

SIEMC

Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL



Diagnostica delle epatopatie diffuse: biopsia vs elastografia

*E. Amadei*

*UOC Gastroenterologia Ospedale San Filippo Neri-Roma*



Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

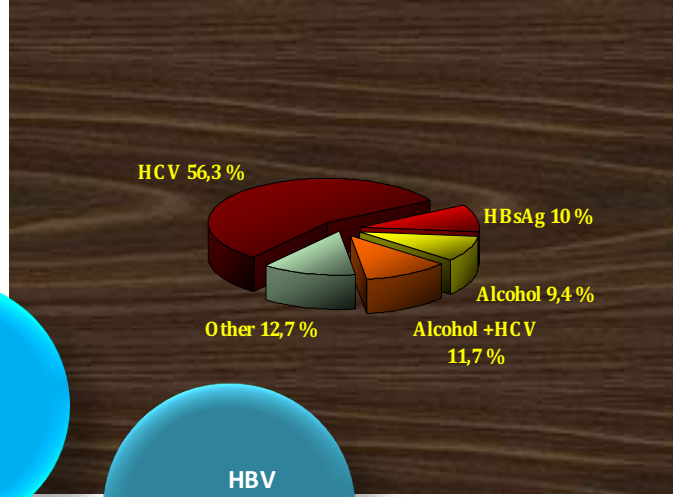
# II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC



RIMINI,  
4-7 OTTOBRE 2015  
AQUA HOTEL + ARIA HOTEL



DOPIA O  
TRIPLA EPATITE  
HBV-HDV  
HBV-HCV  
HBV-HCV-HDV





II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## Perché abbiamo bisogno di valutare la fibrosi?

La prognosi e la gestione clinica dei pazienti affetti da malattia cronica di fegato è largamente influenzata dall'accumulo di fibrosi e dalla sua progressione nel tempo e le stesse scelte terapeutiche sono condizionate da questo parametro. Ciò enfatizza la necessità di una diagnosi precoce allo scopo di prevenire le complicanze.

Prognosi peggiora F1 → F4

## CIRRHOSIS : REGRESSION AFTER ANTIVIRAL TREATMENT



A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis.

[D'Ambrosio R<sup>1</sup>](#), [Aghemo A](#), [Rumi MG](#), [Ronchi G](#), [Donato MF](#), [Paradis V](#), [Colombo M](#), [Bedossa P](#).

## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

➤ La biopsia epatica rappresenta tuttora il **“gold standard”** per stabilire l’entità del danno epatico in termini di attività di malattia (**grading**) e stadio raggiunto dalla stessa (**staging**) e con la maggiore conoscenza della storia naturale delle malattie e la scoperta di nuovi farmaci la biopsia oggi ha un importante ruolo nel management del paziente in quanto test in grado di fornire informazioni prognostiche e terapeutiche.

EASL <sup>1</sup>	AASLD <sup>2</sup>	AISF/SIMAST/SIMIT <sup>3</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Stabilire l’entità del danno epatico</li> <li>■ Accertare la presenza di altre cause di malattia epatica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Stabilire l’entità del danno epatico</li> <li>■ Accertare la presenza di altre cause di malattia epatica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Definire il livello di fibrosi</li> </ul>
SONO FONDAMENTALI LE DIMENSIONI DEL FRUSTOLO EPATICO		
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Non indicata se</b></li> <li>- Il trattamento è raccomandato</li> <li>- Esiste evidenza clinica di cirrosi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Particolarmente utile se</b> non sono soddisfatti i criteri che definiscono la necessità del trattamento</li> <li>■ Se il valore delle ALT si avvicina ai limiti della norma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Essenzialmente indicata in pazienti HBeAg positivi con</li> <li>- Valori normali di ALT</li> <li>- HBV-DNA &gt;20.000 UI/mL</li> </ul>
<sup>1</sup> EASL. <i>J Hepatol.</i> 2012;57:167-185; <sup>2</sup> Lok AS, et al. <i>Hepatology.</i> 2009;50:661-662; <sup>3</sup> Carosi and Rizzetto. <i>Dig Liver Dis</i> 2011;43:259-65		

➤ Lo sviluppo delle tecniche elastometriche basate su Shear Wave (Transient Elastography con Fibroscan, ARFI e 2D SWE Aixplorer) hanno sicuramente dimostrato una elevata accuratezza nel definire gli stadi estremi di fibrosi (assente o molto lieve da un lato e cirrosi dall’altro) ma una accuratezza moderata negli stadi intermedi.





Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC



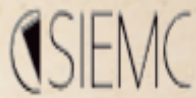
RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## LIMITI DELLA BIOPSIA

- Non è un esame dinamico dell'evoluzione della fibrosi
- Le biopsie epatiche campionano soltanto una piccolissima parte del fegato (1 / 50.000) e quindi, si possono verificare errori di campionamento, soprattutto quando sono di piccole dimensioni e frammentate
- L'esame istologico è incline a variazioni intra ed inter osservatore, che può verificarsi anche quando i sistemi ampiamente validati sono usati correttamente
- La biopsia epatica è una procedura invasiva con morbilità associata: il dolore si verifica nel 20% dei pazienti e complicanze maggiori (ad esempio sanguinamento o emobilia) in 0,5%.



Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## Marcatore non invasivo ideale della fibrosi epatica deve essere :

- specifico per il fegato
- facile da eseguire
- affidabile e poco costoso
- accurato non soltanto per la classificazione della fibrosi, ma anche per monitorare la progressione della malattia e l'efficacia del trattamento
- Non alterare la funzionalità epatica e renale
- Ben accetto dal paziente





Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## Metodi non invasivi per valutare la fibrosi epatica

### SIERO MARCATORI

**Biomarcatori di classe I** (marcatori diretti sierici di fibrosi): turnover matrice extracellulare e / o alterazioni cellule fibrogeniche. Essi comprendono: glicoproteine ( ialuronato , laminina, e YKL-40); la famiglia del collagene (procollagen III, N-peptidi e collagene di tipo IV); collagenasi e loro inibitori (metalloproteasi di matrice e inibitore tissutale della metalloproteasi-1).

**Biomarcatori di classe II** (marcatori sierici indiretti): indice di protrombina, conta piastrinica, AST / ALT rapporto, GGT, bilirubina, colesterolo, aptoglobulina, alpha 2-macroglobulina.

- **Fibrotest** (macroglobulina, aptoglobina, GGT, bilirubina, apolipoproteina A1)
- **Forns** (età, GGT, colesterolo, piastrine)
- **Hepascore** (bilirubina, GGT, ac. ialuronico, alfa2-macroglobulina, età, sesso)
- **APRI** (AST, piastrine)
- **Fibrometer** (ac. ialuronico, attività protrombinica, piastrine, AST, alfa2-macroglobulina, urea, età)
- **MP3** (PIIINP, metalloproteasi MMP-1)

II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## Metodi non invasivi per valutare la fibrosi epatica

### Serologic Tests for Liver Fibrosis

	Patients, n	Name (serum markers)	AUROC (95% CI)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Wai et al (2003) <sup>46</sup>	192	APRI (AST, platelets)	0.88 (.80-.96)	41	95	88	64
Rosenberg et al (2004) <sup>123</sup>	1021	ELF (Propeptide III collagen, TIMP 1, HA)	0.80 (.76-.85)	90.5	41	99	92
Ziol et al (2005) <sup>6</sup>	327	Fibroscan (hepatic elastography)	0.79 (.73-.84)	56	91	88	56
Imbert-Bismut et al (2001) <sup>3</sup>	339	FibroTest ( $\alpha_2$ macroglobulin, $\alpha_2$ and $\gamma$ globulin, apolipoprotein A <sub>1</sub> , $\gamma$ GT, and total bilirubin)	0.87, SD 0.34	87	59	63	85
Castera et al (2005) <sup>56</sup>	183	Combined FibroScan and Fibrotest	0.88 (.82-.92)	NA	NA	NA	NA
Patel et al (2004) <sup>138</sup>	402	FibroSpect (Hyaluronic acid, tissue inhibitor of metalloproteinase 1, and $\alpha_2$ macroglobulin)	0.831	77	73	74	76
Adams et al (2005) <sup>75</sup>	221	Hepascore (Bilirubin, $\gamma$ GT, hyaluronic acid, $\alpha_2$ macroglobulin, age, and sex)	0.82 0.90 0.89	63 88 71	89 74 89	88 88	95 98 98

ELF, European Liver Fibrosis (ELF) group; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.



## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC

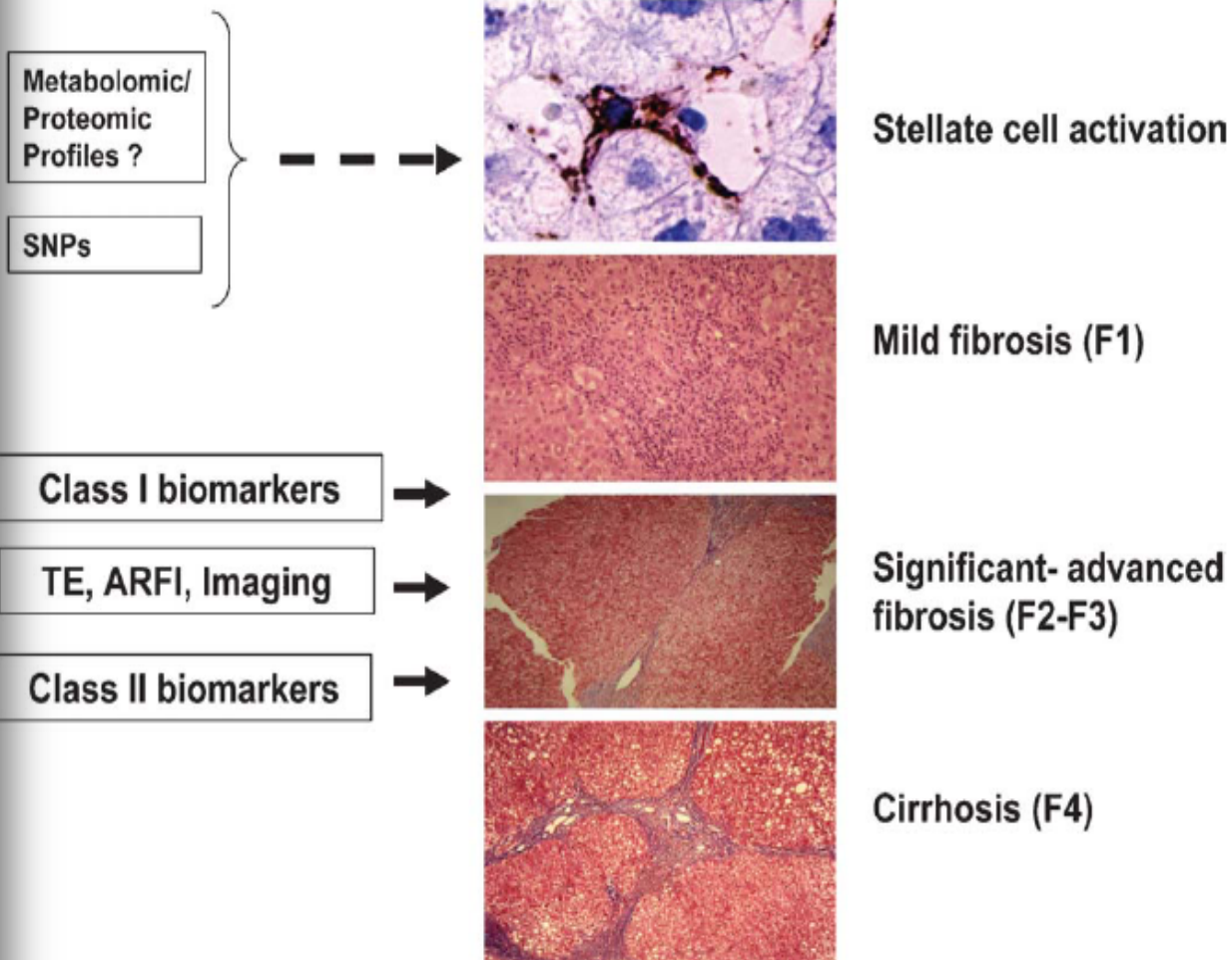


RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## Metodi non invasivi per valutare la fibrosi epatica





Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

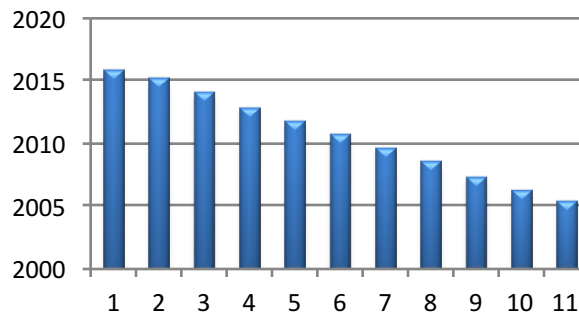
AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

PubMed    
 [Create RSS](#) [Create alert](#) [Advanced](#)

Summary  Sort by Publication Date

Results: 1 to 20 of 5701

### pubmed - elastography year,count



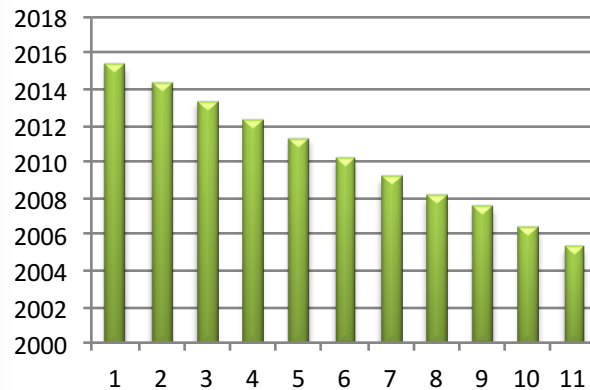
pubmed -  
elastography  
year,count

PubMed    
 [Create RSS](#) [Create alert](#) [Advanced](#)

Summary  Sort by Publication Date

Results: 1 to 20 of 1931

### pubmed - elastography liver year,count



pubmed - elastography  
liver year,count





Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL



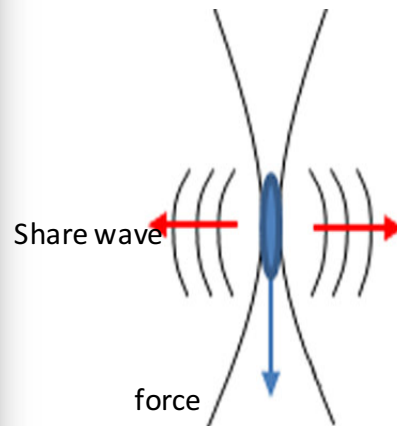
Elastography

Transient

B-mode US

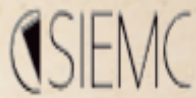
Shear Wave

Strain



Point Shear Wave

2D Shear Wave



Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

# TRANSIENT ELASTOGRAFIA-FIBROSCAN

La sonda funziona come  
-trasduttore di ultrasuoni(5MHz -  
1500m/sec) Vibrazioni di ampiezza mite e  
bassa frequenza (50 Hz)  
-generatore a bassa frequenza di onde  
elastiche(50 Hz-1 m/sec)

TE misura rigidità epatica in un volume che  
approssima un cilindro di 1 cm di larghezza  
e 4 cm di lunghezza. Questo volume è  
almeno 100 volte più grande di un  
campione bioptico (LB 1:50000 TE 1:5000)

I risultati sono espressi in kilopascal (kPa) e  
corrispondono alla mediana di 10  
misurazioni valide

I valori di rigidità epatica variano da 2,5 a  
75 kPa.



Sonda del FibroScan®

il cavo trasmette le rilevazioni al software

il vibratore genera le onde elastiche

il trasduttore emette e riceve gli ultrasuoni





Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC



RIMINI,

4 - 7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

# FibroScan® – Quality criteria for reliable results



Median liver stiffness

3.4

Interquartile range

0.3 3.3

Success rate

100%

Number of valid  
measurements

<30% OF  
MEDIAN VALUE

AT LEAST  
60%

AT LEAST  
10





Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

# TRANSIENT ELASTOGRAFIA-FIBROSCAN

## Limitazioni e riproducibilità

- ✓ Pazienti obesi (BMI > 28)
- ✓ Ascite
- ✓ Malformazione toracica (più frequenti spazi intercostali stretti)
- ✓ Simulatore cardiaco
- ✓ Gravidanza

Le percentuali di fallimento comprese tra il 2,4% e il 9,4% nei diversi studi



Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC



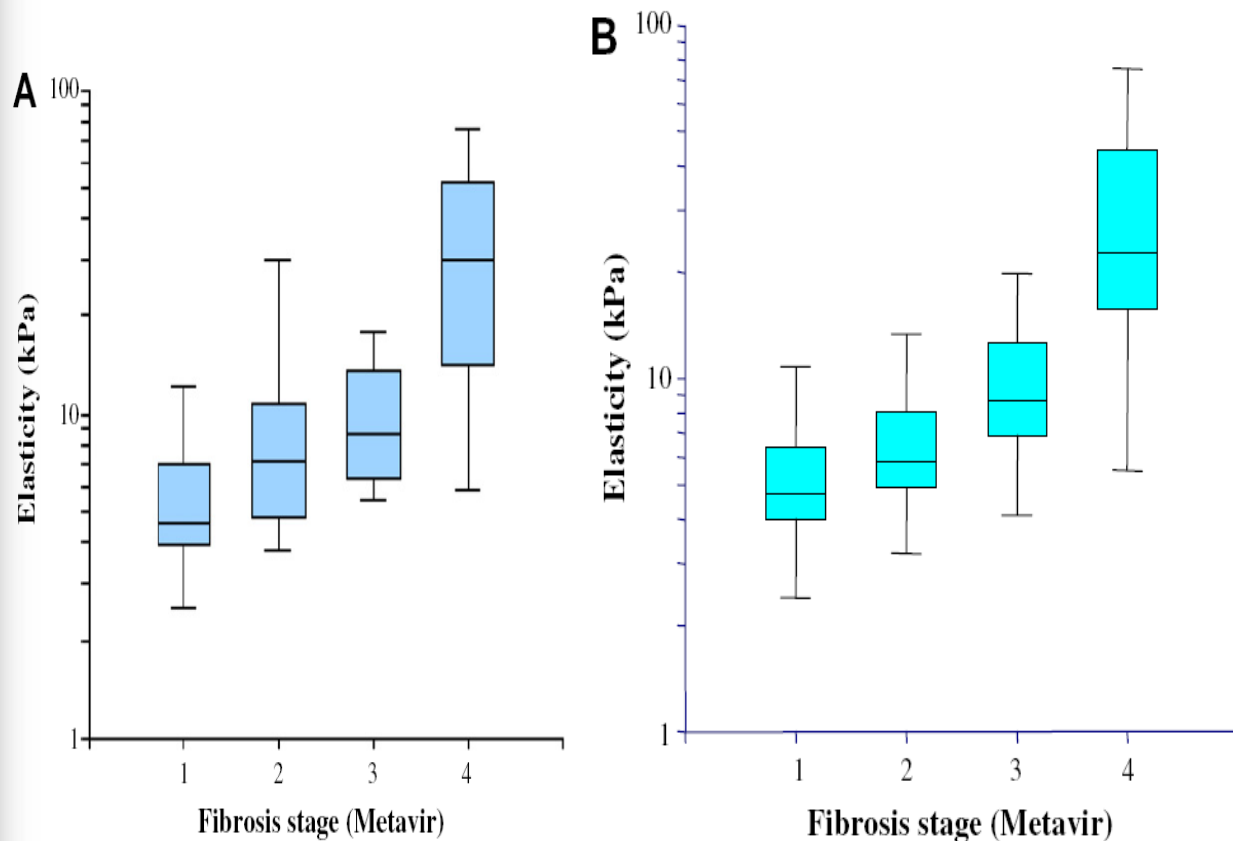
RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

# TRANSIENT ELASTOGRAFIA-performance diagnostica

Fin dai primi studi(epatite cronica HCV+) si osserva migliore performance nella fibrosi severa(F3)(AUROCs 0.90-0.91) e nella cirrosi(F4) )(AUROCs 0.95-0.97)



Ziol M, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2005

Castera L, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005.



Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

# Diagnostic performance of transient elastography in

Clinical Practice Guidelines

HBV



JOURNAL OF  
HEPATOLOGY

Journal of Hepatology 2012 vol. 57 | 167-185

### EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

fibrosis (A1). There is growing interest in the use of non-invasive methods, including serum markers and transient elastography, to assess hepatic fibrosis to complement or avoid a liver biopsy [44-51]. Transient elastography, which is a non-invasive method widely used in Europe, offers high diagnostic accuracy for the detection of cirrhosis, although the results may be confounded by severe inflammation associated with high ALT levels and the optimal cut-off of liver stiffness measurements vary among studies [52,53].

**Elastography confounding factors** (fibrosis may be overestimated).

- postprandial state
- liver hepatitis flares (transaminases  $\geq 3-5$  fold UNL)
- biliary obstruction
- cardiac failure

Clinical Practice Guidelines



Journal of Hepatology 2011 vol. 55 | 245-264

### EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection

include serological markers and transient elastography [24,25]. Their performance, when used alone or together, has been reported to be comparable with liver biopsy [24,25]. Both non-invasive methods have been shown to accurately identify patients with mild fibrosis or cirrhosis. They are less able to discriminate moderate and severe fibrosis.

<sup>1</sup> Association for the Study of the Liver

Transient elastography (TE)<sup>a</sup> can be used to assess liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C, provided that consideration is given to factors that may adversely affect its performance such as obesity, age, and biochemical necroinflammatory activity. TE results should be evaluated relative to interquartile range and to the success rate of measurements. TE performs better at detecting cirrhosis than lesser degrees of fibrosis [65,66].

HCV



II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC

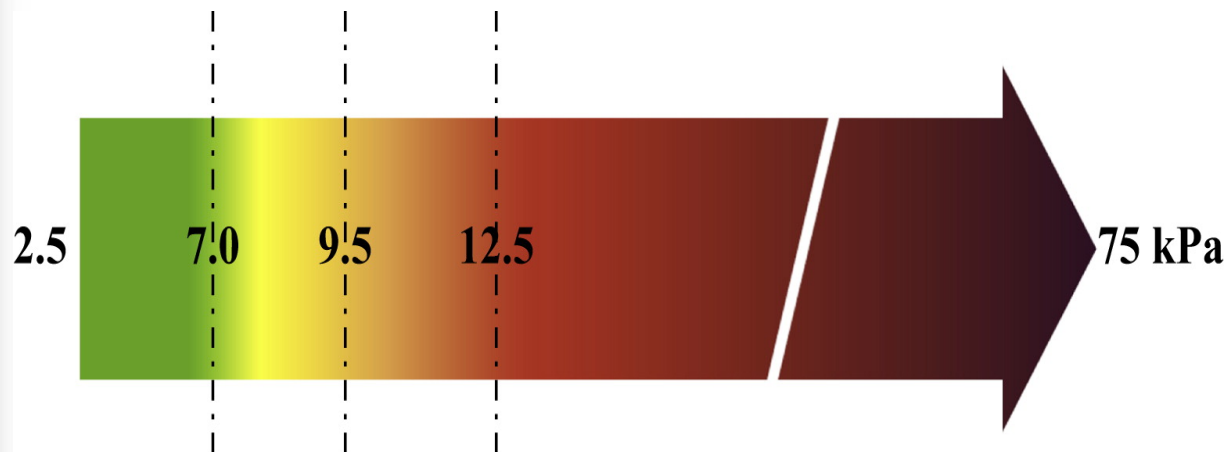


RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## FIBROSCAN CUTT-OFF



Absent or mild fibrosis (Metavir F0-F1)    Significant fibrosis (F2)    Severe fibrosis (F3)    Cirrhosis (F4)

Recommended values for different stage of fibrosis

Disease	F0-F1 (Kpa)	F2 (Kpa)	F3 (kpa)	F4 (kpa)
Hepatitis B	≤6.0	≥6.0	≥9.0	≥12.0
Hepatitis C	≤7.0	≥7.0	≥9.5	≥12.0
HCV-HIV coinfection	≤7.0	≤10	≥11.0	≥14.0
Cholestatic liver disease	≤7.0	≥7.5	≥10.0	≥17.0
NAFLD/NASH	≤7.0	≥7.5	≤10	≥14.0

(Adapted from Castera et al. 2008 ). Clinical significance of liver stiffness cut-offs in chronic liver diseases. When liver stiffness values range between 2.5 and 7.0 kPa, mild or no fibrosis is likely, whereas when liver stiffness values are greater than 12.5 kPa, cirrhosis is likely.

II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



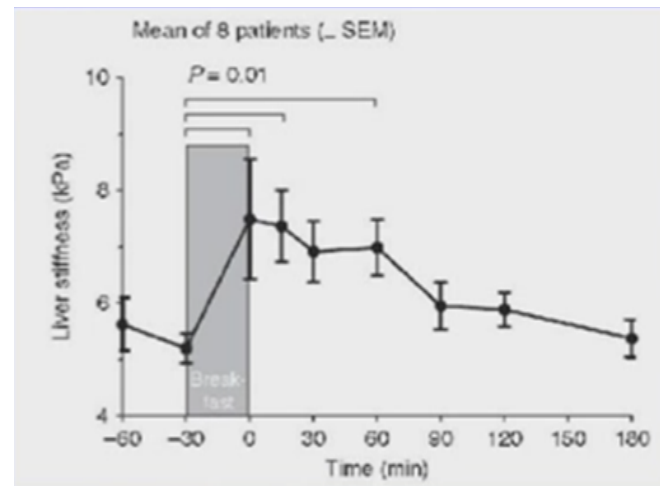
RIMINI,  
4-7 OTTOBRE 2015  
AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## INFLUENZA DEL DIGIUNO sulla misurazione della stiffness(LSM)

Prima di iniziare la misurazione della stiffness con il fibroscan è raccomandato un digiuno di 2-3 ore

*“Food intake increases liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection and healthy controls “*

[Mederacke](#)<sup>1</sup>et al [Liver Int.](#) 2009



Un risultato simile è stato ottenuto in pz cirrotici ove si è apprezzato un marcato incremento della stiffness dopo l'introduzione di un pasto liquido

[Berzigotti A](#)<sup>1</sup>et al [PLoS One.](#) 2013

## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

### Factors Associated with Unreliable LSM Results in Univariate and Multivariate Analyses

Parameter	Univariate			Parameter	Multivariate		
	OR	95% CI	P		OR	95% CI	P
Operator experience (<500 versus >500 examinations)	2.7	2.3-3.1	0.0001	3.3	2.7-4.0	0.0001	
BMI (>30 kg/m <sup>2</sup> )	3.2	2.8-3.6	0.0001	3.1	2.7-3.6	0.0001	
Age (>52 years)	2.0	1.8-2.2	0.0001	1.8	1.6-2.0	0.0001	
Type 2 diabetes (yes versus no)	1.7	1.5-2.0	0.0001	1.2	1.0-1.4	0.02	
Hypertension (yes versus no)	1.9	1.7-2.1	0.0001	1.2	1.1-1.4	0.003	
Female sex	1.3	1.1-1.4	0.0001	1.2	1.1-1.3	0.004	
Time of examination (first versus others)	1.2	1.1-1.3	0.0001	1.1	1.0-1.2	0.048	
ALT (>3× ULN)	0.8	0.7-0.9	0.007	0.8	0.7-0.9	0.042	

Valid shots <10, SR <60%, or IQR/LSM >30%.

n = 12949 examinations.



II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

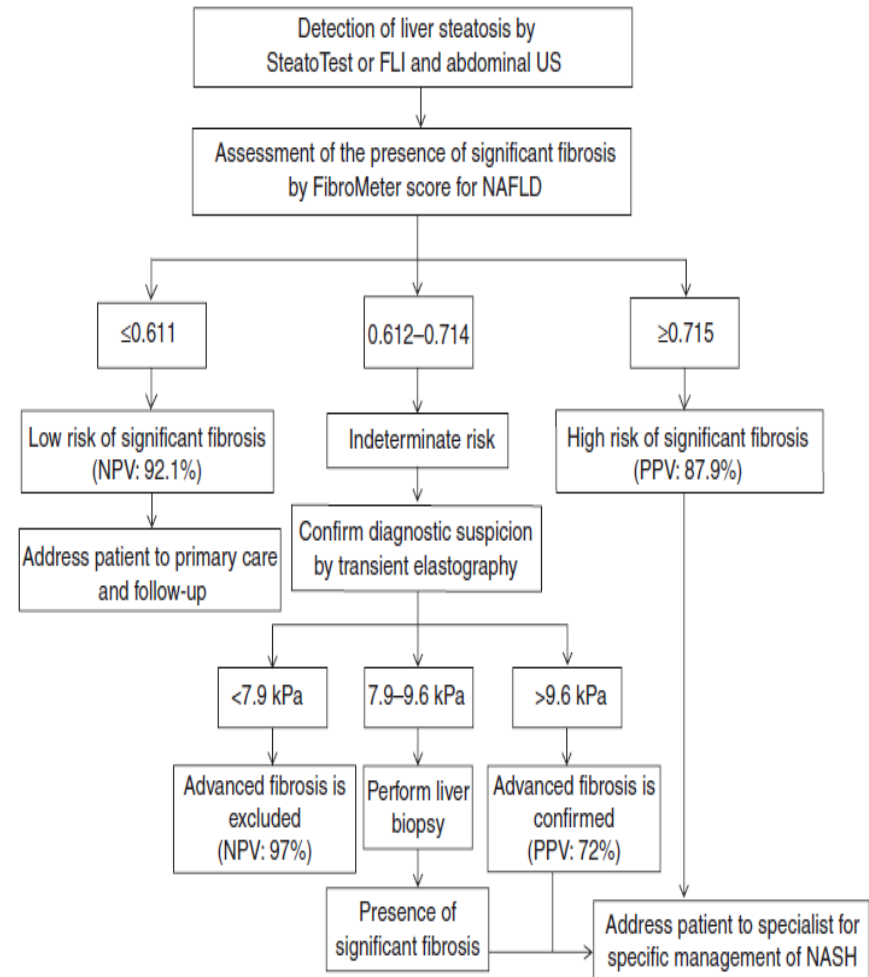


Figure 1 | Diagnostic algorithm for the management of suspected NAFLD. The algorithm illustrated is a proposal for the accurate diagnostic classification and management of patients with suspected NAFLD, employing different non-invasive tests in sequence to increase overall diagnostic accuracy and eliminate the need for liver biopsy.



Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC

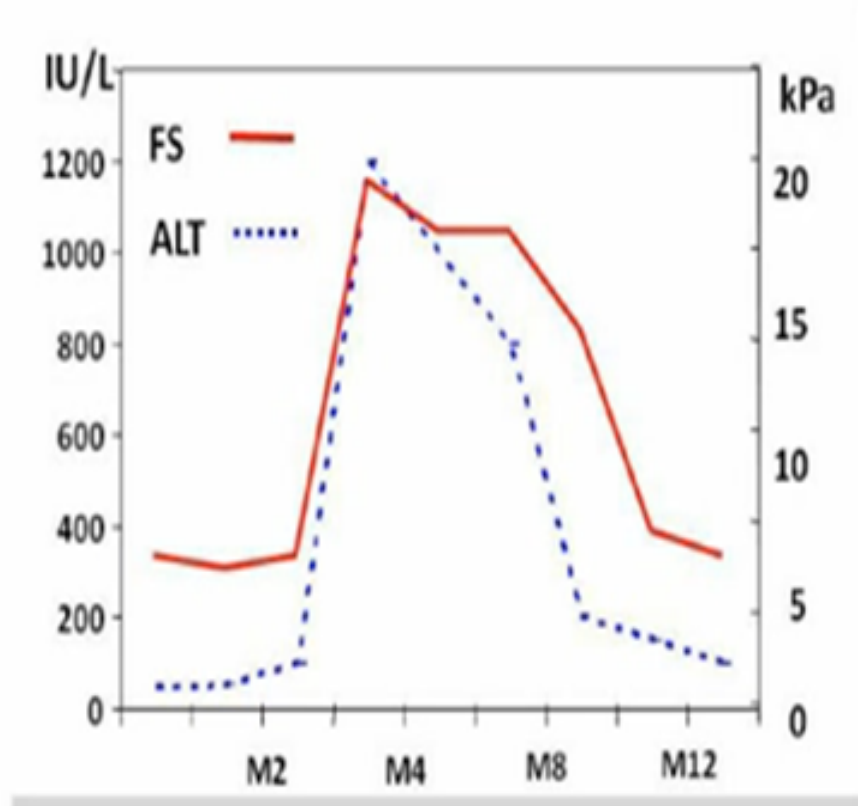


RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

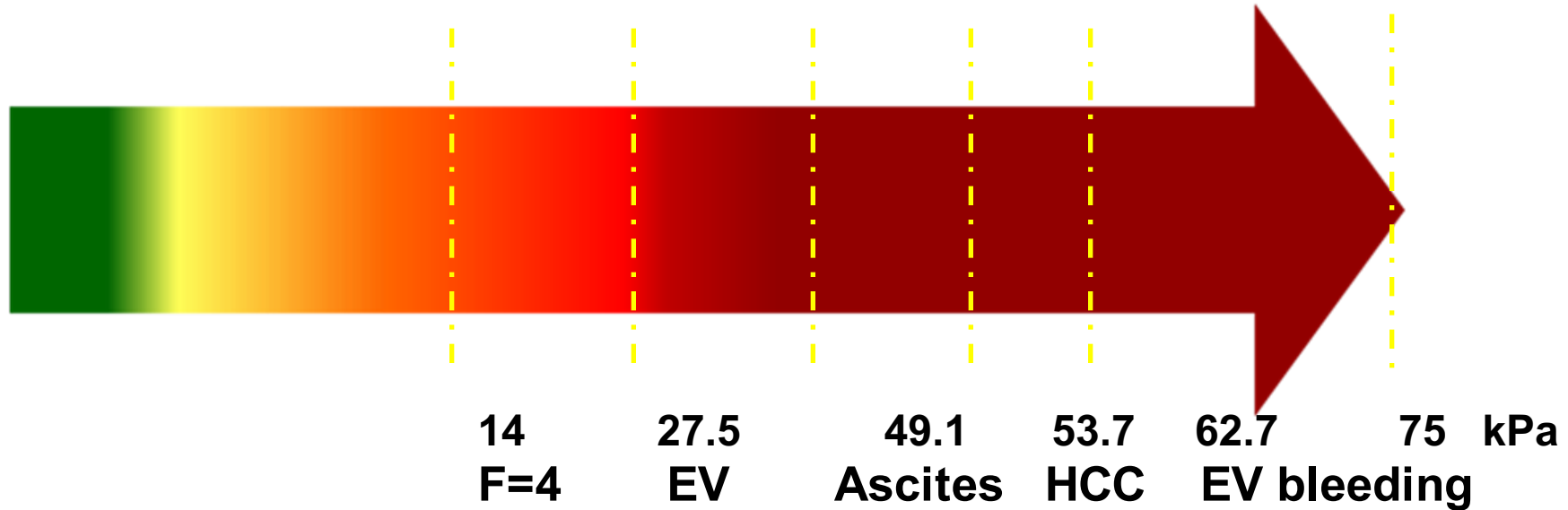
AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## INFLUENCE OF ALT FLARES



Coco et al. *J Viral Hepat* 2007; 14: 360-9.

# Monitoring disease progression



	AUROC (95% CI)	Cut off (kPa)	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity
Oesophageal varices stage 2 or 3	0.73 (0.60-0.82)	27.5	45	90	88	53
Child-Pugh A v Child-Pugh BC*	0.90 (0.82-0.93)	37.5	48	95	79	82
Past history of ascites	0.89 (0.81-0.94)	49.1	43	95	67	87
Hepatocellular carcinoma	0.71 (0.58-0.81)	53.7	30	90	37	87
Past history of variceal bleeding	0.88 (0.77-0.94)	62.7	47	95	57	93



II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## Use of ultrasound elastography to predict liver disease related complications

George S Gherlan *World J Hepatol* 2015 June

Ref.	Method	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	AUROC
Elastography to predict significant portal hypertension					
Zhang <i>et al</i> <sup>[21]</sup>	TE	13.6 kPa	83.87%	72.53%	0.83
Salzl <i>et al</i> <sup>[24]</sup>	TE	16.8 kPa	89.75%	75%	0.87
Salzl <i>et al</i> <sup>[24]</sup>	ARFI	2.58 m/s	71.4%	87.5%	0.85
Carrión <i>et al</i> <sup>[25]</sup>	TE	8.74 kPa	90%	81%	0.94
Elastography to predict the presence of esophageal varices					
Vizzutti <i>et al</i> <sup>[16]</sup>	TE	17.6 kPa	90%	43%	0.76
Castéra <i>et al</i> <sup>[26]</sup>	TE	21.5 kPa	76%	78%	0.86
Kazemi <i>et al</i> <sup>[27]</sup>	TE	19 kPa	84%	70%	0.84
Pár <i>et al</i> <sup>[28]</sup>	TE	19.2 kPa	85%	87%	0.88
Elastography to predict hepatocellular carcinoma					
Feier <i>et al</i> <sup>[34]</sup>	TE	38 kPa	51.7%	90.4%	0.68
Wong <i>et al</i> <sup>[33]</sup>	TE (part of a score)	-	-	-	0.83-0.89
Elastography to predict the liver related death of the patients with liver cirrhosis					
			Rate of death		
Pang <i>et al</i> <sup>[38]</sup>	TE	40 kPa	34%/3 yr		
de Lédinghen <i>et al</i> <sup>[39]</sup>	TE	< 9 kPa	2.9%/5 yr		
		> 20 kPa	38.5%/5 yr		



Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC



RIMINI,

4 - 7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

### Diagnostic performance of transient elastography for the detection of oesophageal varices

Authors, [Ref.]	Patients (n)	Etiologies	Study design	Child-Pugh A (%)	End point	Prevalence OV (%)	Cut-offs (kPa)	AUC	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	+LR	-LR	Saved endoscopy (%)
Kazemi et al., [45]	165	CLD	Retro. mono.	n.a.	OV	45	13.9	0.83	95	43	57	91	1.7	0.13	66
					LOV	28	19.0	0.84	91	60	48	95	2.3	0.14	69
Vizzutti et al., [36]	47	HCV	Pro. mono.	60	OV	66	17.6	0.76	90	43	77	66	1.6	0.23	74
Pritchett et al., [48]	211	CLD	Retro. mono.	n.a.	OV	n.a.	19.5	0.74	76	66	56	82	2.2	0.36	n.a.
					LOV	37	19.8	0.76	91	56	91	55	2.1	0.16	69
Bureau et al., [37]	89	CLD	Pro. mono.	34	OV	72	21.1	0.85	84	71			2.9	0.22	81
					LOV	48	29.3	0.76	81	61			2.1	0.31	71
Castera et al., [46]	70	HCV	Retro. mono.	100	OV	36	21.5	0.84	76	78	68	84	3.5	0.31	73
					LOV	19	30.5	0.87	77	85	56	94	5.1	0.27	79
Pineda, et al., [47]	102	HIV-HCV	Pro. multi.	76	CROV*	13	21.0	0.71	100	32	25	100	1.5	0.0	44
Nguyen et al. [49]	183	CLD	Retro. mono.	63	LOV	22	48.0	0.76	73	73	44	90	2.7	0.37	73
						17	19.8	0.73	89	55	27	97	2.0	0.20	60
						25	47.2	0.77	85	64	44	93	2.4	0.23	69
Malik et al., [50]	124	CLD	Retro. mono.	n.a.	OV	51	20.0	0.85	n.a.	n.a.	80	75	n.a.	n.a.	n.a.

