

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN KHÔNG XÂM NHẬP

Trần Thị Khánh Tường¹, Hoàng Trọng Thăng²

(1) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

(2) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Xác định giai đoạn xơ hóa gan rất quan trọng trong tiên lượng, tầm soát và chỉ định điều trị ở bệnh nhân có bệnh gan mạn trong thực hành lâm sàng. Sinh thiết gan vẫn là tiêu chuẩn vàng để đánh giá xơ hóa gan nhưng đã bộc lộ một số hạn chế. Để khắc phục những hạn chế này, các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập đã ra đời và được áp dụng ngày càng rộng rãi hơn. Các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập thường bao gồm hai nhóm chính: các chỉ điểm sinh học và những kỹ thuật đo độ cứng của gan. Tuy nhiên, phương pháp nào cũng có những ưu điểm và hạn chế riêng. Một số nghiên cứu đã cho thấy khi kết hợp các phương pháp này với nhau đã làm tăng độ chính xác trong đánh giá xơ hóa gan và làm giảm nhu cầu phải sinh thiết gan. Bài viết này nhằm cập nhật những thuận lợi, bất lợi, độ chính xác trong chẩn đoán và ứng dụng lâm sàng của các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập.

Từ khóa: *xơ hóa gan, độ cứng của gan, bệnh gan mạn*

Summary

NONINVASIVE ASSESSMENT OF HEPATIC FIBROSIS

Tran Thi Khanh Tuong¹, Hoang Trong Thang²

(1)Dept. of Internal Medicine, Pham Ngoc Thach University of Medicine

(2)Dept. of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy

Staging of hepatic fibrosis is crucial for prognosis, surveillance and treatment decision in patients with chronic liver diseases in clinical practice. Liver biopsy has still the gold standard for assessment of hepatic fibrosis, but it has some limitations. To overcome this, non-invasive methods were developed. The methods of noninvasive assessment of liver fibrosis were divided into two main groups: serum biomarkers and techniques measuring liver stiffness. Each method has its own advantages and limits. Some studies suggest that the effectiveness of noninvasive methods for assessing liver fibrosis may increase when they are combined. The aim of this article is to review and update the different non invasive methods for assessment of hepatic fibrosis, their advantages, disadvantages, diagnostic accuracy and their applications in clinical practice.

Key words: *hepatic fibrosis, liver stiffness, chronic liver disease*

1. DẪN NHẬP

Bệnh gan mạn là một trong những nguyên nhân quan trọng gây bệnh nặng và tử vong trên thế giới. Hầu hết các bệnh gan mạn đều dẫn đến xơ hóa gan và tiến triển đến xơ gan. Xơ hóa là hậu quả của tổn thương mạn tính ở gan, biểu hiện bởi sự tích tụ cơ chất gian bào bất chấp nguyên nhân. Đánh giá chính xác giai đoạn xơ hóa gan rất quan trọng trong thực hành lâm sàng. Cho đến nay, sinh thiết gan vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá mức độ xơ hóa gan. Tuy nhiên, sinh thiết gan là phương pháp xâm

nhập có biến chứng, đồng thời bộc lộ một số hạn chế: kết quả bị ảnh hưởng bởi kích thước mẫu, vị trí sinh thiết và sự phân tích của các nhà giải phẫu bệnh. Vì vậy, hiện nay trên thế giới đã và đang phát triển nhiều phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập. Rất nhiều nghiên cứu cho thấy các phương pháp này có thể thay thế một phần sinh thiết gan với độ chính xác khác nhau. Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ điểm lại một số đặc điểm, ứng dụng lâm sàng của các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập trong bệnh gan mạn.

