

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

TRẦN THỊ KHÁNH TƯỜNG

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN
XƠ HÓA GAN BẰNG PHỐI HỢP
KỸ THUẬT ARFI VỚI APRI
Ở CÁC BỆNH NHÂN VIÊM GAN MẠN**

**Chuyên ngành : NỘI TIÊU HÓA
Mã số: 62.72.01.43**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ-2015

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

Người hướng dẫn khoa học:

GS TS HOÀNG TRỌNG THẮNG

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế

Vào lúc:.....giờ.....ngày.....tháng.....năm 2015

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia;
- Trung tâm học liệu - Đại học Huế
- Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tần suất viêm gan mạn trên thế giới ngày càng tăng không chỉ ở Châu Âu mà cả ở Châu Á do tần suất bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) ngày càng gia tăng. Xơ hóa gan là hậu quả của tổn thương gan mạn tính, biểu hiện bởi sự tích tụ cơ chất gian bào do sự mất cân bằng giữa sản xuất, lắng đọng và phá hủy. Xơ hóa gan sẽ diễn tiến đến xơ gan và ung thư gan. Đánh giá mức độ xơ hóa gan rất cần thiết trong chỉ định điều trị, theo dõi và tiên lượng viêm gan mạn, góp phần quan trọng nhằm giảm tỷ lệ tiến triển đến xơ gan và ung thư gan.

Sinh thiết gan vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá xơ hóa gan, tuy nhiên, sinh thiết gan là phương pháp xâm nhập, có thể có biến chứng và một số hạn chế. Do đó, các phương pháp đánh giá xơ hóa gan không xâm nhập trên thế giới ngày càng phát triển nhằm hạn chế sinh thiết gan. Các phương pháp này bao gồm các chỉ điểm sinh học và các phương pháp chẩn đoán hình ảnh. Trong các chỉ điểm sinh học, chỉ số tỷ số AST trên tiểu cầu (The Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index: APRI) là chỉ điểm đơn giản, có sẵn, giá thành thấp nhưng chính xác. Trong các phương pháp đo độ đàn hồi, kỹ thuật ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging) là một kỹ thuật mới, đánh giá độ cứng gan một cách nhanh chóng và có giá trị tương đương với kỹ thuật đo độ đàn hồi thoáng qua (transient elastography: TE). APRI, kỹ thuật đo độ đàn hồi thoáng qua và kỹ thuật ARFI có lẽ là những phương pháp không xâm nhập, nhanh chóng, đơn giản, giúp đánh giá xơ hóa gan phù hợp với nước ta hiện nay.

Các nghiên cứu về kỹ thuật ARFI và APRI trên thế giới khá nhiều, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào phối hợp 2 phương pháp này trong đánh giá xơ hóa gan. Tại Việt Nam, có vài nghiên cứu về 2 phương pháp này có đối chiếu với sinh thiết gan với cỡ mẫu khá nhỏ, nhưng chưa có một nghiên cứu nào về phối hợp 2 phương pháp này, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Nghiên cứu giá trị chẩn đoán xơ hóa gan bằng phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI ở các bệnh nhân viêm gan mạn”, với 2 mục tiêu sau:

1. Khảo sát vận tốc sóng biến dạng đo bằng kỹ thuật ARFI và APRI ở bệnh nhân viêm gan mạn và mối tương quan với giai đoạn xơ hóa gan theo phân loại giải phẫu bệnh Metavir.

2. Xác định giá trị ngưỡng, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương, giá trị dự đoán âm và độ chính xác của APRI, kỹ thuật ARFI và sự phối hợp 2 phương pháp này trong chẩn đoán xơ hóa gan ở các bệnh nhân viêm gan mạn.