TE è attualmente insufficiente per prevedere con sicurezza la presenza di varici esofagee nella pratica clinica ma è di grande aiuto nell'assegnazione dei pazienti cirrotici in diverse categorie a rischio e valutare la necessità di un'ulteriore valutazione con la misurazione HVPG ed EGDS



Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

# II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC

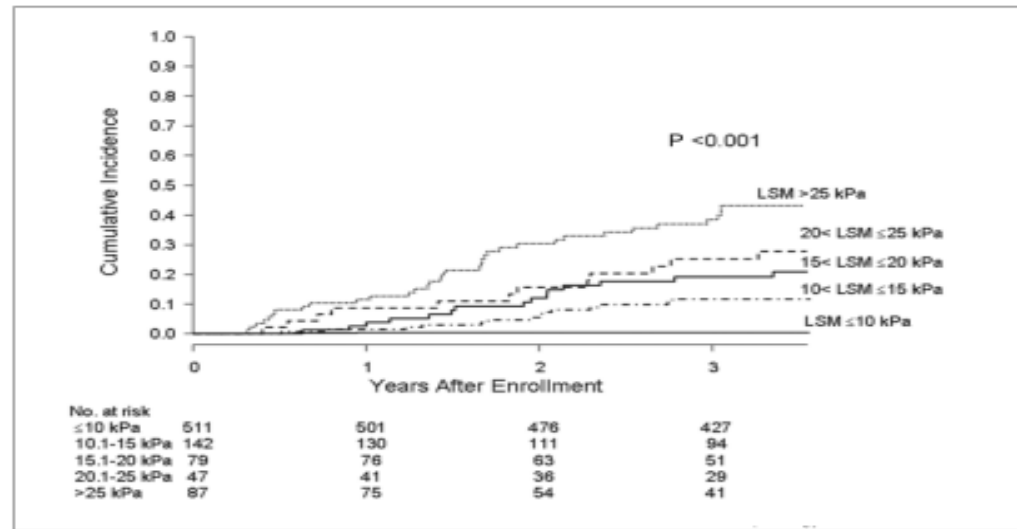


RIMINI,

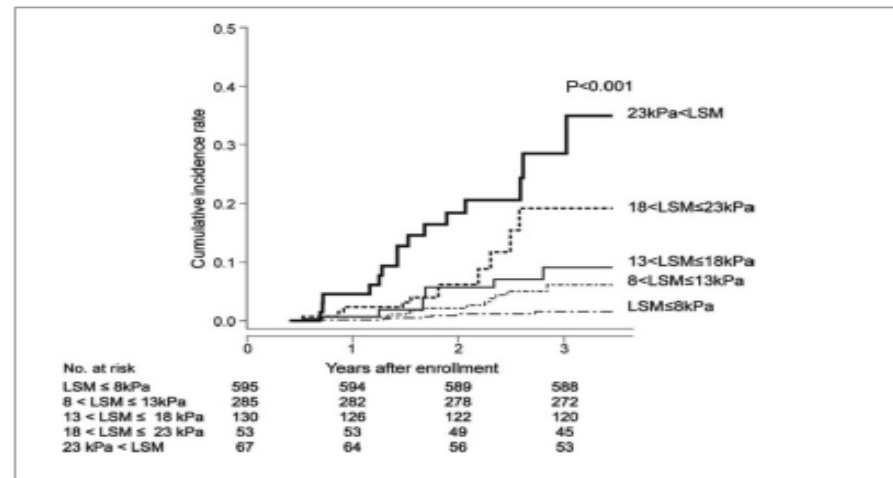
4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## HCC DEVELOPMENT AND LSM



Cumulative incidence of HCC development stratified based on liver stiffness measurement (LSM, n = 866) in patients with hepatitis C. Reproduced with permission from Masuzaki R et al.



Cumulative incidence rates of HCC based on stratified LSM (Kaplan-Meier plot) in patients with hepatitis B. The cumulative incidence rates increased significantly in association with higher LSM (log-rank test,  $p < 0.0001$ ,  $n = 1130$ ). Reproduced with permission from Jung KS et al.





Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## ALTRI SISTEMI DI CARATTERIZZAZIONE TISSUTALE CON ELASTOMETRIA

### Deformazione derivante da eventi meccanici esogeni

**ARFI** :impulso acustico ad ultrasuoni che permette la misurazione dell'elasticità epatica in corso di un'ecografia convenzionale

**2D SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY** vibrazione meccanica indotta da apparecchio dedicato ad ultrasuoni

**MRI ELASTOGRAPHY**

### Eventi meccanici endogeni

Diverse apparecchiature ecografiche permettono il rilievo di deformazioni indotte dall'impulso meccanico endogeno(es battito cardiaco) oppure da compressioni ripetute sulla cute con sonda ecografica

#### TECNICA DI ESAME DEL PAZIENTE

Paziente digiuno da almeno 6 ore

Decubito obliquo laterale sx o supino

Spazi intercostali

Fra 2 e 5 cm dalla capsula

Fermo della respirazione al momento del rilevamento

10 rilevazioni nel lobo dx

Lontano da vasi e vie biliari

Rilevazioni non efficaci vengono segnalate  
dall'apparecchio

**Qual' è l'accuratezza dell'ARFI  
nell'identificare pazienti in differenti stadi di  
fibrosi?**

## Median ARFI Imaging and TE Values at Different Histologic Fibrosis Stages and ALT Levels

Metavir Fibrosis Stage*	ARFI Velocity (m/sec)		TE Value (kPa)	
	ALT/ULN $\leq$ 1	ALT/ULN $>$ 1	ALT/ULN $\leq$ 1	ALT/ULN $>$ 1
F0	1.08 (0.95, 1.35)	1.18 (1.00, 1.27)	4.2 (4.0, 7.3)	4.2 (3.65, 4.7)
F1	1.19 (1.13, 1.49)	1.14 (0.84, 1.70)	4.9 (4.3, 7.6)	5.0 (3.6, 12.6)
F2	1.13 (0.86, 1.42)	1.42 (1.04, 2.50)	6.6 (3.5, 8.2)	7.2 (3.9, 35.6)
F3	1.55 (1.47, 1.63)	1.65 (1.15, 2.63)	9.7 (7.3, 12.0)	14.3 (4.2, 42.3)
F4	2.07 (1.15, 2.64)	2.74 (1.57, 3.83)	12.6 (7.7, 23.6)	28.6 (10.3, 74.3)

Note.—Numbers in parentheses are 95% confidence intervals of median values. Normal ALT values for female and male patients are less than 35 U/L and less than 50 U/L, respectively.

\* Among the 81 patients included in the analysis, eight had fibrosis stage F0: In five, the quotient for ALT level divided by upper limit of normal ALT value (ALT/ULN) was less than or equal to 1, and in three, the ALT/ULN was greater than 1. Nineteen patients had stage F1: five with an ALT/ULN of less than or equal to 1 and 14 with an ALT/ULN of greater than 1. Twenty-three patients had stage F2: nine with an ALT/ULN of less than or equal to 1 and 14 with an ALT/ULN of greater than 1. Nine patients had stage F3: three with an ALT/ULN of less than or equal to 1 and six with an ALT/ULN of greater than 1. Twenty-two patients had stage F4 (cirrhosis): 10 with an ALT/ULN of less than or equal to 1 and 12 with an ALT/ULN of greater than 1.

\*  $A_z$  values adjusted for differences in mean advanced fibrosis stage versus mean nonadvanced fibrosis stage (DANA) according to method of Poynard et al (22), for a uniform DANA value of 2.5.