2. VAI TRÒ CỦA ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN

Theo phân loại Metavir của giải phẫu bệnh, các giai đoạn xơ hóa gan bao gồm F0 (không có xơ hóa), F1 (xơ hóa khoảng cửa), F2 (xơ hóa khoảng cửa với vài cầu nối), F3 (xơ hóa bất cầu) và F4 (xơ gan). Có 4 mức độ xơ hóa gan: không xơ hóa hay xơ hóa nhẹ khi F0, F1; xơ hóa đáng kể (significant fibrosis) khi $\geq F2$ (F2-4), xơ hóa nặng (advance fibrosis) khi $\geq F3$ (F3-4) và xơ gan (F4). Việc xác định mức độ xơ hóa gan có 3 vai trò chính sau đây:

- Xác định mức độ tổn thương gan để quyết định bắt đầu điều trị, đặc biệt đối với viêm gan mạn do vi-rút C, để tránh tiến triển đến xơ gan khi có xơ hóa đáng kể.
- Thiết lập chế độ theo dõi đặc biệt, xác định thời gian tối ưu để bắt đầu tầm soát biến chứng (ung thư tế bào gan, giãn tĩnh mạch thực quản...) đối với xơ hóa nặng.
- Theo dõi điều trị: đánh giá tiến triển hay thoái triển xơ hóa gan.

3. PHÂN LOẠI CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN

Các phương pháp đánh giá xơ hóa gan bao gồm 2 nhóm chính: xâm nhập và không xâm nhập (bảng 1)

Bảng 1. Các phương pháp đánh giá xơ hóa gan

Xâm nhập	Sinh thiết gan
Không xâm nhập	Chỉ điểm sinh học - Các chỉ điểm xơ hóa gián tiếp - Các chỉ điểm xơ hóa trực tiếp ✓ Không chuyên biệt ✓ Chuyên biệt
	Chẩn đoán hình ảnh - Hình ảnh cắt ngang - Đo độ đàn hồi gan ✓ Tĩnh: Đo độ đàn hồi thời gian thực (Real-Time Elastography: RTE) ✓ Động: Đo độ đàn hồi thoáng qua (Transient Elastography: TE) - Đo độ đàn hồi bằng MRI (Magnetic Resonance Elastography: MRE) - Kỹ thuật tạo hình xung lực xạ âm(Acoustic Radiation Force Impulse: ARFI) - Đo độ đàn hồi sóng biến dạng (Shear Wave Elastography: SWE)

4. CÁC CHỈ ĐIỂM SINH HỌC (BIOMARKERS)

Các chỉ điểm sinh học được tính toán dựa vào các thông số của một số xét nghiệm, (ví dụ như chỉ số APRI dựa vào ngưỡng AST và số lượng tiểu cầu). Một số chỉ điểm đơn giản được tính toán dựa vào một vài thông số đơn giản như ARRI, FIB4,

điểm xơ hóa NAFLD; một số được tính toán phức tạp hơn đòi hỏi nhiều thông số như Fibrotest, Fibrosure, Fibrometre...

4.1. Các chỉ điểm gián tiếp

Các chỉ điểm sinh hóa gián tiếp chính được sử dụng nhiều trong thực hành lâm sàng

Bảng 2. Các chỉ điểm sinh hóa gián tiếp chính

Chỉ điểm	Các thông số cần có	Bệnh	Mức độ xơ hóa gan	Độ chính xác (AUROC)
ARFI	AST, tiểu cầu	HCV [13]	Đáng kể Nặng Xơ gan	0,77 0,80 0,83
FIB4	Tuổi, AST, ALT, tiểu cầu	HCV [23] Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) [20]	Nặng Xơ gan Nặng	0,85 0,91 0,86
Fibrotest	A2M, GGT, haptoglobin, apoA1, bilirubin toàn phần	Bệnh gan mạn [21] (NAFLD, vi-rút, rượu) HCV [9]	Đáng kể Đáng kể Xơ gan	0,84 0,79 0,86
Hepascore	Tuổi, giới, HA, A2M, GGT, bilirubin	HCV [9] Rượu[16]	Đáng kể Xơ gan Nặng Xơ gan	0,79 0,89 0,83 0,94
Fibrometre	Tuổi, HA, A2M, PT, tiểu cầu, urea, AST	HCV[9]	Đáng kể Xơ gan	0,82 0,91