- **Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của nghiên cứu**

+ **Ý nghĩa khoa học**

Nghiên cứu này giúp xác định giá trị ngưỡng, độ nhạy, độ chuyên, giá trị dự đoán dương (PPV), giá trị dự đoán âm (NPV) và độ chính xác của kỹ thuật ARFI, APRI và sự phối hợp của 2 phương pháp này trong chẩn đoán các mức độ xơ hoá gan ở các bệnh nhân viêm gan mạn.

Nghiên cứu còn làm rõ mối tương quan giữa vận tốc sóng biến dạng đo bằng kỹ thuật ARFI và APRI với giai đoạn xơ hoá gan ở bệnh nhân viêm gan mạn và bước đầu cung cấp giá trị ngưỡng của vận tốc sóng biến dạng cho các giai đoạn xơ hoá gan của người Việt Nam có đối chiếu với giải phẫu bệnh.

+ **Ý nghĩa thực tiễn**

Kết hợp ARFI với APRI giúp xác định bệnh nhân có hay không có xơ hoá đáng kể hay nặng tốt hơn trong thực hành lâm sàng.

+ **Đóng góp mới của nghiên cứu**

Đây là luận án đầu tiên trên thế giới cũng như ở Việt Nam nghiên cứu về sự phối hợp kỹ thuật ARFI và APRI trong chẩn đoán mức độ xơ hoá gan ở bệnh nhân viêm gan mạn.

Luận án cho chúng ta tầm nhìn toàn diện về vai trò của kỹ thuật ARFI, APRI và sự phối hợp của chúng để đánh giá xơ hoá gan ở bệnh nhân viêm gan mạn.

- **Cấu trúc luận án**

Luận án gồm 111 trang: 4 trang đặt vấn đề, 34 trang tổng quan tài liệu, 23 trang đối tượng và phương pháp nghiên cứu, 23 trang kết quả, 34 trang bàn luận, 2 trang kết luận và 1 trang kiến nghị.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Viêm gan mạn đang là vấn đề sức khỏe chính tại nhiều quốc gia vì tần suất ngày càng tăng và nguy cơ diễn tiến đến xơ gan và ung thư gan nếu không điều trị. Nguyên nhân thường gặp nhất của viêm gan mạn là virus viêm gan B (HBV), viêm gan C (HCV), bệnh gan rượu và viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (non alcoholic steatohepatitis: NASH)

1.1. XƠ HÓA GAN

Xơ hóa là hậu quả của tổn thương mạn tính ở gan. Xơ hoá gan tiến triển là đặc tính của viêm gan mạn, dẫn đến xơ gan và các biến chứng. Vì vậy, đánh giá xơ hoá rất quan trọng trong điều trị bệnh nhân viêm gan mạn. Giai đoạn xơ hoá gan không những có ý nghĩa tiên lượng, giúp xác định thời điểm tối ưu để điều trị, sàng lọc và tầm soát các biến chứng (ung thư gan, dẫn tĩnh mạch thực quản) ở bệnh nhân xơ hoá nặng và xơ gan, mà còn giúp dự đoán và theo dõi đáp ứng điều trị. Có nhiều hệ thống phân loại giải phẫu bệnh (GPB) được sử dụng như Metavir, Knodell IV, Ishak, Scheuer... Thang điểm Metavir được sử dụng nhiều nhất gồm 5 giai đoạn XHG: F0 (không xơ hoá), F1 (xơ hoá khoảng cửa không tạo vách), F2 (xơ hoá khoảng cửa với vài vách), F3 (xơ hoá khoảng cửa với nhiều vách nhưng không xơ gan), F4 (xơ gan)... Dựa vào các giai đoạn, XHG được chia làm 3 mức độ là xơ hóa nhẹ (F0, F1); xơ hóa đáng kể (\geq F2); xơ hóa nặng (\geq F3) và xơ gan (XG) (F4).