II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

Result of ARFI or TE in different fibrosis stage

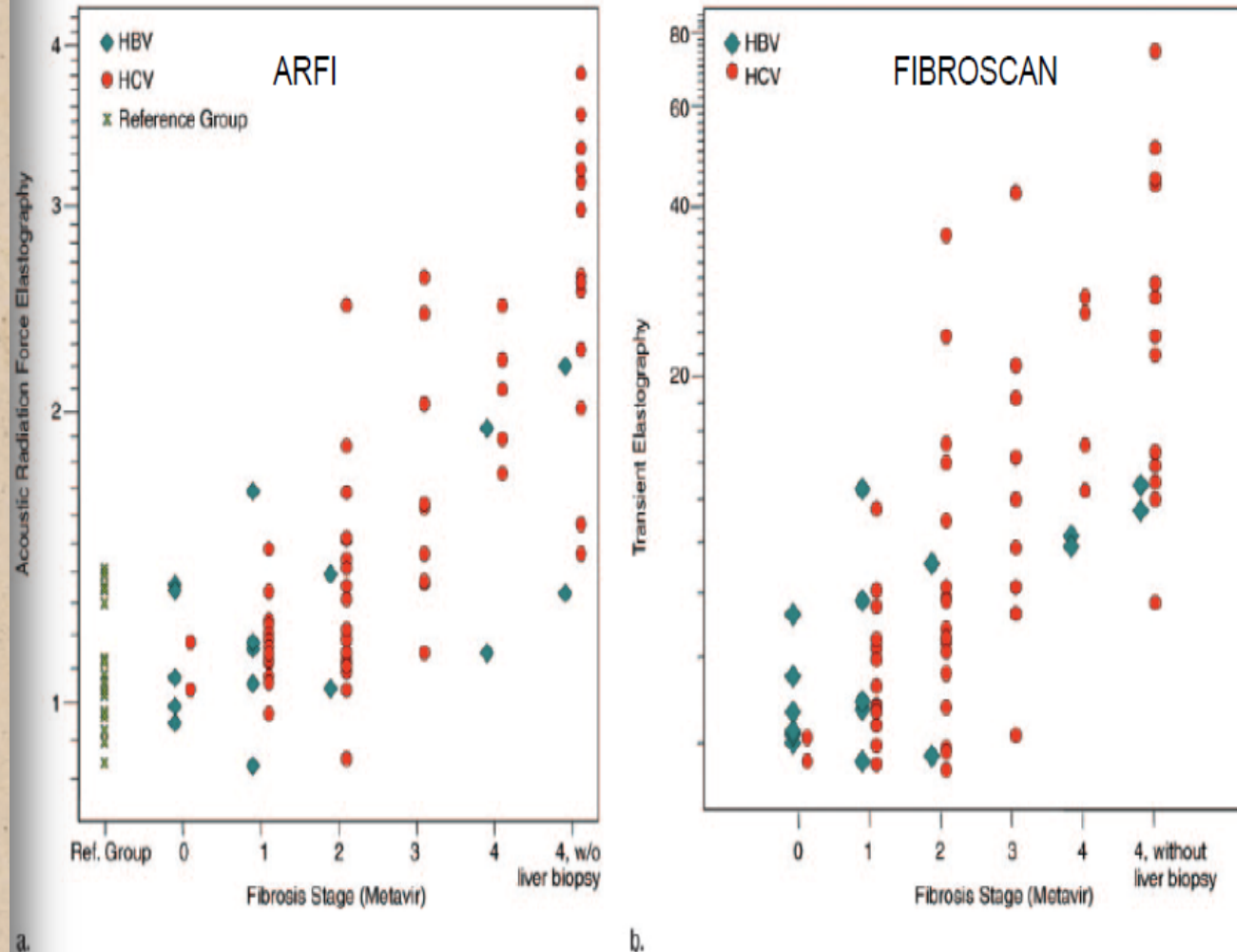
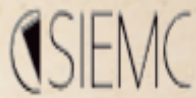


Figure 3: Scatterplots of (a) ARFI imaging and (b) TE results for determination of each fibrosis stage. Stage F4 group is divided into patients who had recently undergone liver biopsy and patients with proved liver cirrhosis who had not recently undergone liver biopsy. ARFI measurements in the healthy volunteers (Reference [Ref.] Group) are included in a.



Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC

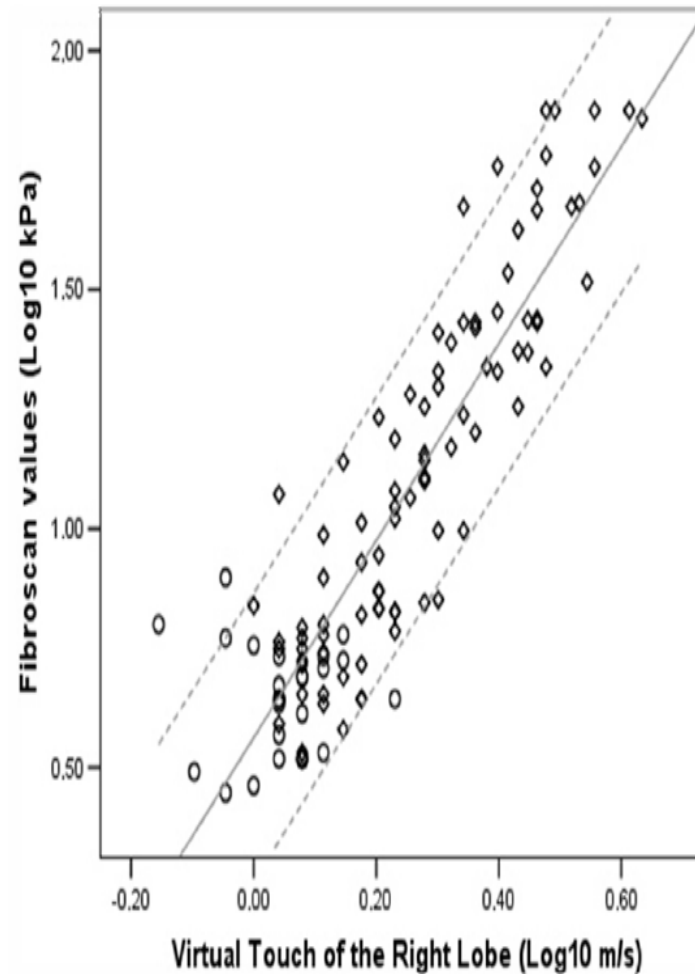


RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## LA CORRELAZIONE TRA ARFI E FIBROSCAN E' RISULTATA ELEVATA



*Piscaglia F, Salvatore V, et al.  
Ultraschall Med 2011 epub*

Correlation between TE and VirtualTouch liver values in all subjects ( $r = 0.857$ ,  $p < 0.0001$ ), including patients with chronic liver disease (squares) and healthy controls (circles).

*Restricting the analysis to only liver disease patients  $r = 0.874$ .*



Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

## II CORSO NAZIONALE E SEMINARI DI ECOGRAFIA CLINICA SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## Accuracy in ARFI assessment of fibrosis in different studies

	≥ F1	≥ F2	≥ F3	F4
Cutoff (m/s)	1.185	1.215	1.54	1.94
Sensitivity (95% CI)	89% (79-95)	100% (91-100)	97% (86-100)	100% (83-100)
Specificity (95% CI)	87% (47-99)	71% (53-85)	100% (90-100)	98% (90-99)
PPV (95% CI)	98% (91-99)	79% (65-89)	100% (90-100)	95% (76-100)
NPV (95% CI)	50% (23-76)	100% (86-100)	97% (85-100)	100% (93-100)
Positive likelihood ratio	7.1	3.5	3.5	54

Fierbinteanu-Braticevici C, World J Gastroenterol 2009

	AROC	95% CI	Cut off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
ARFI elastography								
F0+F1 vs F2+F3+F4	0.94	0.87-0.99	1.34 m/s	91.4	80.0	88.6	85.0	87.3
F0+F1+F2 vs F3+F4	0.94	0.88-0.99	1.44 m/s	96.2	79.3	80.6	95.8	87.3
F0+F1+F2+F3 vs F4	0.96	0.91-1.01	1.80 m/s	94.1	86.8	76.2	97.1	89.1

Takahashi, Liver Intern 2010

Table V. SWV and LS cut-off values for the diagnosis of different fibrosis stages and their corresponding AUROCs

	≥ F1 F0 vs F1234		≥ F2 F01 vs F234		≥ F3 F012 vs F34		F4 F0123 vs F4	
	SWV (m/s)	LS (kPa)	SWV (m/s)	LS (kPa)	SWV (m/s)	LS (kPa)	SWV (m/s)	LS (kPa)
Cut-off	>1.19	>5.2	>1.34	>8.1	>1.61	>9.6	>2.00	>13.1
Se (%)	62.07	85.26	67.80	84.85	79.07	95.83	80.00	95.12
95% CI	51.0-72.3	76.5-91.7	54.4-79.4	73.9-92.5	61.0-89.9	85.7-99.4	63.1-91.5	83.4-99.3
Sp (%)	85.71	92.86	92.86	95.35	94.83	86.89	95.45	89.17
95% CI	57.2-97.8	66.1-98.8	80.5-98.4	84.2-99.3	85.6-98.9	75.8-94.1	87.3-99.0	79.9-95.7
+LR	4.34	11.94	9.49	18.24	15.29	7.31	17.60	9.24
-LR	0.44	0.16	0.35	0.16	0.22	0.05	0.21	0.05
PPV	96.4	98.8	93.0	96.6	91.9	85.2	90.3	84.8
NPV	26.7	48.1	67.2	80.4	85.9	96.4	90.0	96.8
DA (%)	64.70	86.36	77.45	88.18	89.21	90	90.19	90.90
AUROC	0.725	0.918	0.869	0.961	0.900	0.957	0.936	0.970

Lupsor, J Gastrointest Liver Dis 2009



**Qual è la performance di ARFI nella steatosi e nella steatoepatite?**

## Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography.

Yoneda M<sup>1</sup>, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, Saito S, Nakaiima A.

### ARFI Sonoelastographic and Transient Sonoelastographic Measurements for Determination of Liver Fibrosis in NAFLD

Parameter	ARFI Median Velocity		Transient Sonoelastographic Liver Stiffness	
	Stage 3 or 4 vs Stage 0–2	Stage 4 vs Stage 0–3	Stage 3 or 4 vs Stage 0–2	Stage 4 vs Stage 0–3
Cutoff value*	1.77	1.90	9.9	16.0
Sensitivity (%)	100 (10/10)	100 (6/6)	100 (10/10)	100 (6/6)
Specificity (%)	91 (40/44)	96 (46/48)	93 (41/44)	98 (47/48)
Positive predictive value (%)	71 (10/14)	75 (6/8)	77 (10/13)	86 (6/7)
Negative predictive value (%)	100 (40/40)	100 (46/46)	100 (41/41)	100 (47/47)
95% Confidence interval	0.930, 1.016	0.937, 1.015	0.970, 1.010	0.991, 1.005

#### Histopathologic Findings, ARFI Median Velocity, and Transient Sonoelastography Liver Stiffness in Patients with NAFLD

Histopathologic Finding	No. of Patients (n = 54)	ARFI Sonoelastographic Velocity		Transient Sonoelastographic Liver Stiffness	
		Median	P Value	Median	P Value
<b>Steatosis grade</b>			.03		.25
1	39	1.380 (1.346 ± 0.472)		7.00 (9.665 ± 6.850)	
2	12	1.140 (1.124 ± 0.344)		7.20 (7.790 ± 2.460)	
3	3	1.080 (1.103 ± 0.344)		8.00 (10.56 ± 3.060)	
<b>Fibrosis stage</b>			<.0001		<.0001
0	16	1.040 (1.008 ± 0.145)		4.850 (5.106 ± 1.047)	
1	20	1.120 (1.143 ± 0.236)		6.200 (6.710 ± 3.405)	
2	8	1.13 (1.306 ± 1.744)		6.800 (7.862 ± 3.405)	
3	4	1.78 (1.703 ± 0.249)		13.95 (13.73 ± 2.995)	
4	6	2.180 (2.298 ± 0.401)		25.86 (28.07 ± 8.660)	
<b>Inflammatory activity grade</b>			.016		.016
0	16	1.045 (1.083 ± 0.302)		4.923 (5.750 ± 3.297)	
1	29	1.190 (1.325 ± 0.428)		7.842 (10.52 ± 7.145)	
2	5	1.490 (1.523 ± 0.879)		8.824 (10.30 ± 2.706)	
3	4	1.372 (1.490 ± 0.764)		11.24 (13.35 ± 3.084)	

Note.—Group comparisons were performed by using the Kruskal-Wallis test. Data in parentheses are means ± standard deviations.



Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

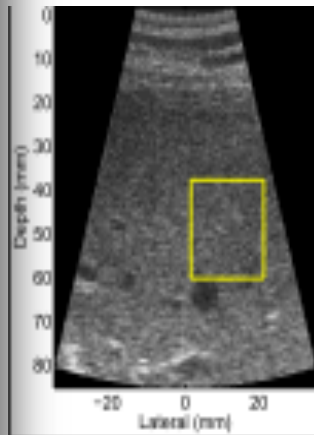
II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



RIMINI,  
4-7 OTTOBRE 2015  
AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## Noninvasive Evaluation of Hepatic Fibrosis using Acoustic Radiation Force-Based Shear Stiffness in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Mark L. Palmeri<sup>1</sup>, Michael H. Wang<sup>1</sup>, Ned C. Rouze<sup>1</sup>, Manal F. Abdelmalek<sup>2</sup>, Cynthia D. Guy<sup>3</sup>, Barry Moser<sup>4</sup>, Anna Mae Diehl<sup>2</sup>, and Kathryn R. Nightingale<sup>1</sup>



**Methods**—Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) shear wave imaging, a noninvasive method of assessing tissue stiffness, was used to evaluate liver fibrosis in 172 patients diagnosed with NAFLD.

This study demonstrates that shear stiffness reconstructions based on acoustic radiation force excitations can be used to non-invasively evaluate liver fibrosis in patients being evaluated for NAFL, including those with high BMI and ascites. These shear stiffnesses can be directly related to the liver fibrosis stage without being confounded by the imaging location, hepatocyte ballooning or hepatic inflammation.

Study Subject Demographics

	Totals	Successful Stiffness Reconstruction	Unsuccessful Stiffness Reconstruction
<b>Study Subjects</b>	172	135	37
<b>Gender</b>			
Male	65	51	14
Female	107	84	23
<b>Body Mass Index</b>			
< 18	1	1	0
18–23	8	8	0
23–30	45	39	6
30–40	85	68	17
>40	33	19	14
<b>Fibrosis Stage</b>			
0	31	26	5
1	39	34	5
2	46	35	11
3	36	22	14
4	20	18	2



II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



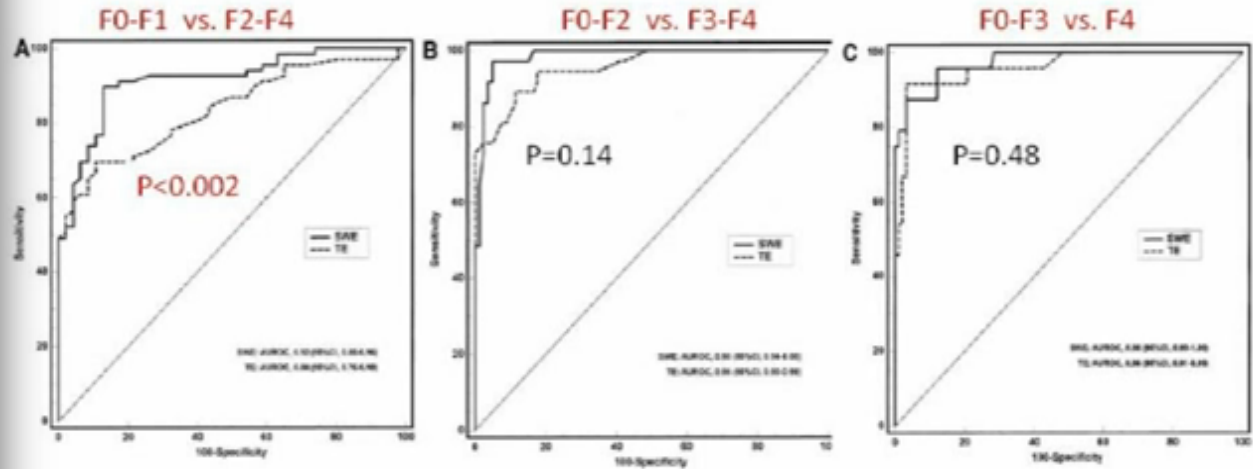
RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

## AUROC curves for real-time SWE vs TE

121 pts, with CHC



*Ferraioli et al, Hepatology 2012; 56:2125-2133*

**CONCLUSION:** The results of this study show that real-time SWE is more accurate than TE in assessing significant fibrosis ( $\geq$  F2). With respect to TE, SWE has the advantage of imaging liver stiffness in real time while guided by a B-mode image. Thus, the region of measurement can be guided with both anatomical and tissue stiffness information.

## Respective advantages and disadvantages of currently available non-invasive methods in patients with chronic liver disease.

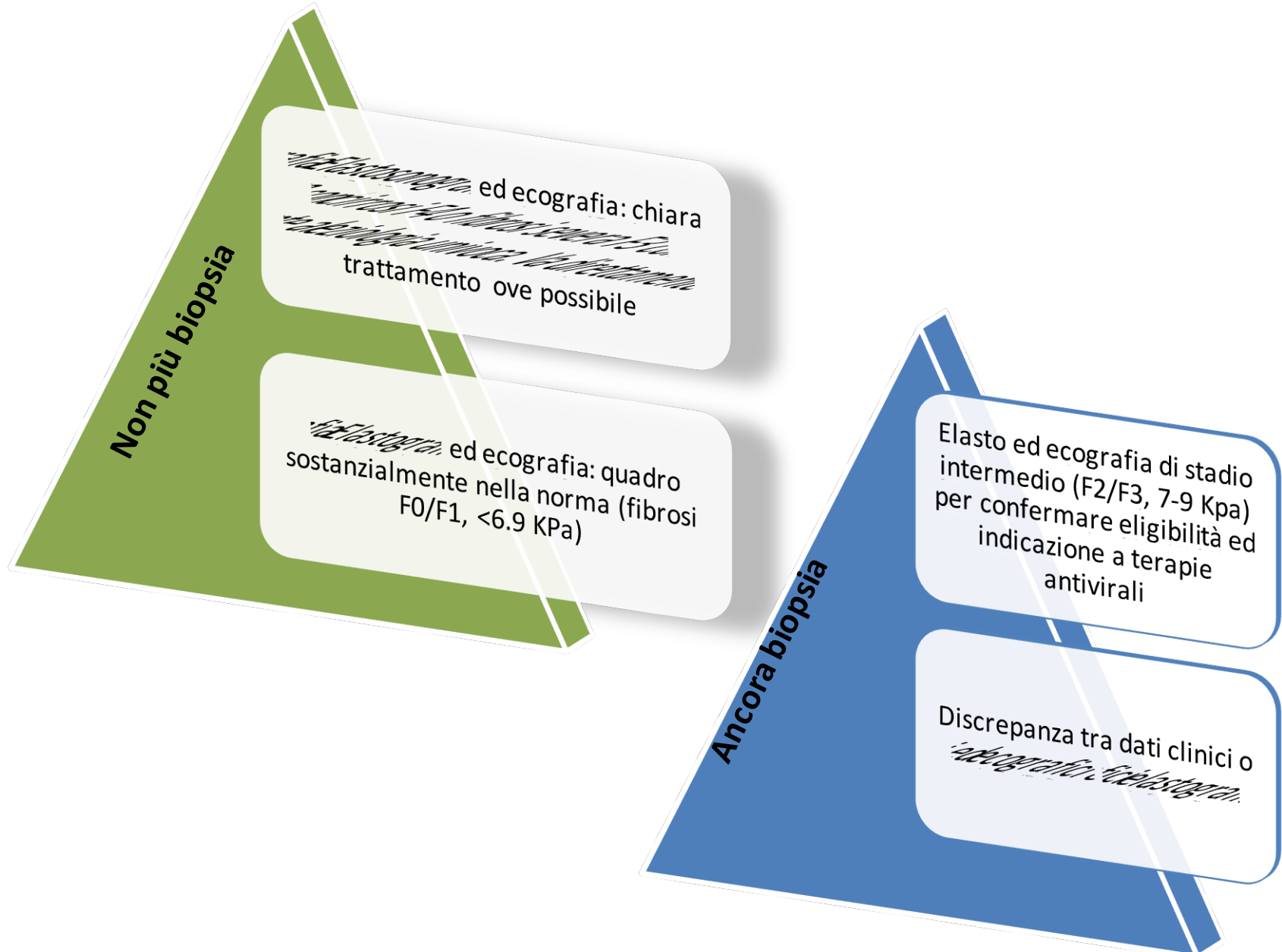
Serum biomarkers	Measurement of liver stiffness			
	Transient elastography	ARFI (pSWE)	2D-SWE	MR elastography
<b>Advantages</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Good reproducibility</li> <li>• High applicability (95%)</li> <li>• No cost and wide availability (non-patented)</li> <li>• Well validated</li> <li>• Can be performed in the outpatient clinic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Most widely used and validated technique: standard to be beaten</li> <li>• User-friendly (performed at bedside; rapid, easy to learn)</li> <li>• High range of values (2-75 kPa)</li> <li>• Quality criteria well defined</li> <li>• Good reproducibility</li> <li>• High performance for cirrhosis (AUROC &gt;0.9)</li> <li>• Prognostic value in cirrhosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Can be implemented on a regular US machine</li> <li>• ROI smaller than TE but location chosen by the operator</li> <li>• Higher applicability than TE (ascites and obesity)</li> <li>• Performance equivalent to that of TE for significant fibrosis and cirrhosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Can be implemented on a regular US machine</li> <li>• ROI can be adjusted in size and location and chosen by the operator</li> <li>• Measures liver stiffness in real-time</li> <li>• High range of values (2-150 kPa)</li> <li>• Good applicability</li> <li>• High performance for cirrhosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Can be implemented on a regular MRI machine</li> <li>• Examination of the whole liver</li> <li>• Higher applicability than TE (ascites and obesity)</li> <li>• High performance for cirrhosis</li> </ul>
<b>Disadvantages</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-specific of the liver</li> <li>• Unable to discriminate between intermediate stages of fibrosis</li> <li>• Performance not as good as TE for cirrhosis</li> <li>• Cost and limited availability (proprietary)</li> <li>• Limitations (hemolysis, Gilbert syndrome, inflammation...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requires a dedicated device</li> <li>• ROI cannot be chosen</li> <li>• Unable to discriminate between intermediate stages of fibrosis</li> <li>• Applicability (80%) lower than serum biomarker: (obesity, ascites, operator experience)</li> <li>• False positive in case of acute hepatitis, extra-hepatic cholestasis, liver congestion, food intake and excessive alcohol intake</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unable to discriminate between intermediate stages of fibrosis</li> <li>• Units (m/sec) different from that of TE (kPa)</li> <li>• Narrow range of values (0.5-4.4 m/sec)</li> <li>• Quality criteria not well defined</li> <li>• Prognostic value in cirrhosis?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Further validation warranted</li> <li>• Unable to discriminate between intermediate stages of fibrosis</li> <li>• Quality criteria not well defined</li> <li>• Learning curve?</li> <li>• Influence of inflammation?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Further validation warranted especially in comparison with TE</li> <li>• Not applicable in case of iron overload</li> <li>• Requires a MRI facility</li> <li>• Time-consuming</li> <li>• Costly</li> </ul>

