generuje elastogram
- Operator může vybrat různá místa, různou colour map

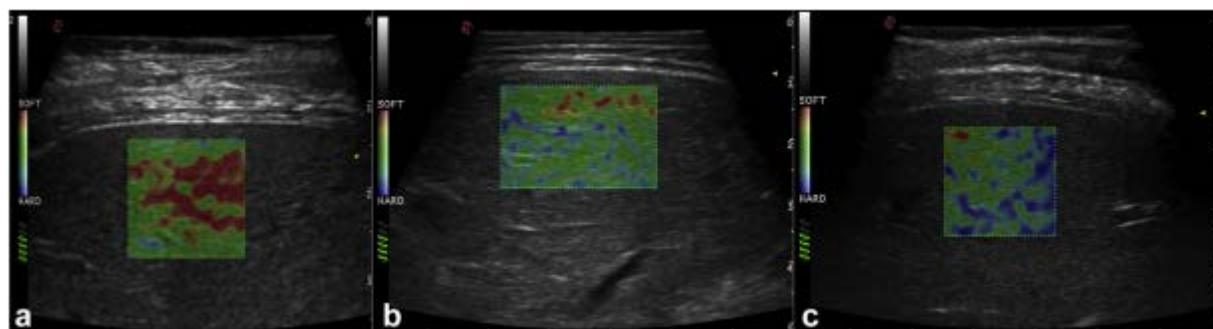
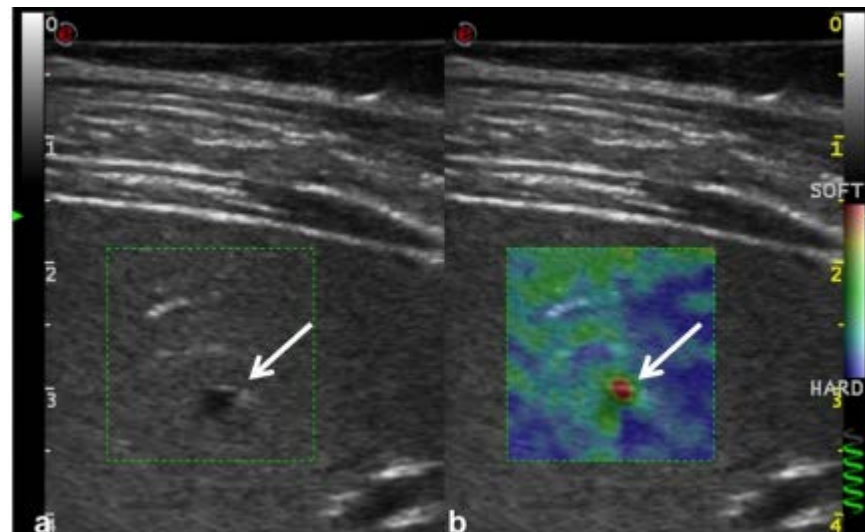
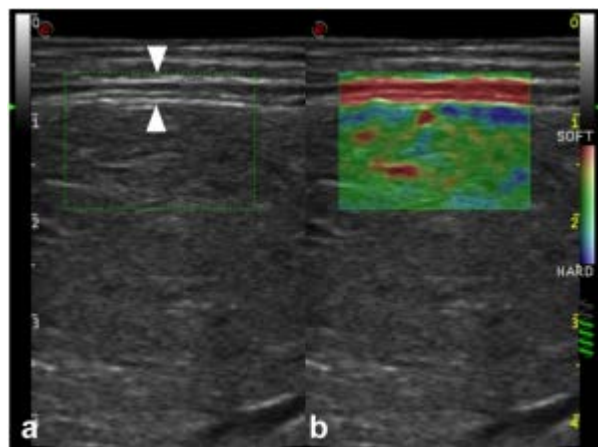
- nové sondy využívají automatického displacementu jaterního parenchmu způsobeného úderem srdce a ne manuální komprese...důležitá výhoda, palp. Mechan komprese obtížně standardizované...(velký zdroj inter a intraobserver variability)
- Ve vybrané ROI by neměly být velké cévy nad 3mm...způsobuje řadu artefaktů
- Srovnání RTE a TE...limitace obezity, úzké mezery, ascites

# Klinický postup měření RT-E

- Standartní B-mode USG vyšetření
- Pravá ruka za hlavu
- Sonda zaměřená směrem k srdci (strain image je vytvořen tlakem srdečních cyklů)
- Elastografický mód
- Pacient zadrží dech ve středním inspiriu na 4-5 sekund
- ROI umístit do 1-2cm pod jaterní pouzdro
- Do ROI nezahrnout velké cévy
- Registrovat cca 5-10 obrazů (frames), měření v maximálně negativní výchylce křivky
- Měření 5 – 10x k získání median value
- Klíčové u difuzního jaterní procesu je: strain histogram a liver fibrosis index
- Měřené hodnoty: mean strain (MEAN), % of blue area (AREA), complexity of blue area (COMP), tvar histogramu (odráží distribuci bodů)
- Liver fibrosis index

# Klíčové hodnocené parametry

- Histogram
  - Určuje distribuci jdn. pixelů, color-coded histogram, každý pixel specifickou numerickou hodnotu (0 – 256)
  - Vypočítá tissue mean elasticity (TME), vyjádřená v arbitrary units. Nižší hodnoty – zvýšená tuhost jaterního parenchymu
  - Jednoduchá metoda, ale semi-quantitativní
- Elastic ratio
  - Poměr strain distribuce dvou srovnávaných ROI
  - Zavedeno ke zlepšení hodnocení elastogramu, méně subjektivní
  - Semikvantitativní informace
  - Srovnávací ROI („interní“ kontrola) jsou malé intrahepatální cévy/žíly
- Liver fibrosis index
  - Vývoj TME výpočtů
  - Japonský a Německý index
  - Počítá mean value elasticity a standardní deviaci pixelů s dalšími parametry odvozenými od elastogramu (aktuálně Tatsumi: 9 odlišných parametrů)
  - Aktuálně automaticky provedeno by Hitachi module



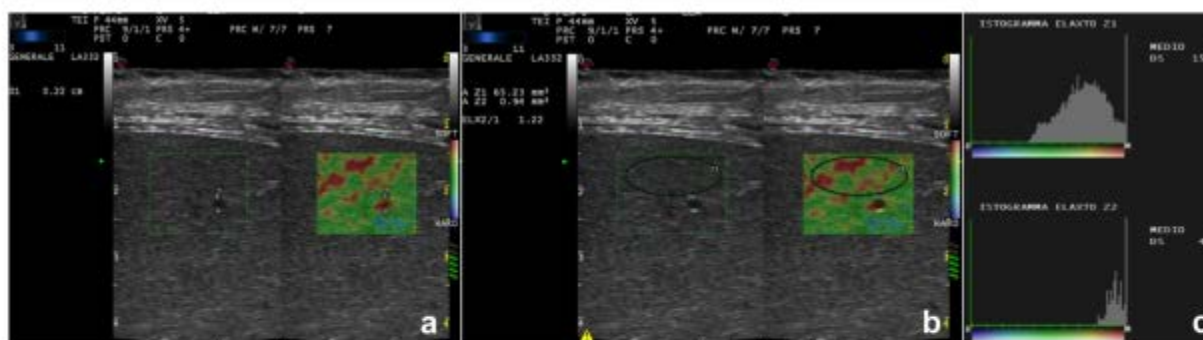


Fig. 5. Calculation of the elastic ratio of a 35-y-old healthy volunteer using a small intrahepatic vein as the internal control. (a) The first real-time elastography (RTE) image (a) reveals a small hepatic vein (2 mm) within the color-coded elastogram, which is depicted as a homogeneously soft structure. (b) In the second RTE image, a large elliptical region of interest of  $65 \text{ mm}^2$  ( $Z_1$ ) was positioned in the liver parenchyma, excluding the hepatic vein, and a smaller elliptical region of interest of  $0.9 \text{ mm}^2$  ( $Z_2$ ) was positioned inside the lumen of the venous vessel, which was considered the internal control. (c) The elastography software generated the histogram of pixel distribution inside the selected regions of interest, providing two numerical values (74 for  $Z_1$  and 93 for  $Z_2$ , expressed in arbitrary units) for calculating the elastic ratio  $Z_2/Z_1$ . In this case, the elastic ratio was 1.26, a normal value according to the cutoff values previously reported by Koizumi et al. (2011). Images obtained as described for Figure 1.