1.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

1.2.1. APRI

Công thức tính chỉ số APRI như sau:

$$[(AST / ULN AST) \times 100] / \text{tiểu cầu (109/L)}$$

ULN (upper limit of normal): giới hạn bình thường trên

Nghiên cứu phân tích tổng hợp (2011) cho thấy APRI có độ chính xác vừa phải. Mặc dù, APRI có độ chính xác thấp hơn so với Fibrotest, Fibrometer, Fibroscore đối với xơ hóa đáng kể và XG, nhưng APRI là một công cụ phổ biến, và hữu ích ở các nước có hạn chế về chăm sóc sức khỏe. Hiện chưa có nghiên cứu nào trong nước

về giá trị của chỉ số APRI có đối chiếu với sinh thiết gan được xem là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá xơ hoá gan (XHG).

1.2.2. Kỹ thuật ARFI

ARFI là kỹ thuật siêu âm đàn hồi mới, được tích hợp vào máy siêu âm (SA) dòng Acuson S2000TM và có mặt đầu tiên vào 2008. Tại Việt Nam, kỹ thuật này có tại bệnh viện (BV) Nhật Tân vào 2010, Trung tâm Y khoa Medic ở TP. HCM, và ở Huế vào 2011 và BV Đại học Y Dược TP. HCM vào 2012.

1.2.2.1. Nguyên lý hoạt động

Được tích hợp vào hệ thống SA, ARFI được thực hiện cùng lúc với SA thường quy. Vùng khảo sát được chọn bằng hình ảnh SA B mode. Kỹ thuật ARFI hoạt động theo nguyên lý ghi hình bằng xung lực xạ âm, kích thích cơ học mô bằng xung đẩy trong thời gian ngắn khoảng 0,3 giây trong vùng khảo sát (region of interest: ROI) với một tần số truyền 2,67 MHz. Khi xung qua ROI gây ra sự dịch chuyển mô, mô dời chỗ và trở lại vị trí cũ nên sóng biến dạng thẳng góc xung đẩy. Sự dịch chuyển của mô được đo bằng chùm siêu âm (SA) quy ước theo đôi. SWV càng nhanh thì mô khảo sát càng cứng.

1.2.2.2. Giá trị trong đánh giá XHG

Nghiên cứu phân tích tổng hợp của Nierhoff J (2013) cho thấy AUROC là 0,84 đối với $\geq F2$; 0,89 cho $\geq F3$ và XG là 0,91. Nghiên cứu phân tích tổng hợp của Bota (2013) cho kết quả: độ nhạy, độ đặc hiệu và AUROC của kỹ thuật ARFI và TE đối với $\geq F2$ và XG tương tự nhau. Trong nước chỉ có nghiên cứu của Nguyễn Phước Bảo Quân (2012) trên 241 người khỏe mạnh và 160 bệnh nhân bị bệnh gan mạn, trong đó chỉ sinh thiết gan 23 BN. Kết quả cho thấy SWV tăng ở nhóm bệnh gan mạn và có tương quan giữa SWV và giai đoạn XHG với $R^2=0,5$.

1.2.2.3. Ưu điểm và hạn chế

Ưu điểm

- ARFI là một phương pháp đánh giá XHG dễ dàng, đơn giản, không đau, kết quả có sau vài phút.
- Thực hiện được trên BN có bàng bụng, khoảng gian sườn hẹp và BMI cao mà kỹ thuật đo độ đàn hồi thoáng (Transient Elastography: TE) qua không thực hiện được.
- Vùng khảo sát có thể thấy được do đó tránh được các mạch máu

và chọn được độ sâu để đo.

- Phần mềm ARFI được cài đặt vào máy SA thông thường, do đó vừa khảo sát hình ảnh của gan vừa đánh giá độ cứng của gan cùng lúc.

Hạn chế

- Vùng khảo sát nhỏ (0,5cm x 1cm), đã được xác định trước nên không thể thay đổi kích thước vùng khảo sát;
- Kỹ thuật chưa được đánh giá rộng rãi như TE (FibroScan).