Các chỉ điểm khác

Các chỉ điểm khác bao gồm chỉ số Forns, Lok, FibroIndex, ActiTest, chỉ số Zeng... cũng cho thấy có độ chính xác đối với chẩn đoán xơ hóa đáng kể dưới 0,8, nhưng đều từ 0,8 trở lên trong chẩn đoán xơ gan đặc biệt đối với bệnh gan mạn do vi-rút C [9]. Một số chỉ điểm được dùng để đánh giá xơ hóa gan trong một số bệnh gan riêng biệt như điểm xơ hóa NAFLD (NAFLD fibrosis score), điểm BART và BAAT trong NAFLD; chỉ số PGA và PGAA trong bệnh gan rượu.

4.2. Các chỉ điểm trực tiếp

Xơ hóa gan là kết quả của sự thay đổi về số lượng và chất lượng của các cơ chất gian bào. Các chỉ điểm xơ hóa gan trực tiếp phản ánh quá trình tổng hợp và thoái biến collagen, các men liên quan đến quá trình sinh tổng hợp hay thoái biến glycoprotein của cơ chất gian bào và proteoglycans/glycosaminoglycans. Các chỉ điểm trực tiếp gồm 2 nhóm, được trình bày ở bảng 3. Cũng như các chỉ điểm gián tiếp, các chỉ điểm này vẫn chưa có chỉ điểm nào được xem là đạt chuẩn và hiện đang rất ít sử dụng trong thực hành lâm sàng và đang cần nghiên cứu nhiều hơn.

Bảng 3. Các chỉ điểm sinh học trực tiếp

Không chuyên biệt - FibroSpect II: gồm axit hyaluronic, TIMP-1 và alpha-2-macroglobulin - SHASTA: kết hợp Hyaluronic Acid, AST và Albumin - Bảng xơ hóa gan châu Âu (The European Liver Fibrosis panel: ELF) : tuổi, nồng độ axit hyaluronic, amino-terminal propeptide của collagen loại III và TIMP-1
Chuyên biệt - Liên quan đến lắng đọng cơ chất gian bào • Procollagen type I carboxy-terminal peptide (PICP) • Procollagen type III amino-terminal peptide (PIIINP or P3NP) • Collagens loại I, IV : Laminin, Hyaluronic acid, Chondrex - Liên quan đến thoái biến cơ chất gian bào • Matrix metalloproteinase-2, 3, 9 • TIMP-1 và 2 - Các Cytokin và Chemokin liên quan đến xơ hóa gan • Yếu tố tăng trưởng biến đổi (Transforming growth factor: TGF) beta, alpha • Yếu tố tăng trưởng từ tiểu cầu (Platelet derived growth factor: PDGF)

4.3. Ưu điểm và hạn chế

Các chỉ điểm sinh học là phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập, có khả năng xác định hay loại trừ xơ hóa nặng với độ chính xác tốt (AUROC >0,8) và rất tốt trong chẩn đoán xơ gan.

Bất lợi chung của các chỉ điểm sinh học là không tin cậy trong việc phân biệt giữa các giai đoạn xơ hóa khác nhau; kém nhạy ở các giai đoạn xơ hóa sớm; không chuyên biệt cho gan do đó, có thể bị ảnh hưởng khi có tình trạng viêm, có xơ hóa các tạng ngoài gan và bị ảnh hưởng bởi tốc độ thải trừ khi suy thận, suy gan hay ứ mật. Hiện nay vẫn chưa có chỉ điểm nào được xem là đạt chuẩn và sự lựa chọn chỉ điểm nào tùy thuộc vào khả năng thực hiện ở nơi đó.

5. XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

5.1. Hình ảnh cắt ngang

Siêu âm (SA), CT scan và MRI không thể phát hiện xơ hóa gan ở giai đoạn sớm, chỉ có thể tin cậy đối với một số biểu hiện xơ gan như nốt tăng sinh

và dấu hiệu tăng áp tĩnh mạch cửa (tăng đường kính và giảm vận tốc dòng chảy tĩnh mạch cửa. Vai trò chính của các phương tiện này là xác nhận xơ gan ở những bệnh nhân có bệnh cảnh lâm sàng của bệnh gan mạn tiến triển .

5.2. Đo độ đàn hồi gan

Các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan đều dựa trên một nguyên lý chung là đo sự biến dạng của mô gan dưới tác động của một lực. Sự biến dạng này tùy thuộc vào độ cứng hay độ đàn hồi của gan. Kỹ thuật đo độ đàn hồi gồm 3 bước sau đây:

(1) Tạo lực tác động lên mô gan gây ra sự biến dạng:

- Độ đàn hồi tĩnh như RTE: lực được tạo ra bởi sự đè nén cơ học.

- Đo độ đàn hồi động: lực tạo ra do nhiều nguồn gốc khác nhau, tác động lên mô gan tạo ra sóng biến dạng (shear wave). Vận tốc sóng biến dạng càng cao thì mô gan càng cứng, tương ứng với độ xơ hóa càng nhiều. Đối với kỹ thuật TE (máy Fibroscan), lực được tạo ra bởi sự rung cơ học thoáng qua hay

liên tục như MRE. Đối với kỹ thuật ARFI và SWE lực được tạo ra bởi xung lực xạ âm.

(2) Ghi nhận sự biến dạng hay vận tốc sóng biến dạng bằng chùm siêu âm theo dõi.

(3) Xử lý và cho kết quả độ cứng hay độ đàn hồi của gan

Độ cứng của gan gồm 2 thành phần: tĩnh do mức độ xơ hóa quyết định và động liên quan đến áp lực thủy tĩnh và áp lực thẩm thấu trong mô gan. 2 áp lực này thay đổi trong trường hợp viêm cấp, sung huyết và ứ mật trong gan, do đó bất lợi chung của các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan là không chính xác trong những trường hợp nêu trên.

Kỹ thuật RTE

Nguyên lý

Người làm tạo một áp lực nhẹ nhàng với đầu dò SA để tạo ra biến dạng mô bên dưới. Trong trường hợp này, chỉ có mô bị biến dạng do đè nén được đo, chứ không phải trực tiếp đo độ đàn hồi. Sự biến dạng được coi là tỷ lệ nghịch với độ đàn hồi. Một bản đồ màu sắc của độ đàn hồi mô được ghi nhận. Đây là một phương pháp định tính, không định lượng.

Thuận lợi

- Nhanh, không đau, có thể đo lại, kết quả có ngay tức thì
- Không bị hạn chế bởi bàng bụng
- RTE được tích hợp vào máy siêu âm qui ước, do đó đánh giá được đồng thời hình ảnh siêu âm B mode và Doppler mode

Hạn chế

- Kỹ thuật không định tính
- Phụ thuộc vào người làm do sử dụng hệ thống đè nén bằng tay
- Thiếu thông tin do chưa nghiên cứu nhiều