- Způsoby interpretace elastogramu

- Kvalitativní zhodnoce color-coded map okamžitá metoda analzy elastogramu
- Elastogram ukazuje relativní tuhost tkání v B-modu US obrazu
- Semikvantitativní hodnocení:
- Histogram pixel distribution...hodnoceno okamžitě či následně, každý pixel má spec. Numerickou hodnotu 0-256 reprezentující elasticitu (0-modrý – hard)
- Pro kvantifikaci jsou všechny pixel data v obrazu transformováno do histogramu
- Kalkulováno tissue mean elasticity...mean different pixel values
- Nižší TME indikují zvýšenou tkáň elasticitu
- ELASTIC RATIO: poměr strai distribuce dvou selektovaných ROI...zavedeno ke zlepšení elastogramu analýzy a interpretace, making its less subjective...ale stále semikvantitativní hodnocení
- Velký elipitický či obdélníkový ROI je umístěn do jat. Parenchmu a a menší-..několik mm<sup>2</sup> je umístěn do homogenní měkké anatomické struktury...jako tzv interní kontrola (velká céva, bile duct nebo focal lesion)
- Možný různý výběr interních kontrol, lze i srovnávat dva větší okrsky atd.....
- Mean elastic ratio je obtained from 10 valid elastograms
- FIBROSIS index: další evoluce metody...možný u Hitachi RTE module. German elastic index.
- Elastic ratio k určení METAVIR score..0,89...0,94...0,95..AUC 0,95
- ER je lepší než sérové markery a další neinvazivní skóre

- RTE relativně nová metoda pro měření elasticity tkáně
- Používá B-mode US přístroj, elastograf. Modu inkorporován v konvenčním US scanneru
- Kalkuluje relativní tuhost tkáně a ukazuje to jako real-time color image
- US sonda měří displacement tkáně
- US scanner, linear probe, color –coded elastography image v B modu v real timu
- Ukazuje relativní tissue stiffness...kvantitativní měření je nutné...náývá se elastic ratio
- Je pomr distribuce strain ve dvou selektovaných regionech ROI
- Hepatic vein nebo portal vein interní kontrola
- Ratio v IH venozní small vessel je děleno hodnotou jaterního parenchymu a generuje elastic ratio. ROI v játrech malá hepatická žíla (nic se nemění) vel. 0,3x0,5cm a ROI v játrech minim. 2x1cm, 1cm pod povrchem...

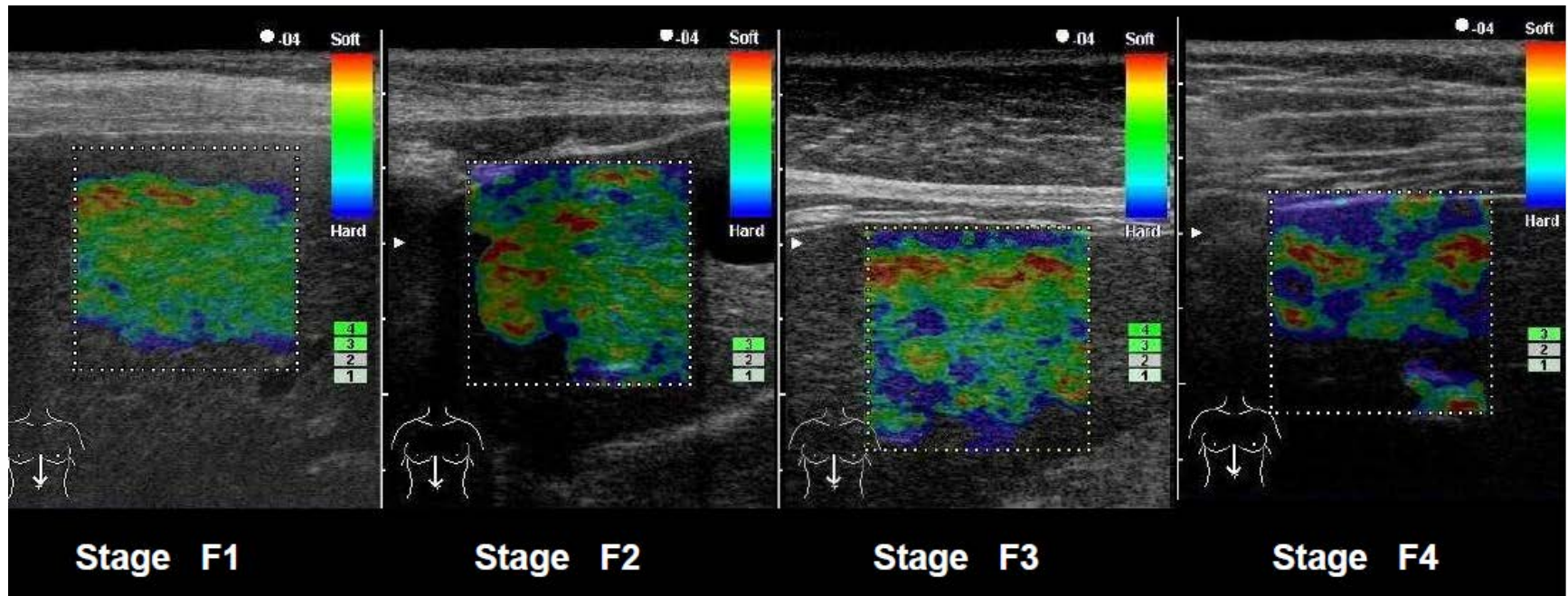
# HI-RTE Toshiba

- Kombinace HI-RTE s konveční US sondou zvyšuje dg. přesnost detekce Ca
- Přesná a reprodukovatelná
- Kvantifikační možnosti: Strain Ratio a Strain Histogram (diffuse liver disease), FDA schváleno
- HI-RTE dostupná na Hitachi HI Visions s nejméně 30 rzn. Sondami
- Aplikovatelnost a využitelnost:
  - Prsa
  - Štítná žláza
  - Kůže
  - Varlata
  - Prostata
  - Cervix
  - Pankreas
  - Játra
  - Lymfatické uzliny
  - Biopsy targeting !!

## Játra:

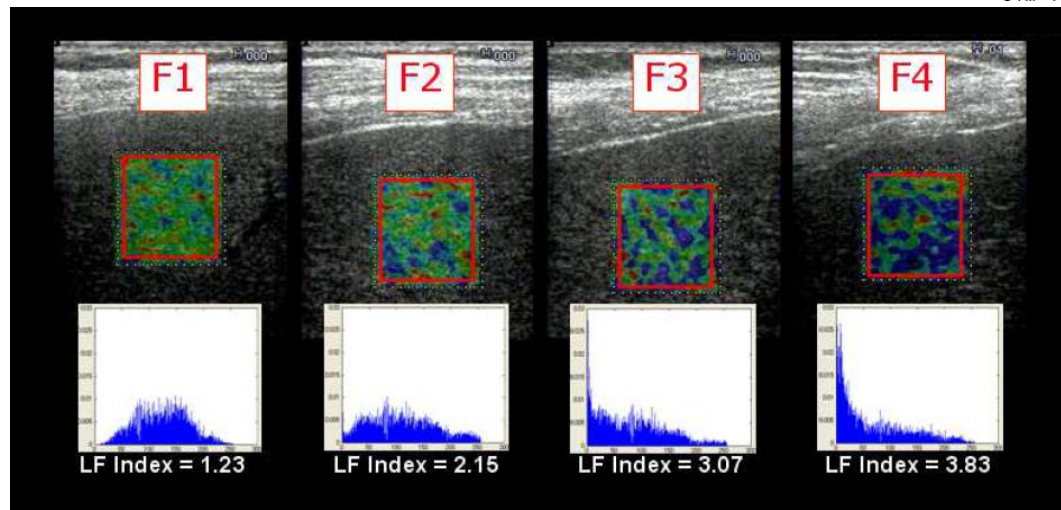
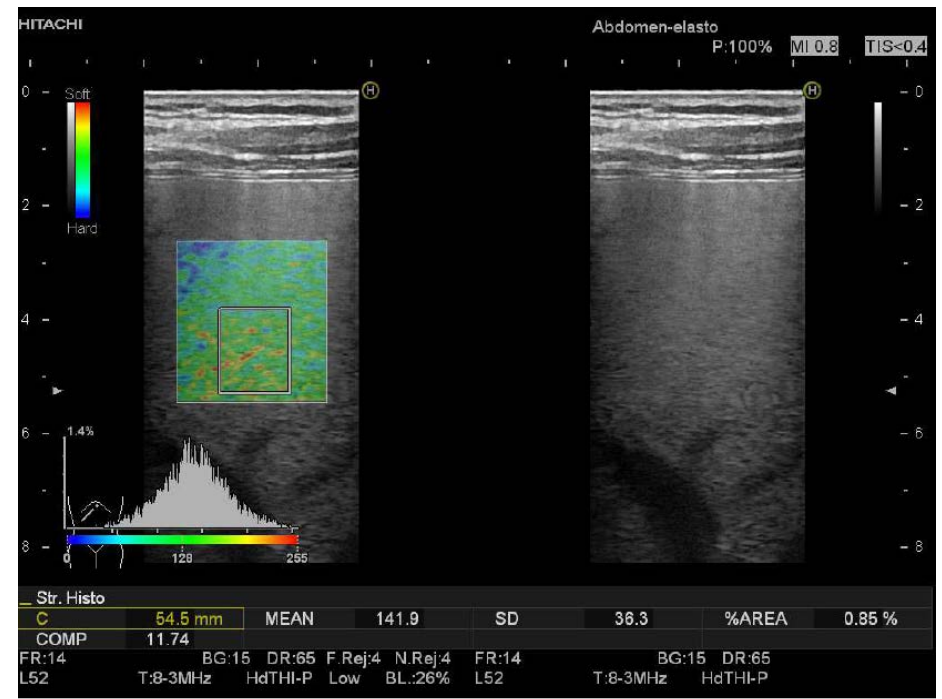
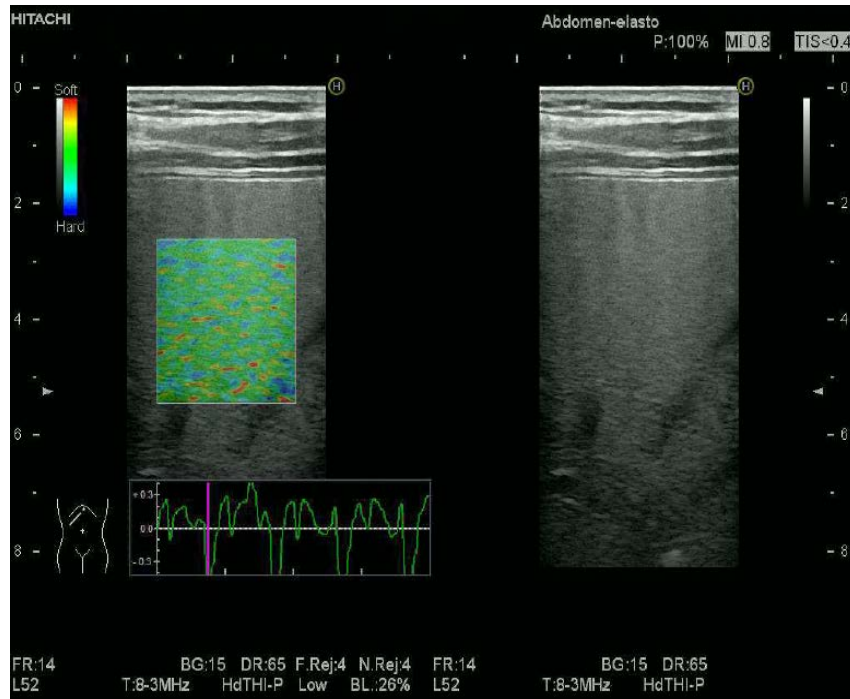
- Difuzní jaterní onemocnění:
  - Zhodnocení stupně fibrózy
  - Zhodnocení potřeby jaterní bio
- Fokální jaterní léze
  - Pomoc při diferenciaci mezi B a M lézí (HCC, meta, FNH, hemangiom, adenom)