1.2.2. Phối hợp các phương pháp

Phối hợp chỉ số APRI với kỹ thuật TE trong nghiên cứu của Huwart L và cs (2008) có độ chính xác cao hơn so với TE và chỉ số APRI. AUROC của chỉ số APRI, kỹ thuật TE và phối hợp 2 phương pháp lần lượt là 0,709, 0,837, 0,834 đối với $\geq F2$, lần lượt là 0,816, 0,906, 0,944 đối với $\geq F3$ và 0,820, 0,930, 0,944 với F4. Nghiên cứu của Crisan D (2012) cho thấy phối hợp APRI hay FIB-4 với TE tăng độ đặc hiệu lên 100% và PPV lên 100% đối với $\geq F2$. Theo nghiên cứu của Sporea I (2011), phối hợp TE với ARFI làm tăng độ đặc hiệu với PPV là 96,8% và NPV là 94,4% đối với $\geq F2$.

Hiện chúng tôi chưa tìm thấy có nghiên cứu nào trên thế giới phối hợp kỹ thuật ARFI với chỉ số APRI trong đánh giá XHG.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên bị viêm gan mạn do HBV, HCV, rượu và viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) đến khám tại BV Nhân Dân 115 TP.HCM

Thời gian lấy mẫu: từ 1/12/2012 đến 15/1/2015.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

BN được chẩn đoán VGM dựa vào GPB do các nguyên nhân sau: HBV, HCV, rượu và NASH.

- Chẩn đoán viêm gan mạn: thâm nhiễm tế bào viêm mạn như bạch cầu đơn nhân với chủ yếu là lympho bào ở khoảng cửa trên kết quả GPB.
- Chẩn đoán nguyên nhân

+ NASH khi thỏa các tiêu chuẩn: (1) GPB: nhiễm mỡ (> 5%), thâm nhiễm tế bào viêm, tế bào gan thoái hóa nước (ballooning), có hay không có XHG, (2) Uống rượu hay uống < 20g/ngày, (3) Loại trừ gan nhiễm mỡ do nguyên nhân khác;

+ Rượu: thỏa các tiêu chuẩn sau: (1) Uống rượu nhiều: >30g/ngày, (2) GGT và AST tăng với $GGT > AST > ALT$, (3) GPB: nhiễm mỡ, tế bào gan thoái hóa nước, thâm nhiễm tế bào viêm, có hay không có XHG.

+ HBV: HBsAg (+) >6 tháng và HBV DNA >2.000 IU/ml.

+ HCV: anti HCV (+) và HCV RNA (+).

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- BN không đồng ý tham gia nghiên cứu;
- Đợt cấp của VGM: khi ALT tăng trên 10 lần giới hạn bình thường trên (upper limit of normal: ULN);
- Có nguyên nhân khác gây VGM;
- Có bệnh lý gây giảm tiểu cầu ngoài gan, sung huyết gan do bệnh tim hay phổi;
- Mẫu sinh thiết không đạt chuẩn: < 6 khoảng cửa và chiều dài < 10 mm;
- Đo ARFI không giá trị: tỷ lệ thành công < 60% hay IQR > 30%.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.2. Tính cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu cho loại nghiên cứu về độ đặc hiệu của một nghiệm pháp chẩn đoán như sau:

$$n = \frac{FP + TN}{1 - p_{dis}} \quad FP + TN = \frac{Z_a^2 \times p_{sp} \times (1 - p_{sp})}{w^2}$$

FP: dương giả, TN: âm thật. Nếu $a = 0,1$; $Z_a = 1,65$, p_{dis} = tỷ lệ của VGM trong cộng đồng. Theo trung tâm kiểm soát và dự phòng bệnh tật Hoa Kỳ (CDC) (2012): p_{dis} của người Châu Á ≥ 18 tuổi là 1,6%. Độ đặc hiệu của phối hợp kỹ thuật ARFI và APRI đối với $\geq F2$, $\geq F3$ hy vọng khoảng 90%. Sai số của độ đặc hiệu dao động 5% $\rightarrow w = 0,05 \rightarrow n = 99,6 \rightarrow$ chọn mẫu ít nhất là 100 BN.