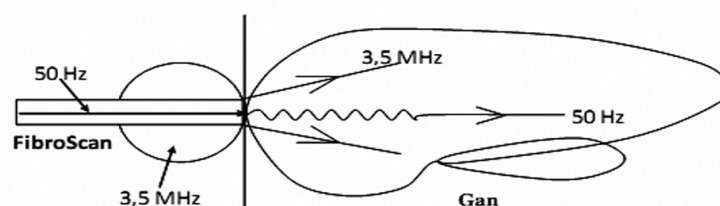
Giá trị sử dụng

RTE chủ yếu dùng để đánh giá xơ hóa gan và khảo sát u gan. Những nghiên cứu trước đây cho thấy RTE không tốt bằng các kỹ thuật siêu âm đàn hồi khác. Tuy nhiên, nghiên cứu gần đây của Colombo S và cộng sự (2012) [2] cho thấy với RTE cải tiến, không có sự khác biệt đáng kể so với kỹ thuật TE, ARFI và trong chẩn đoán xơ gan nhưng TE và ARFI tốt hơn RTE trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể với AUROC lần lượt là 0,897; 0,815; 0,715. RTE có khá nhiều hạn chế, do vậy hiện chưa được đề nghị sử dụng trong thực hành lâm sàng.

Kỹ thuật TE

Nguyên lý

Máy Fibroscan của hãng Echoscen (Pháp) đo độ đàn hồi gan dựa vào kỹ thuật TE (hình 1). Sóng biến dạng được tạo ra bởi xung cơ học bên ngoài qua bộ rung (vibrator) có tần số siêu âm thấp 50 Hz. Vận tốc sóng biến dạng được đo bằng đầu dò siêu âm một chiều tần số 3,5 MHz. Độ đàn hồi gan được biểu thị bằng đơn vị kPa (kilopascals) và được đo ở độ sâu 25-65mm, trong vùng quan tâm (Region of Interest: ROI) có kích thước 1x 4cm, lớn hơn gấp 200 lần so với mẫu mô sinh thiết [24]



$$E = 3\rho V_s^2$$

E : năng lượng

ρ : mật độ khối (1000 Kg/m³)

V_s : vận tốc trên sóng dộng

Hình 1. Nguyên lý của kỹ thuật TE

Nguồn: Frulio, N., Trillaud, H. *Diagnostic and interventional imaging*, 2013[24]

Thuận lợi

- Nhanh, không đau, kết quả có ngay tức thì
- Thực hiện đơn giản
- Tính lặp lại xuất sắc
- Độ chính xác trong đánh giá xơ hóa gan tốt, đã nghiên cứu nhiều và được FDA chấp thuận.

Hạn chế

- Khó đo khi khoang gian sườn hẹp, thành ngực dày trong trường hợp béo phì và không đo được khi bàng bụng, tỷ lệ thất bại chung là 3,1% và không đáng tin cậy là 15,8% [1]. Đầu dò mới XL giảm tỷ lệ thất bại trên bệnh nhân có BMI >40.

- rãi trong thực hành lâm sàng và đã có mặt tại 70 quốc gia trên thế giới.

Nguyên lý

Kỹ thuật ARFI được tích hợp vào máy SA dòng Acuson S2000TM có sẵn của hãng Siemens. Kỹ thuật này hoạt động theo nguyên lý ghi hình bằng xung lực xạ âm, có thể khảo sát các mô ở sâu mà không phải ấn đầu dò. Kỹ thuật ARFI kích thích cơ học mô bằng cách dùng xung đẩy trong thời gian ngắn trong ROI được chọn, tạo nên sóng biến dạng thẳng góc với xung đẩy. Vận tốc sóng biến dạng được đo bằng chùm SA quy ước theo dõi cùng một đầu dò (hình 2).



Nguồn: Lupsor et al, J Gastrointestin Liver Dis, 2009 [14]

xơ hóa gan, kết quả cho thấy tỷ lệ thất bại của TE cao hơn 3 lần so với ARFI (6,6% so với 2,1%, $p < 0,001$). Độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của ARFI và TE trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và xơ gan tương tự nhau.