# RTE v hodnocení difúzní jaterní léze



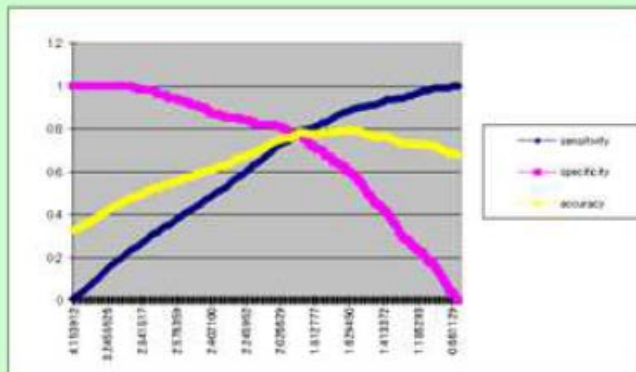
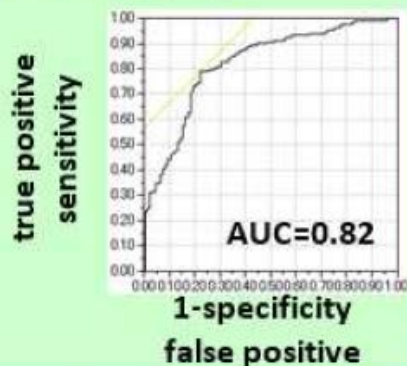
Optické subjektivní hodnocení...velmi nepřesné

# Strain histogram kvantifikace



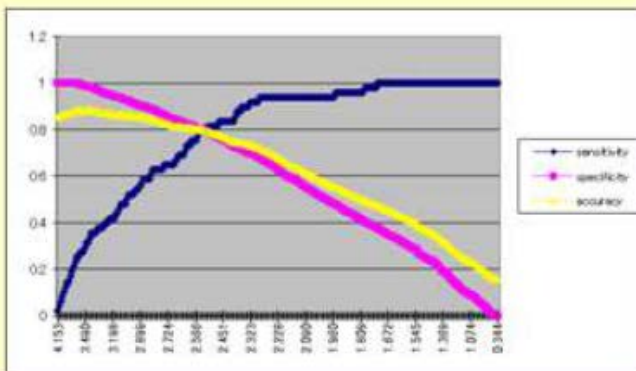
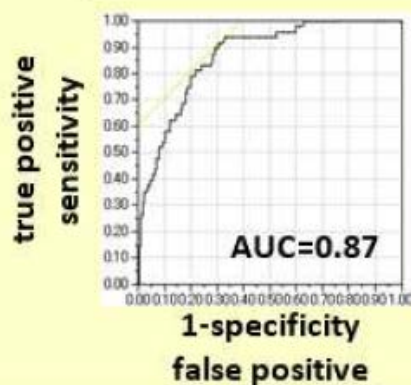
# Přesnost Liver fibrosis (LF) index

## F0-1/F2-4



|             |       |
|-------------|-------|
| Cut off     | 1.92  |
| Sensitivity | 78.6% |
| Specificity | 78.0% |
| Accuracy    | 78.4% |
| PPV         | 88.2% |
| NPV         | 63.4% |