## **STIFFNESS E FIBROSI NON SONO EQUIVALENTI**

- Colestasi, congestione cardiaca ed attività necroinfiammatoria sovrastimano la stiffness
- Varia con il variare delle transaminasi

# Indicazioni alla biopsia epatica nel 2015 (AASLD 2009-> EFSUMB 2013 –WFUMB-EASL 2015)

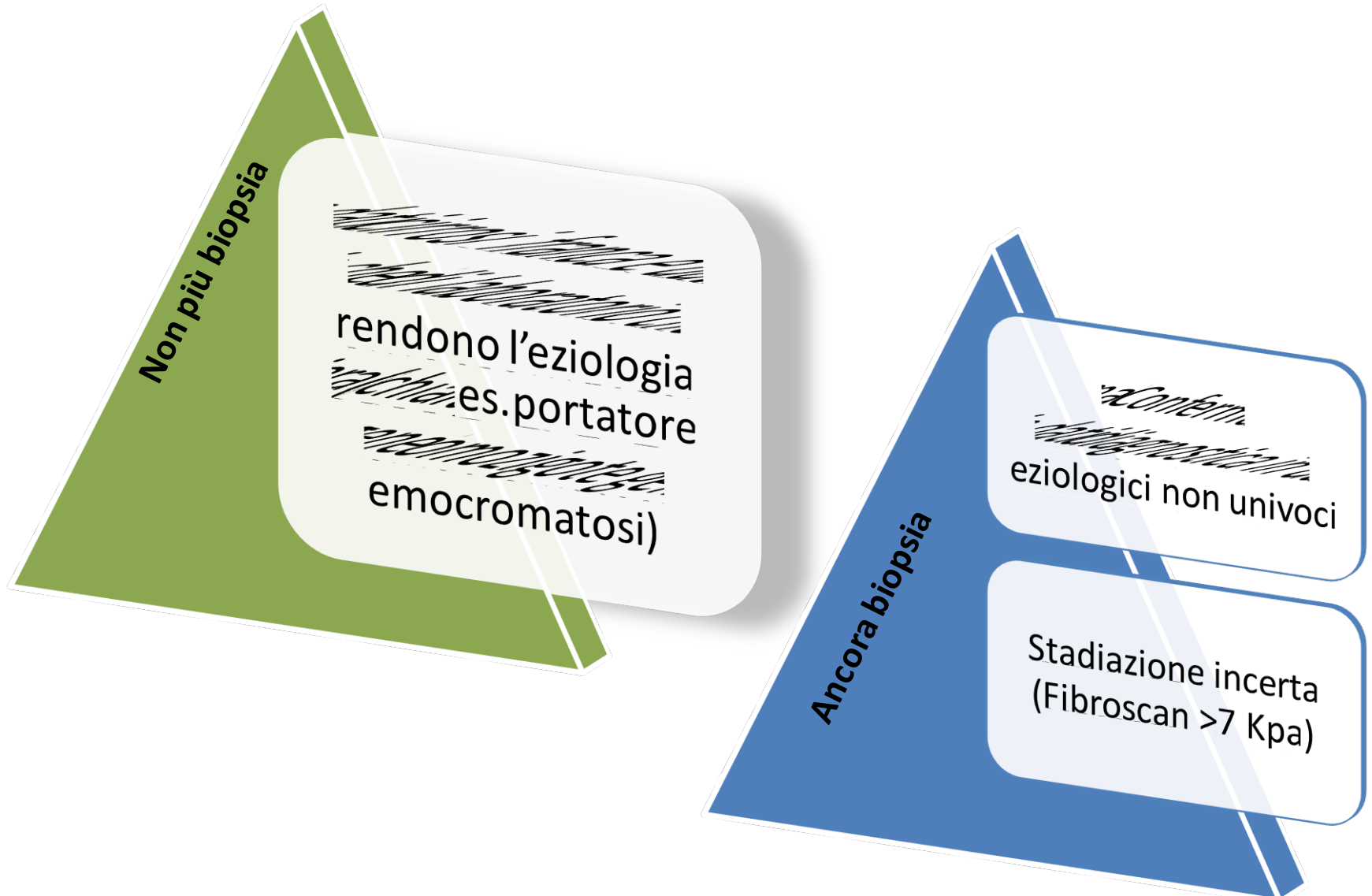
## 1. Grading e staging dell'epatite cronica HCV, HBV e HDV relata





3. Diagnosi epatite autoimmune (forme AMA negative) e stadiazione della cirrosi biliare primitiva e della colangite sclerosante dei piccoli dotti → **biopsia**

4. Diagnosi delle malattie epatiche da difetti metabolici (emocromatosi, Wilson, glicogenosi...)



## ANCORA BIOPSIA

- 5. Diagnosi in soggetti con alterazioni degli enzimi epatici da cause sconosciute.
- ~~Diagnosi di insufficienza epatica acuta~~
- ~~Diagnosi di insufficienza epatica acuta~~  
epatico da farmaci se enzimi epatici persistentemente alti / progressione dopo sospensione farmaco

## ANCORA BIOPSIA

- febbre di ndd
- 10. Disfunzione epatica dopo OLT
- 11. Valutazione dell'idoneità fegato da cadavere e da vivente



SIEMC

Società Italiana di Ecografia  
in Medicina e Chirurgia

II CORSO NAZIONALE E  
SEMINARI DI  
ECOGRAFIA CLINICA  
SIEMC



RIMINI,

4-7 OTTOBRE 2015

AQUA HOTEL + ARIA HOTEL

CHRONIC LIVER DISEASE (CLD) IS  
WIDESPREAD IN THE US.



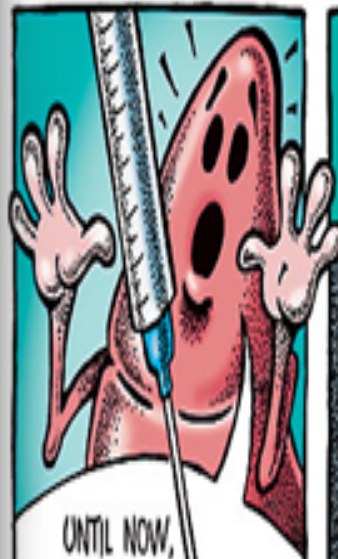
LIVER CIRRHOSIS IS THE SILENT  
KILLER OF CLD



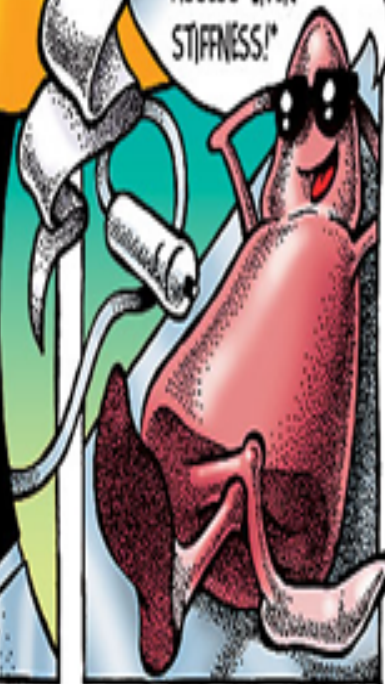
Grazie per l'attenzione

THE HEALTHY LIVER!

SAFE,  
PAINLESS  
FIBROSCANS TO  
ASSESS LIVER  
STIFFNESS!\*



UNTIL NOW,  
LIVER FIBROSIS COULD  
ONLY BE ASSESSED BY  
LIVER BIOPSY!



DO YOU KNOW YOUR SCORE?  
YOUR LIVERLAB FIBROSCAN SCORE!



THE LiverLAB