2.2.3. Các bước tiến hành

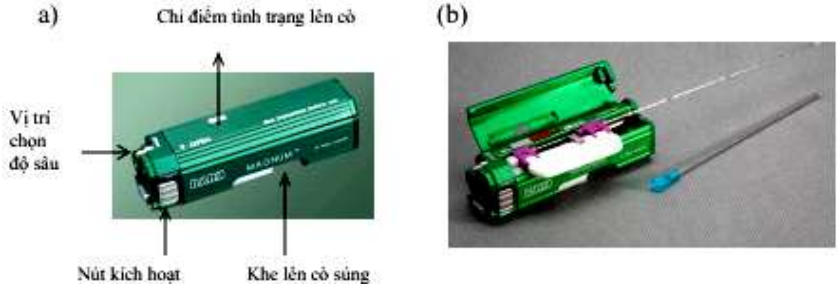
2.2.3.1. Chọn bệnh: Tất cả các BN từ 18 tuổi khám tại BV Nhân Dân 115 thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ

2.2.3.2. Đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi, giới, BMI, bệnh sử, tiền sử uống rượu, triệu chứng cơ năng và thực thể đều được ghi nhận.

Xét nghiệm máu bao gồm công thức máu toàn bộ, các xét nghiệm sinh hoá gan mật, INR, glucose đói, bilan mỡ. AST/ALT và công thức máu toàn bộ được làm cùng 1 thời điểm trong vòng 1 tuần trước sinh thiết.

Sinh thiết được thực hiện ở thùy phải của gan với kỹ thuật sinh thiết qua da dưới hướng dẫn trực tiếp SA. Chúng tôi sử dụng súng sinh thiết Bard Magnum của Mỹ với kỹ thuật TruCut, kim sinh thiết tự động 14G. Hầu hết sinh thiết gan được thực hiện cùng phân thùy với vùng khảo sát của ARFI. Mẫu mô gan được nhuộm hematoxylin-eosin, PAS và Mansion trichrome. Phân tích GPB do 2 BS có kinh nghiệm. Tiêu chuẩn mẫu sinh thiết đạt chuẩn: khoảng cửa ≥ 6 và chiều dài từ 1cm trở lên. Khoảng thời gian giữa thực hiện kỹ thuật ARFI và sinh thiết gan tối đa là 2 tuần. Hai nhà GPB và người làm kỹ thuật ARFI không biết các thông tin về lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh



Hình 2.4: Súng sinh thiết Bard Magnum

Tất cả bệnh nhân được đo độ đàn hồi của gan bằng kỹ thuật ARFI tại Trung tâm Y khoa Medic TP.HCM với máy SA Siemens ACUSON S2000 có cài đặt tính năng ARFI. Đo độ đàn hồi ở thùy phải, phân thùy VII-VIII, 1-2 cm dưới bao gan. Mỗi bệnh nhân được đo 10 lần, tính giá trị trung bình, đơn vị là kilipascals (kPa).



Hình 2.1: Máy SA Siemens Acuson S 2000 và đầu dò 4C1 có cài đặt tính năng ARFI tại Trung tâm Y khoa Medic

Sinh thiết gan và xét nghiệm máu thực hiện tại BV Nhân Dân 115, kỹ thuật ARFI thực hiện tại trung tâm Y khoa Medic thành phố HCM.

2.2.4. Phân tích thống kê

Xử lý thống kê bằng phần mềm STATA 12.0. Đánh giá mối tương quan giữa các giai đoạn XHG và SWV/APRI bằng hệ số tương quan Spearman. Đường cong ROC được sử dụng để xác định giá trị chẩn đoán xơ hoá đáng kể ($\geq F2$), xơ hoá nặng ($\geq F3$) và xơ gan (F4).