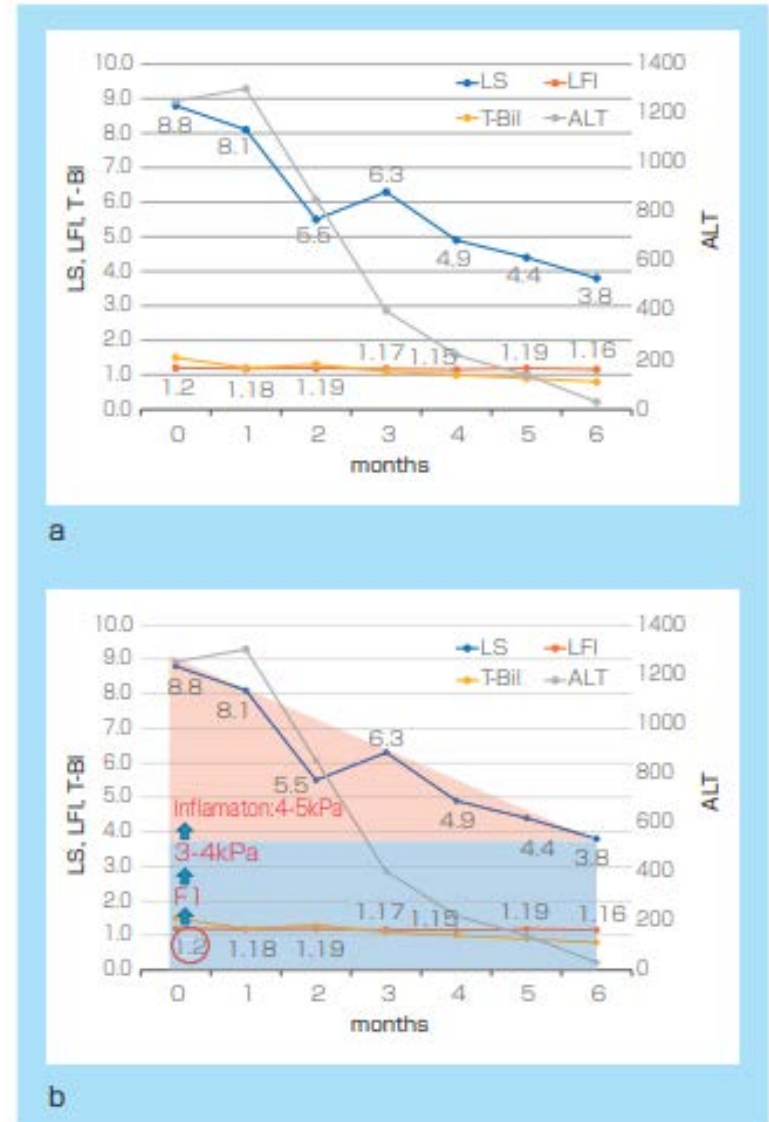
## F0-3/F4



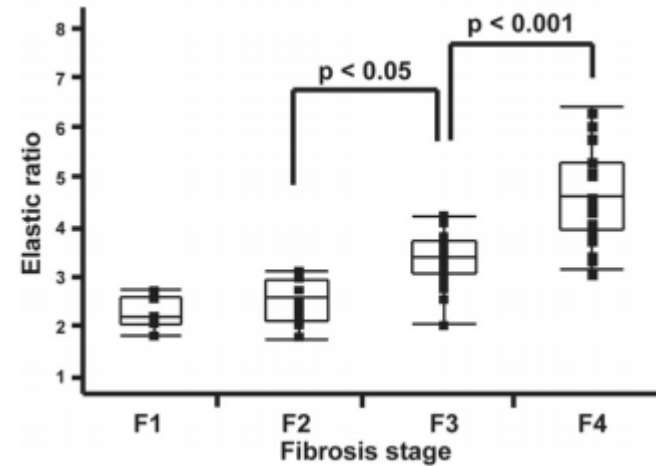
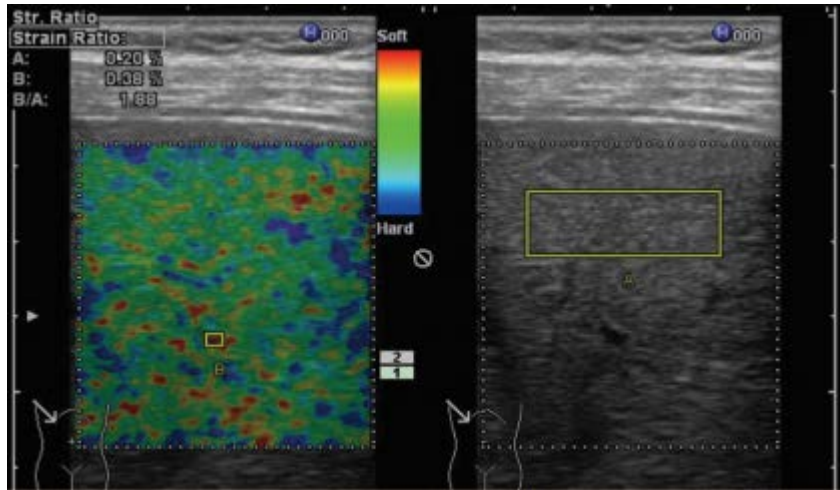
|             |       |
|-------------|-------|
| Cut off     | 2.56  |
| Sensitivity | 79.2% |
| Specificity | 80.5% |
| Accuracy    | 80.3% |
| PPV         | 42.7% |
| NPV         | 95.5% |

# Liver fibrosis Index

- Automaticky kalkulován
- AUROC pro F4: 0,800
- AUROC pro F3 a více: 0,865
- AUROC pro F2 a více: 0,846
- RTE zohledňuje pouze progresi jaterní fibrózy a měření není ovlivněno potenc. ovliv. faktory:
  - Inflamace
  - Kongesce
  - cholestáza

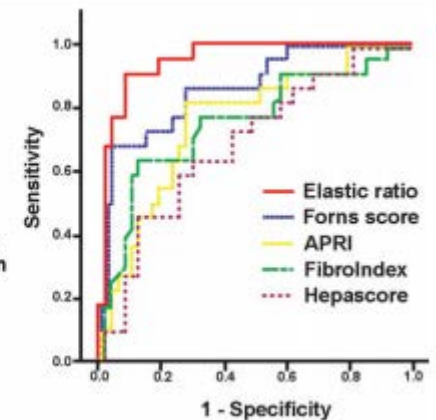
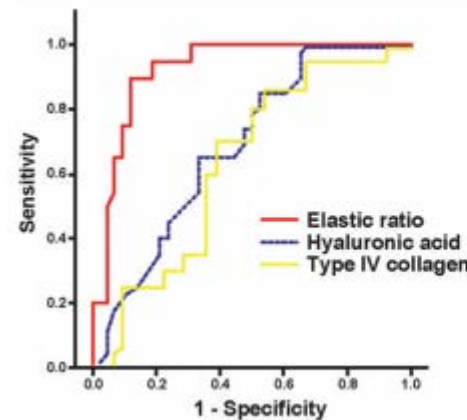


# Využití RTE-Toshiba pro dg. fibrózy u HCV

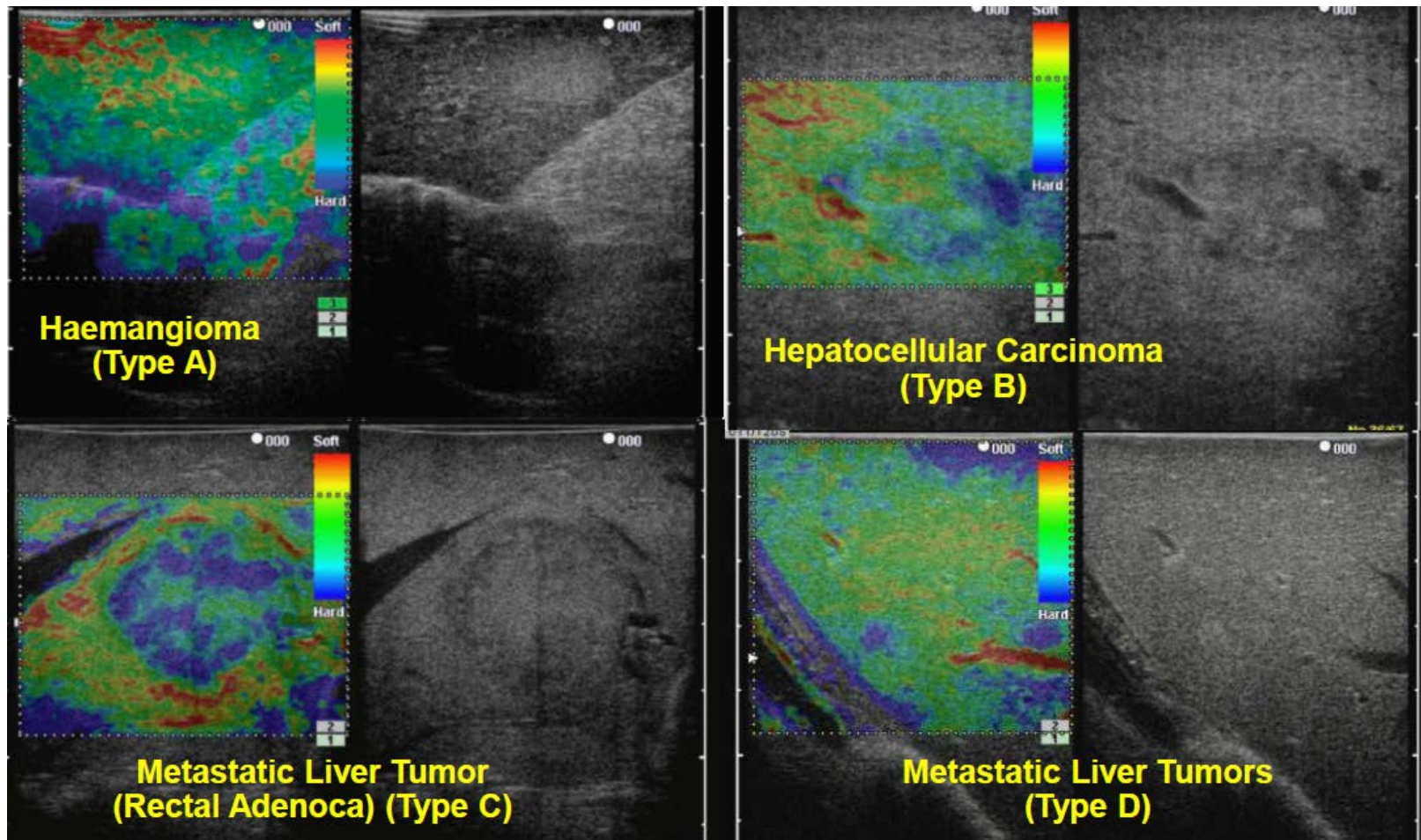


**Elastic Ratio for Determination of METAVIR F Stage**

| Parameter                     | F $\geq$ 2 (F1 vs F2-F4) | F $\geq$ 3 (F1-F2 vs F3-F4) | F = 4 (F1-F3 vs F4) |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------|
| AUC                           | 0.89                     | 0.94                        | 0.95                |
| Optimal cutoff                | 2.73                     | 3.25                        | 3.93                |
| Sensitivity (%)               | 82.8                     | 85.4                        | 90.9                |
| Specificity (%)               | 90.9                     | 96.4                        | 91.5                |
| Positive predictive value (%) | 98.0                     | 97.2                        | 83.3                |
| Negative predictive value (%) | 50.0                     | 81.8                        | 95.6                |