- ## Nguyên lý

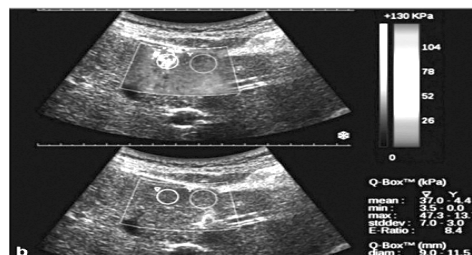
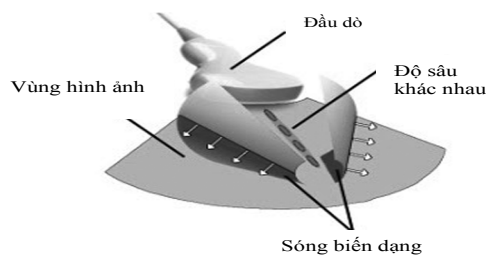
Tương tự kỹ thuật ARFI, sóng biến dạng cũng được tạo ra bởi xung lực xạ âm. Nhưng khác với ARFI, chùm xung đẩy được tạo với nhiều độ sâu tăng dần và quét không những một mặt phẳng mà còn quét cả 2 mặt bên tạo ra nón biến dạng (conical shear wave) (hình 3). Sự lan truyền của sóng biến dạng được ghi nhận bởi hình ảnh SA với tốc độ 20.000 hình ảnh/giây (UltraFast TM Imaging) tạo nên bản đồ màu sắc 2 chiều thời gian thực. Đo vận tốc sóng biến dạng được thực hiện trên một hay nhiều ROI (được gọi là Q-box). Kết quả đo độ đàn hồi có giá trị tối thiểu, tối đa, trung bình và độ lệch chuẩn với cả 2 đơn vị m/s hay kPa.

Thuận lợi

Tương tự ARFI, nhưng vượt trội hơn ARFI là đo thời gian thực, có thể kiểm tra lại bởi hình ảnh còn lưu giữ trên máy, kích thước Q-box thay đổi được và kết quả trình bày cả 2 đơn vị.

Kỹ thuật ARFI có giá trị cao trong đánh giá xơ hóa gan tương tự TE, nhưng giải quyết được một số hạn chế của TE như thực hiện được trên bệnh nhân béo bụng, khoang gian sườn hẹp và béo phì. Tuy nhiên, kỹ thuật này chưa được đánh giá và sử dụng rộng rãi như TE, do đây là một kỹ thuật mới cần nhiều nghiên cứu hơn nữa.

Nghiên cứu phân tích tổng hợp mới nhất của Nierhoff J và cộng sự (2013) [18] cho thấy kỹ thuật ARFI có độ chính xác cao với AUROC là 0,84 trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể, 0,89 cho xơ hóa nặng và xơ gan là 0,9. Bota và cộng sự (2013) [7] đã tiến hành nghiên cứu phân tích tổng hợp nhằm so sánh ARFI và TE trong chẩn đoán



Hình 3. a. Nón sóng biến dạng từ các chùm xung đẩy ở độ sâu tăng dần. b. Bảng đồ màu sắc và Q-box.

Nguồn: Frulio, N., Trillaud, H. *Diagnostic and interventional imaging*. 2013 [24]

Hạn chế

Đây là kỹ thuật mới do đó chưa được đánh giá đầy đủ, cần nhiều nghiên cứu hơn nữa.

Giá trị sử dụng

Nghiên cứu bước đầu cho thấy kỹ thuật này chính xác hơn TE trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể trên bệnh nhân bệnh gan mạn do vi-rút C [3].