Giá trị ngưỡng tối ưu được chọn để cho tổng độ nhạy và độ chuyên lớn nhất. Giá trị $p < 0.05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

2.2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Khoa học và Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Nhân Dân 115 phê duyệt.

Bệnh nhân và/hoặc gia đình được giải thích đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu, cam kết hợp tác trong quá trình nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền rút ra khỏi nghiên cứu trong bất kỳ trường hợp nào.

Chương 3. KẾT QUẢ

Trong thời gian từ 12/2012 đến 1/2015, chúng tôi có 119 trường hợp hội đủ tiêu chuẩn chọn bệnh và loại trừ được đưa vào nghiên cứu.

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN

3.1.1. Tuổi: TB±ĐLC: 47,24 ±13,38; (22- 80)

3.1.2. Giới tính: Có 41 nữ, 78 nam(65,6%).

3.1.3. Sinh thiết gan

- **Số khoảng cửa:** TB±ĐLC: 7,11 ± 2,05 (6-16)

- **Giai đoạn XHG**

Bảng 3.7: Giai đoạn XHG theo Metavir

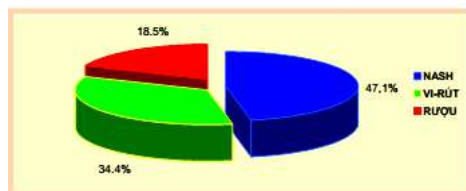
Giai đoạn xơ hóa	n	Tỷ lệ %
F0	9	7,56
F1	57	47,9
F2	23	19,33
F3	19	15,97
F4	11	9,24
Tổng cộng	119	100

F1 chiếm tỷ lệ cao nhất 47,9% và F4 chiếm tỷ lệ thấp nhất 9,24%.

- **Biểu chứng:** Đau tại vị trí sinh thiết là biểu chứng duy nhất chiếm 21,9 %.

3.1.6. Nguyên nhân

Có 3 nhóm nguyên nhân là NASH (56 ca), và rượu (22 ca) và vi-rút (41 ca: HBV là 21 và HCV là 20).



Biểu đồ 3.7: Nguyên nhân gây VGM

NASH chiếm tỷ lệ cao nhất (47,1%), kế tiếp là do HBV và HCV (33,4%). VGM do rượu chiếm tỷ lệ thấp nhất (18,5%).

3.2. KHẢO SÁT VẬN TỐC SÓNG BIẾN DẠNG ĐO BẰNG KỸ THUẬT ARFI, APRI VÀ MỐI TƯƠNG QUAN VỚI GIAI ĐOẠN XƠ HÓA GAN THEO HỆ THỐNG METAVIR

3.2.1. Vận tốc sóng biến dạng

Đo SWV thành công ở 100% BN.

TB của SWV: $1,41 \pm 0,54$ m/s.

Bảng 3.11: Vận tốc sóng biến dạng của các giai đoạn xơ hoá gan

SWV	F0	F1	F2	F3	F4
TB	1,10	1,15	1,38	1,74	2,29
ĐLC	0,09	0,24	0,42	0,47	0,58

Trung bình SWV giữa các giai đoạn XHG khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Hệ số tương quan Spearman rho giữa SWV với giai đoạn XHG là 0,69, $p < 0,0001$: có tương quan thuận, giữa SWV với XHG.

Bảng 3.12: Tương quan giữa một số đặc điểm với SWV

Đặc điểm	SWV	
	Spearman rho hay r	p
Tuổi	0,39	$< 0,0001$
Giới	0,08	$> 0,05$
BMI	-0,21	$> 0,05$
ALT	-0,17	$> 0,05$
AST	0,28	$< 0,05$
Tiểu cầu	-0,27	$< 0,05$
Mức độ nhiễm mỡ	-0,09	$> 0,05$
Độ hoạt động	0,33	$< 0,0001$

Tuổi, AST, độ hoạt động tương quan thuận; tiểu cầu, BMI tương quan nghịch với SWV.