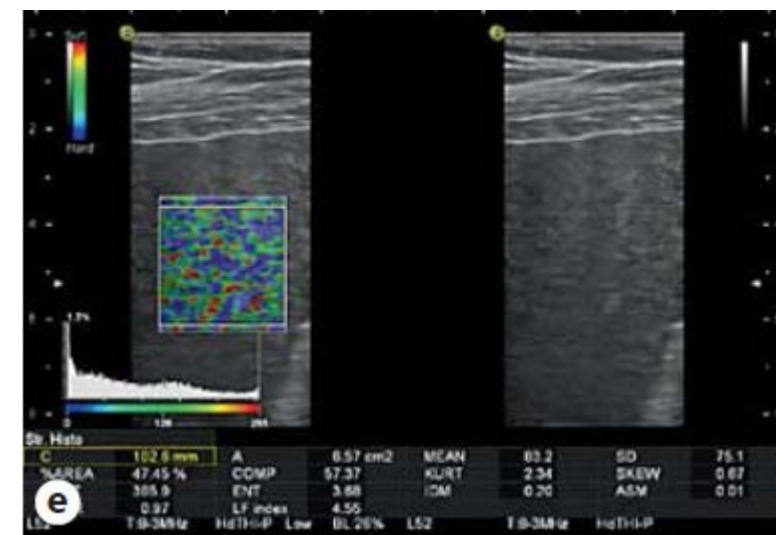
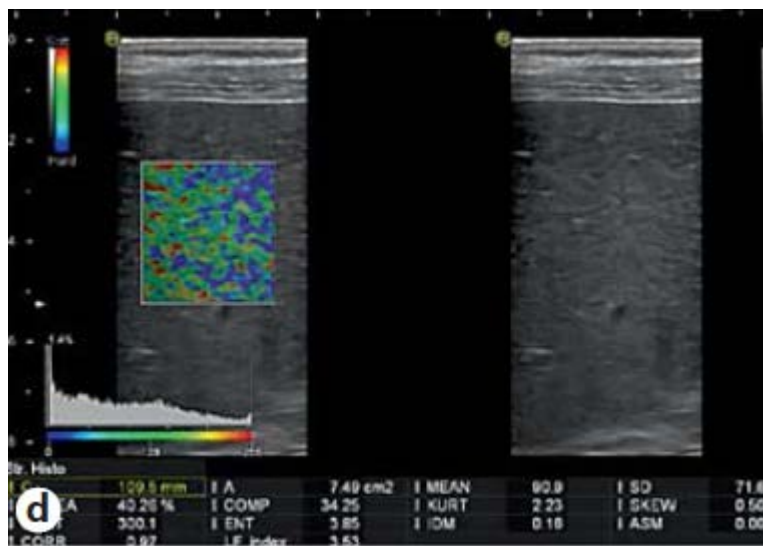
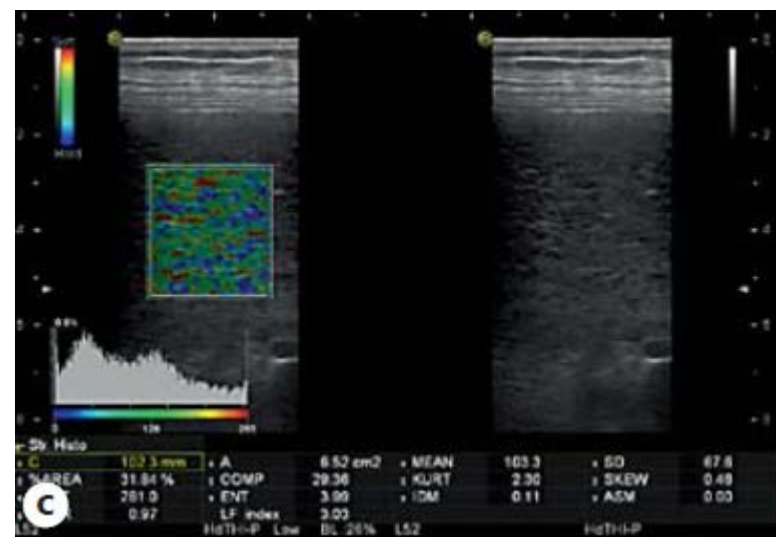
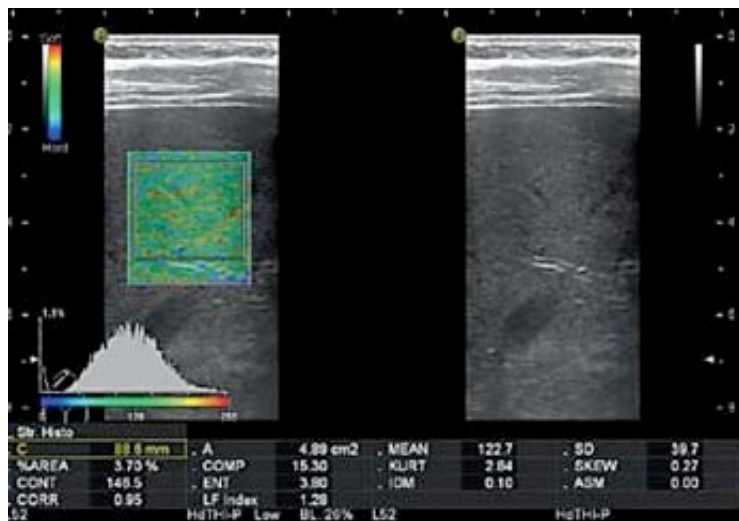


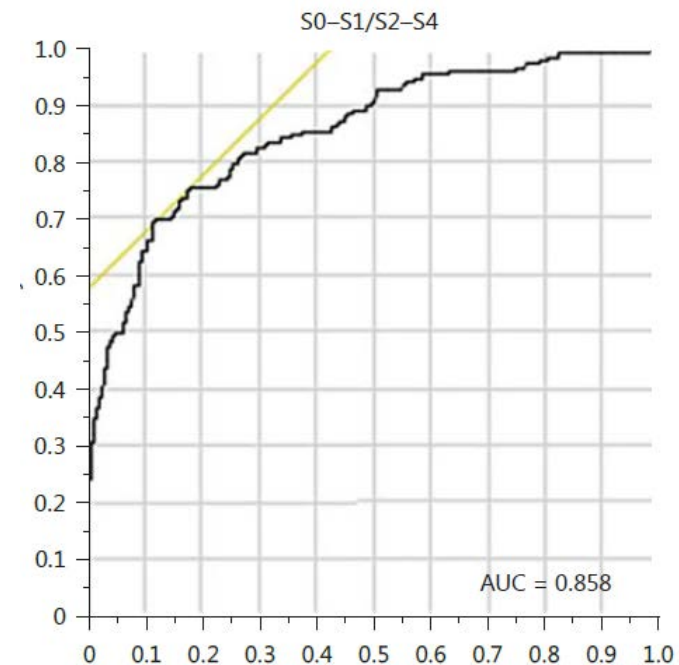
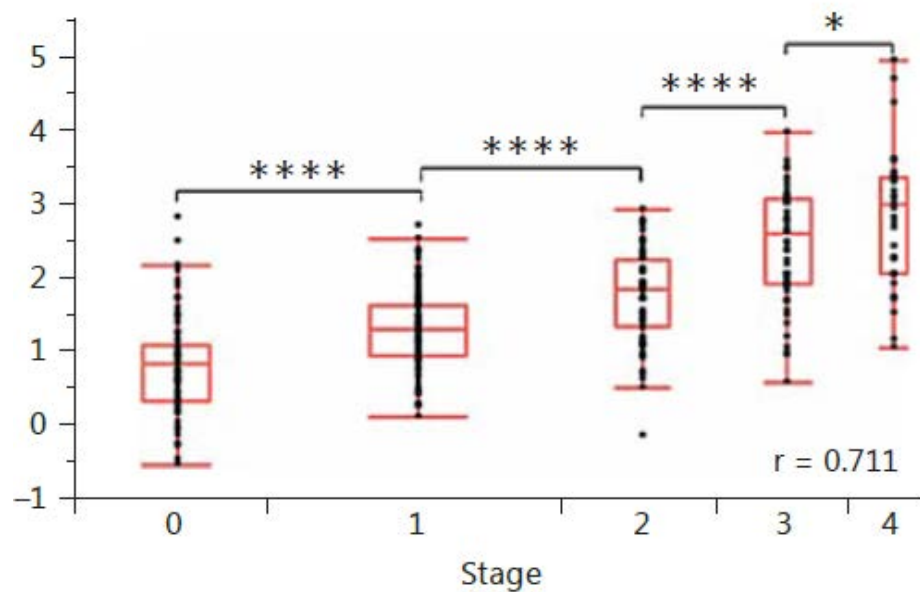
# Hodnocení fokálních jaterních lézí