6. KẾT HỢP CÁC PHƯƠNG PHÁP

Mỗi phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập đều có những ưu khuyết điểm riêng. Do đó, để tăng độ chính xác trong chẩn đoán và hạn chế sinh thiết gan, đã có nhiều nghiên cứu kết hợp 2 phương pháp với nhau như 2 chỉ điểm sinh học, 2 kỹ thuật đo độ đàn hồi hay một chỉ điểm sinh học với một kỹ thuật đo độ đàn hồi. Nghiên cứu của Crisan D và cộng sự (2012) [10] cho thấy APRI hay FIB-4 kết hợp với Fibrometer làm tăng AUROC trong dự đoán xơ hóa đáng kể từ 69,07 lên 82,27 đối với APRI và từ 57,74 lên 81,33 đối với FIB-4 có ý nghĩa thống kê; APRI kết hợp với TE có AUROC cao hơn TE hay APRI đơn độc trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa gan. Nghiên cứu khác của Sporea I và cộng sự [4] cho thấy khi kết hợp kỹ thuật TE với ARFI làm tăng độ đặc hiệu với giá trị dự đoán dương là 96,8% giá trị dự đoán âm là 94,4% trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể.

7. ÁP DỤNG CHO CÁC BỆNH GAN MẠN THƯỜNG GẶP

7.1. Bệnh gan mạn do vi-rút

Đa số các chỉ điểm sinh học và các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan được nghiên cứu đầu tiên và nhiều nhất trên bệnh gan mạn do vi-rút C, sau đó cũng được áp dụng cho bệnh gan mạn do vi-rút B.

Các chỉ điểm thường được áp dụng trên nhóm bệnh lý gan này gồm các chỉ điểm đơn giản như APRI, FIB4 hay phức tạp hơn như Fibrotest, Hepascore, Fibrometer với độ chính xác trong đánh giá xơ hóa đáng kể $> 0,7$ và xơ hóa nặng hay xơ gan $> 0,8$ [9].

Về chẩn đoán hình ảnh, các kỹ thuật đo độ đàn

hồi như TE, ARFI hiện đang được sử dụng khá nhiều, đặc biệt là kỹ thuật TE, trong đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập đối với bệnh gan mạn do vi-rút với độ chính xác tốt (AUROC $> 0,8$) trong đánh giá xơ hóa đáng kể và xuất sắc trong xơ hóa nặng và xơ gan (AUROC $> 0,9$).

7.2. Bệnh gan rượu

Nghiên cứu phân tích tổng hợp (2012) [19] về giá trị chẩn đoán các chỉ điểm sinh học trên bệnh gan rượu cho thấy ngoài FibroTest, FibroMeter A và Hepascore (AUROC $> 0,9$ đối với xơ gan và $> 0,8$ đối với xơ hóa đáng kể và xơ hóa nặng), PGA và PGAA có độ chính xác tốt trong chẩn đoán xơ gan (AUROC của PGA và PGAA lần lượt là 0,83 và 0,89), xơ hóa nặng (AUROC của PGA là 0,84) và xơ hóa đáng kể (AUROC của PGA và PGAA lần lượt là 0,78 và 0,81).

Về giá trị của kỹ thuật TE, nghiên cứu của Nguyen-Khac E và cộng sự [17] cho thấy AUROC để dự đoán xơ hóa đáng kể, xơ hóa nặng và xơ gan ở bệnh nhân bị bệnh gan rượu đều $> 0,9$.

7.3. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD)

Các chỉ điểm sinh học có giá trị nhất để đánh giá xơ hóa gan trên bệnh nhân NAFLD là điểm xơ hóa NAFLD và FIB 4. Cả 2 chỉ điểm này đều có giá trị dự đoán âm $> 0,9$ trong chẩn đoán xơ hóa nặng, do đó có thể giúp loại trừ xơ hóa nặng và hạn chế sinh thiết gan trong 75% trường hợp [5] với độ chính xác là 0,85 [15].

Cũng như bệnh gan mạn do vi-rút, kỹ thuật TE và ARFI cho thấy có giá trị trong đánh giá xơ hóa gan trên NAFLD. AUROC của 2 kỹ thuật này trong xơ hóa đáng kể $> 0,8$, xơ hóa nặng $> 0,85$ và xơ gan $> 0,9$ [12].

8. KẾT LUẬN

- Đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập đối với bệnh gan mạn gồm các chỉ điểm sinh học và các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh chủ yếu là các kỹ thuật đo độ đàn hồi gan.