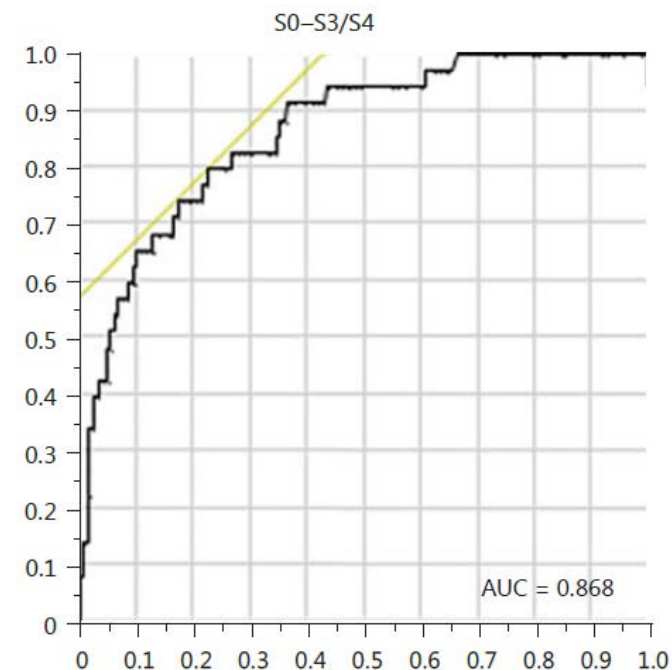
# Přesnost RTE při detekci fibrozy u pacientů s HBV

- RTE patří mezi strain elastography
- Měří relativní tuhost dvou odlišných ROI a komprese tkáně je dána údery srdce a srdečním cyklem
- RTE zobrazuje tuhost překrytím B-modu USG vyšetření barevnou mapou a indikuje relativně měkkost či naopak tuhost oblasti
- Méně ovlivněno BMI či ascitem
- Studie prokázaly, že RTE je užitečná a efektivní v dg. jaterní fibrózy
- Důležitá je analýza obrazu k vyloučení subjektivního hodnocení
- Je použito 9 rysů/parametrů obrazu k vypočítání a kvantifikaci barevného obrazu a výpočet je udáván jako LFI, opakovaně korelováno s histologickým nálezem
- Studie upozorňují na rozdílné výsledky jaterní tuhosti u pac. s HCV a HBC

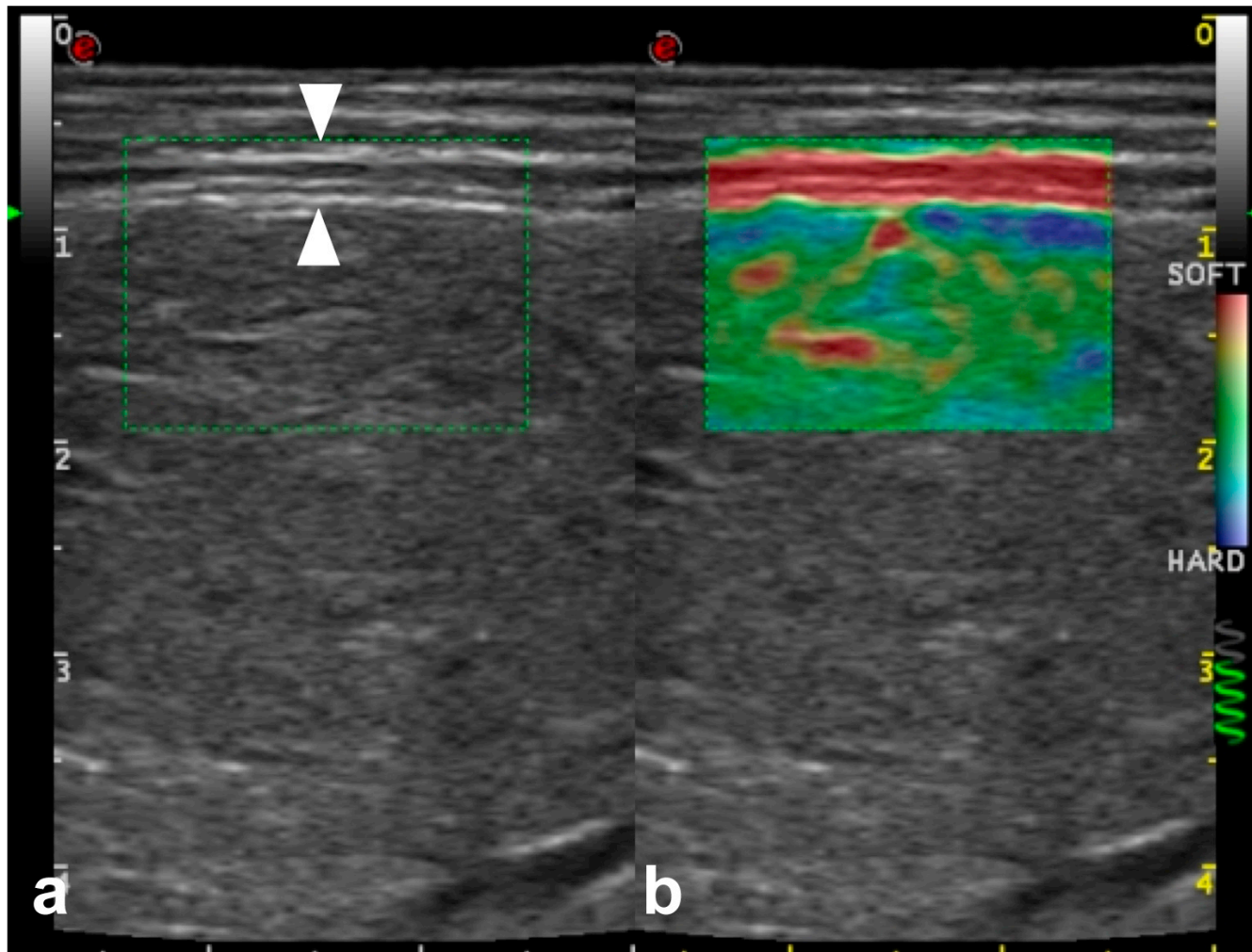


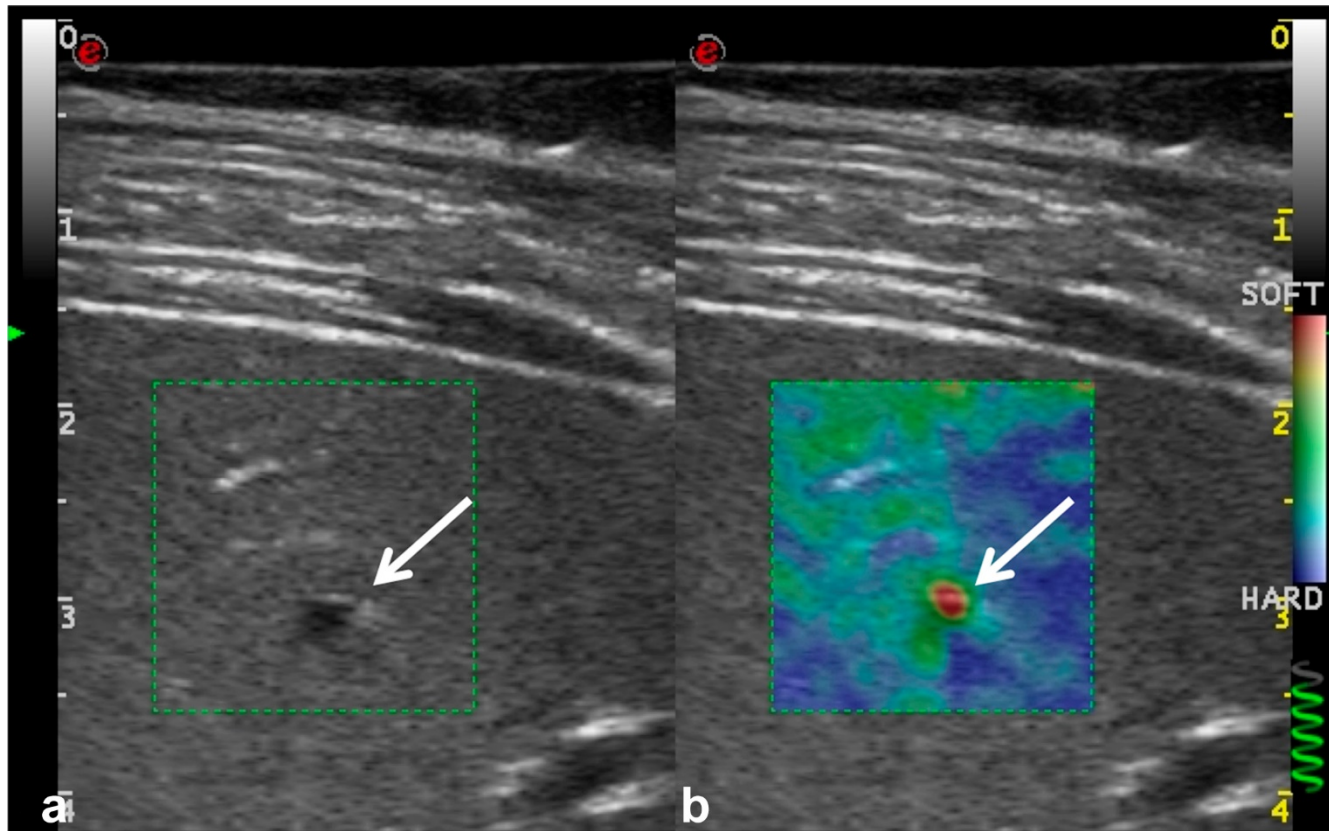


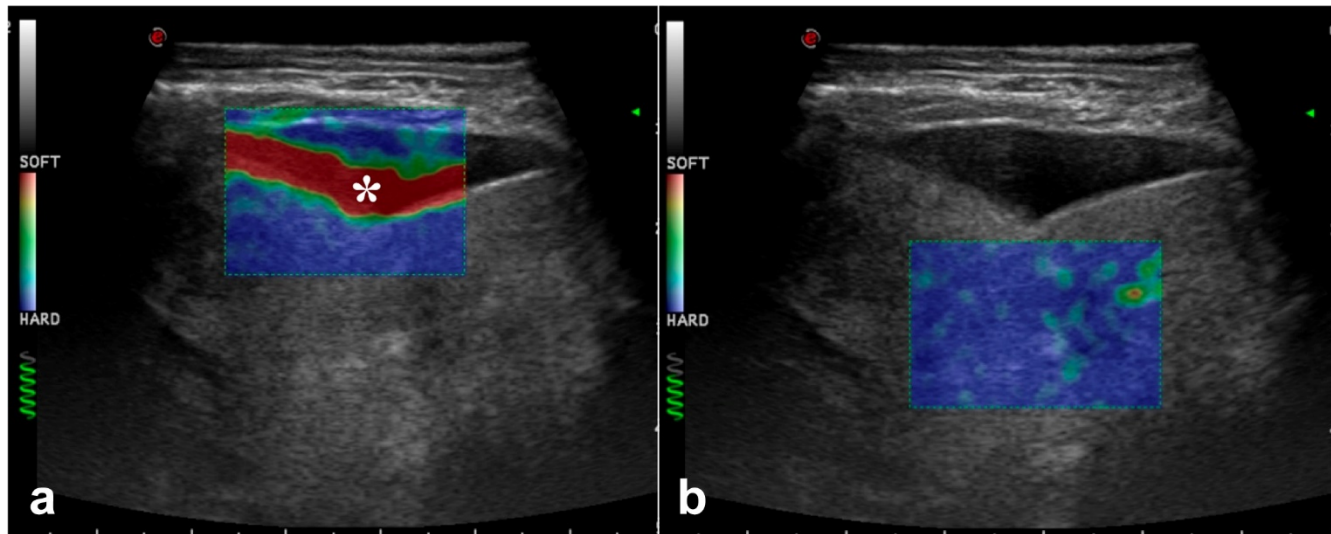
- RTE užitečná pro určení stupně jaterní fibrózy
- RTE není ovlivněná inflamací v rámci fluktuace jaterních testů při aktivaci onemocnění
- LFI je automaticky kalkulován přístrojem a těsně koreluje se stupněm fibrózy a umožňuje diskriminaci jdn. stupňů fibrózy

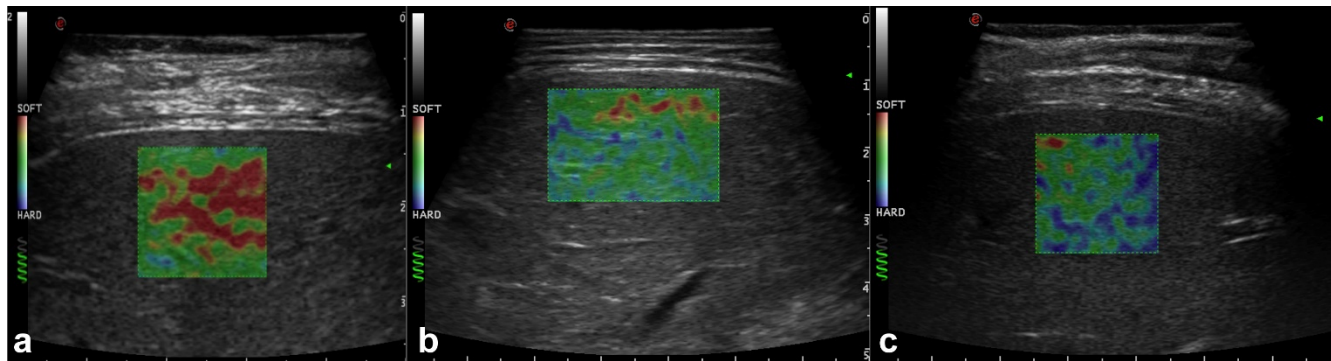


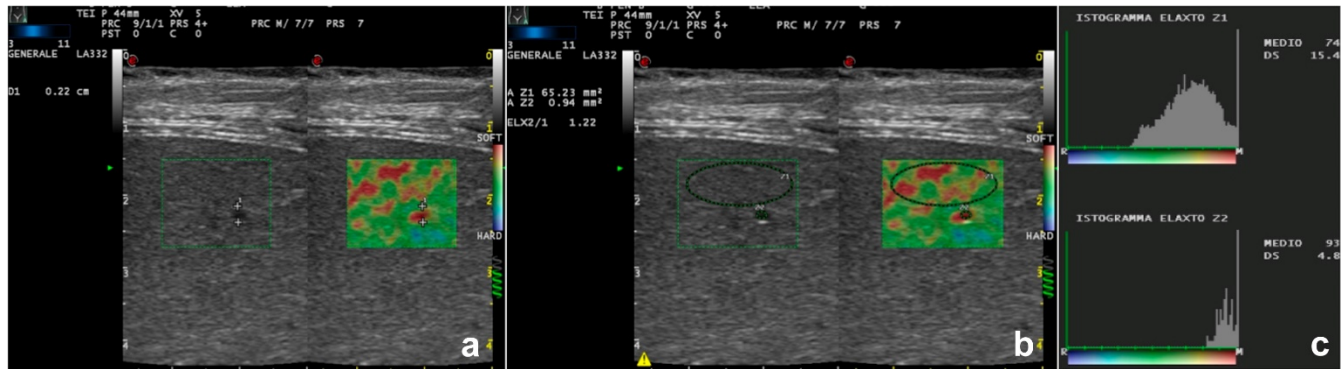












# EUS-RT-Elastografie

Elastografické vyšetření během konvenčního EUS vyšetření (pouze SE)

- Pankreas
  - Akutní pankreatitida
  - Malé duktální karcinomy
  - Karcinomy
  - NET
  - AI pankreatitida
- Lymfatické uzliny
  - Vysoká senzitivita i specificita pro charakterizaci lymf. uzliny, architektura LU
- Subepiteliální léze
  - GIST, lipom,
- Navigace FNAB
  - Add-on adjunctive tool

# Základní klasifikační systém

| Score | Color pattern                                               | Stiffness          | Histology                          |
|-------|-------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| 1     | Green                                                       | Homogeneous soft   | Normal pancreatic tissue           |
| 2     | Green, yellow and red                                       | Soft heterogeneity | Fibrosis                           |
| 3     | Mostly blue with minimal heterogeneity                      | Hard               | Early pancreatic adenocarcinoma    |
| 4     | Central green hypoechoic region and blue tissue outer layer | Hard               | Neuroendocrine tumor, metastasis   |
| 5     | Blue lesions with heterogeneity due to necrosis             | Hard               | Advanced pancreatic adenocarcinoma |