- Các chỉ điểm sinh học có thể phân biệt có hay

không có xơ hóa đáng kể, đặc biệt tốt trong xơ hóa nặng và xơ gan.

- Các phương pháp đo độ đàn hồi gan như TE, ARFI, SWE đều có độ chính xác cao. TE được nghiên cứu nhiều nhất và đã được FDA chấp thuận.

- Mỗi phương pháp đánh giá xơ hóa đều có điểm thuận lợi và bất lợi riêng do đó việc kết hợp các phương pháp với nhau có thể hạn chế những bất lợi, tăng độ chính xác và giúp hạn chế sinh thiết gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al, (2010). "Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations". *Hepatology* 51(3): 828-35.
2. Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A, et al, (2012). "Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis". *J Gastroenterol Hepatol* 47(4): 461-9.
3. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, et al, (2012). "Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study". *Hepatology* 56(6): 2125-33.
4. Sporea I, Sirli R, Popescu A, et al, (2011). "Is it better to use two elastographic methods for liver fibrosis assessment?". *World J Gastroenterol* 17(33): 3824-9.
5. Sumida, Yoshio, (2014). "Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis". *World J Gastroenterol* 20(2): 475-85.
6. Adebajo CO, Talwalkar JA, Poterucha JJ, et al, (2012). "Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis in patients with recurrent hepatitis C virus after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis". *Liver Transpl* 18(3): 323-31.
7. Bota S, Herkner H, Sporea I, (2013). "Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis". *Liver Int* 33(8): 1138-47.
8. Chon YE, Choi EH, Song K J, et al, (2012). "Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis". *PLoS One* 7(9): e44930.
9. Chou R, Wasson N, (2013). "Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review". *Ann Intern Med* 158(11): 807-20.
10. Crisan D, Radu C, Lupsor M, (2012). "Two or More Synchronous Combination of Noninvasive Tests to Increase Accuracy of Liver Fibrosis Assesment in Chronic Hepatitis C; Results From a Cohort of 446 Patients". *Hepat Mon* 12(3): 177-84.
11. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al, (2008). "Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis". *Gastroenterology* 134(4): 960-74.
12. Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J, et al (2012). "Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD". *Eur J Radiol* 81(3): 325-31.
13. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, (2011). "Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis". *Hepatology* 53(3): 726-36.
14. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, (2009). "Performance of a New Elastographic Method (ARFI technology) Compared to Unidimensional Transient Elastography in the Noninvasive Assessment of Chronic Hepatitis C. Preliminary Results". *J Gastrointestin Liver Dis* 18(3): 303-10.
15. Musso G, Gambino R, Cassader M et al, (2011). "Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity". *Ann Med* 43(8): 617-49.
16. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A, et al, (2009). "Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease". *Hepatology* 49(1): 97-105.
17. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, et al, (2008). "Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests". *Aliment Pharmacol Ther* 28(10): 1188-98.
18. Nierhoff J, Chávez Ortiz AA, Herrmann E, (2013). "The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis". *Eur Radiol* 23(11): 3040-53.
19. Parkes J, Guha IN, Harris S, et al, (2012). "Systematic review of the diagnostic performance of serum markers of liver fibrosis in alcoholic liver disease". *Comp Hepatol* 11(1): 5.
20. Pérez-Gutiérrez OZ, Hernández-Rocha C, Candia-Balboa RA, et al, (2013). "Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population". *Ann Hepatol* 12(3): 416-24.
21. Poynard T, Morra R, Halfon P, et al, (2007). "Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease". *BMC Gastroenterol* 7: 40.
22. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, et al, (2007). "Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis". *Clin Gastroenterol Hepatol* 5(10): 1214-20.
23. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al, (2007). "FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest". *Hepatology* 46(1): 32-6.
24. Frulio, N., Trillaud, H., (2013). "Ultrasound elastography in liver". *Diagnostic and interventional imaging* 94(5): 515-34.