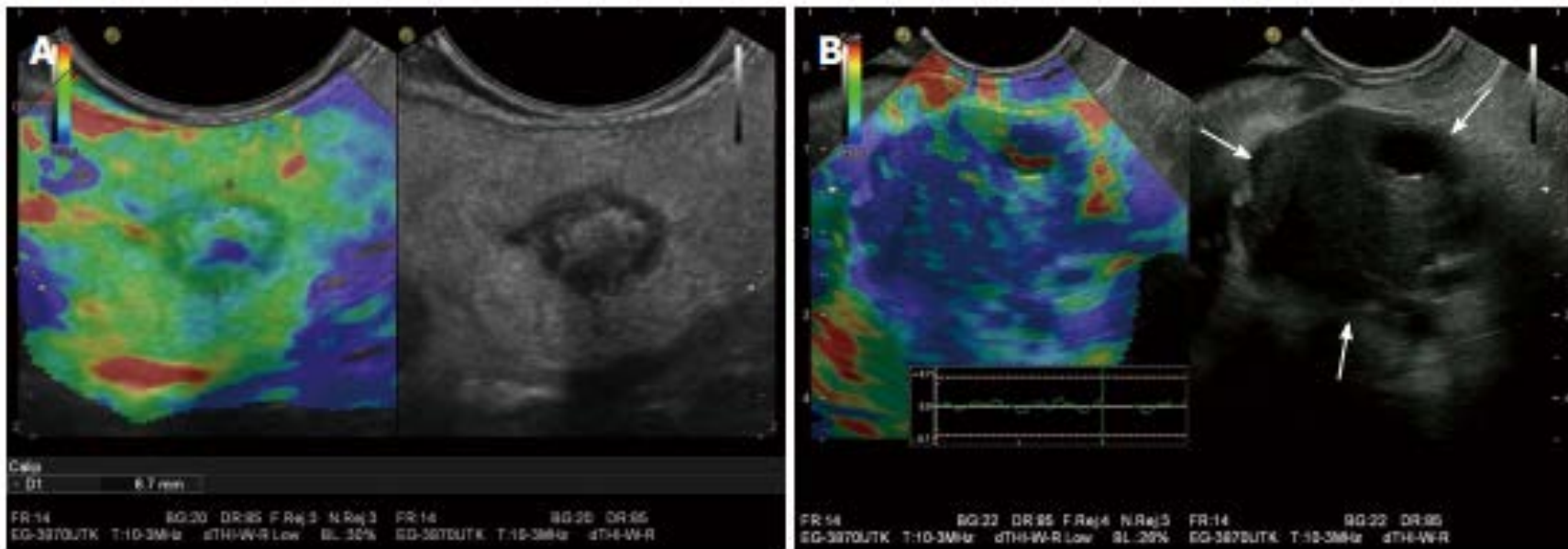
| Score | Color pattern                    | Stiffness | Histology                                   | Ref. |
|-------|----------------------------------|-----------|---------------------------------------------|------|
| 1     | Homogeneous green                | Soft      | Normal pancreas                             | [38] |
| 2     | Heterogeneous, green-Predominant | Soft      | Inflammatory pancreatic masses              | [38] |
| 3     | heterogeneous, blue-Predominant  | Hard      | Pancreatic malignant tumors                 | [38] |
| 4     | homogeneous blue                 | Hard      | Pancreatic neuroendocrine malignant lesions | [38] |

- PPV pro TU 92%
- Přesnost 89%
- SZ 100%
- SP 85,5%

Kvantiativní EUS-RTE

- Má vyšší přesnost (97%)
- SP 92,2%

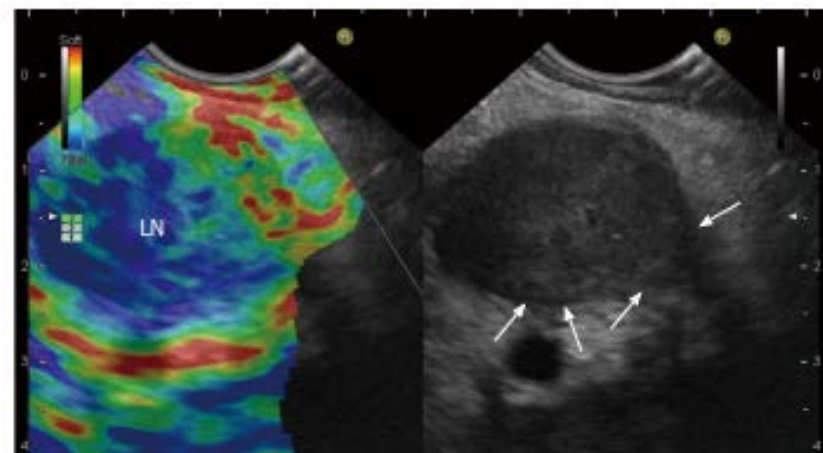
- EUS elastography může rozlišit CaPa od zánětlivých expanzí: SZ 100%, SP 96%
- EUS elastography může rozlišit CaPa od NET: SZ 100%, SP 88%
- Tumorozní expanze jsou intenzivně modré, zánětlivé mají smíšenou barevnost
  - SR tumor 39,08+/- 20,54 versus SR zánět 23,66 +/- 12,65 ( $p < 0,05$ )



## Benigní a maligní pankreatické ložisko

- Metaanalýza: diferenciacie maligního ložiska SZ 95-97%, SP 70-76%

- EUS / RTE pro chronickou pankreatitidu
  - Důležitá metoda pro dg. CP
  - RTE může poskytnout další info k tuhosti tkáně
  - SR 2,25 ukazuje přesnost 91,1%
- EUS-RTE pro diagnostiku zvětšených uzlin
  - Diferenciace mezi benigními a maligními uzlinami je klíčová, nicméně stále neuspokojivá a nejistá
  - Maligní LU jsou tužší než benigní
  - Predominance modrých oblastí považována za zn. malignity
  - SZ pro maligní LU 100% a SP 50%
  - Metaanalýza 7 studií (368 pac)
    - SZ 88%, SP 85%



- Subepitheliální masa/expanze
  - Benigní expanze: ostré ohraničení, velikost menší než 3cm, hladké kontury, uniformní echogenicita, absence infiltrativních známek
  - RTE: intermediate tuhost, během sledování beze změny nálezu

- EUS – E detekuje malé strukturální deformace způsobené kompresí a stupně relativní deformace mezi ROI a referenční tkání (céva), generuje red-green-blue mapu
- ROI je manuálně vybrán – skutečný region-of-interest
- EUS s vysokofrekvenční sondou nabízí high-resolution obrazy v dané lokalitě
- Kombinace EUS a RTE zvyšuje diagnostickou výtěžnou EUS
- Výsledky studií jsou slibné pro dif.dg. solidních expanzí či LU
- Nemůže nahradit konvenční FNAB, ale doplňující vyšetření
  - Může ukázat nejtvrďší část léze, navigovat FNAB
  - Tvrďší části lymfatických uzlin

# Technika provedení

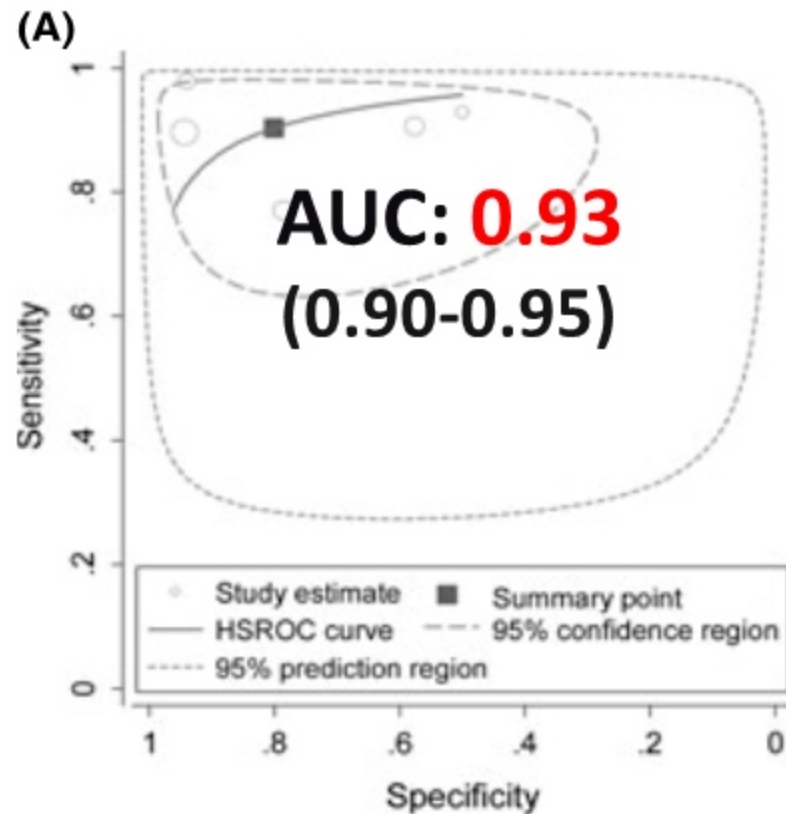
- Dobře zřetelný a reprodukovatelný EUS obraz
- Manipulací sondou vytváříme nezbytný mírný tlak
- Zřídka mírný externí tlak
- ROI musí být dostatečně velký, měl by obsahovat i okolní tkán jako referenci (zřejmě ideálně 50:50 %)
- Semikvantitativní provedení
  - Výpočet Strain ratio (area A – léze a area B – referenční zona) a SR je poměr

# EUS – RTE klinické aplikace

# EUS-RTE

- Kvalitativní
- semikvantitativní

# Elasticita jater v predikci CSPH ( HVPG > 10 mm Hg)



5 studies; N= 420 patients with HVPG

# METAVIR skóre