3.2.2. APRI

APRI TB \pm SD: $0,59 \pm 0,51$, (0,11- 3,23)

Hệ số tương quan r giữa APRI với SWV: 0,41, $p < 0,0001$. Spearman rho giữa APRI với giai đoạn XHG: 0,35, $p < 0,001$.

Bảng 3.14: APRI của các giai đoạn xơ hoá gan

APRI	F0	F1	F2	F3	F4
TB	0,37	0,43	0,61	0,78	1,19
ĐLC	0,11	0,28	0,40	0,77	0,74

Trung bình APRI giữa các giai đoạn XHG khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.3. GIÁ TRỊ NGUỖNG, ĐỘ NHẠY, ĐỘ ĐẶC HIỆU, CÁC GIÁ TRỊ DỰ ĐOÁN VÀ ĐỘ CHÍNH XÁC CỦA APRI, KỸ THUẬT ARFI VÀ SỰ PHỐI HỢP 2 PHƯƠNG PHÁP

3.3.1. APRI

3.3.1.1. Độ chính xác

Bảng 3.17: Độ chính xác của APRI

Mức độ xơ hóa	AUROC	ĐLC	KTC 95%
Xơ hóa đáng kể ($\geq F2$)	0,70	0,05	0,56-0,79
Xơ hóa nặng ($\geq F3$)	0,70	0,06	0,58-0,81

APRI có AUROC khá tốt trong chẩn đoán $\geq F2$

3.3.1.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV

Bảng 3.18: Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của chỉ số APRI

Mức độ xơ hóa	Giá trị ngưỡng	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUROC
Xơ hóa đáng kể ($\geq F2$)	0,569	50,9	83,3	71,1	67,9	0,7
	0,5	50,9	75,8	62,8	65,8	0,67
Xơ hóa nặng ($\geq F3$)	1,163	40,0	96,6	80,0	82,7	0,7
	1,0	40,0	80,6	68,7	81,4	0,68

APRI có độ đặc hiệu cao đối với $\geq F2$, có độ đặc hiệu rất cao và NPV cao đối với $\geq F3$. Với giá trị bằng 0,5 đối với $\geq F2$ và 1,0 đối với $\geq F3$, APRI có độ nhạy và NPV không khác biệt so với 2 giá trị ngưỡng tối ưu, nhưng AUROC, độ đặc hiệu và PPV thấp hơn.

3.3.2. Kỹ thuật ARFI

3.3.2.1. Độ chính xác

Bảng 3.20: Độ chính xác của kỹ thuật ARFI

Mức độ xơ hóa	AUROC	ĐLC	KTC 95%
Có xơ hóa ($\geq F1$)	0,74	0,06	0,62-0,85
Xơ hóa đáng kể ($\geq F2$)	0,86	0,04	0,79-0,94
Xơ hóa nặng ($\geq F3$)	0,93	0,02	0,89-0,98
XG (F4)	0,96	0,02	0,92-0,99

ARFI có độ chính xác tốt trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể, rất tốt trong chẩn đoán xơ hóa nặng và XG.

3.3.2.2. Giá trị ngưỡng, độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV

Bảng 3.21: Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của ARFI

Mức độ xơ hóa	Giá trị ngưỡng (m/s)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)
Có xơ hóa ($\geq F1$)	1,18	58,2	88,9	98,5	14,8
Xơ hóa đáng kể ($\geq F2$)	1,29	79,3	89,4	85,7	84,3
Xơ hóa nặng ($\geq F3$)	1,36	96,7	86,5	70,7	98,7
XG (F4)	1,77	100	89,8	50,0	100,0

Kỹ thuật ARFI có độ nhạy cao, độ đặc hiệu cao trong cả 3 mức độ XHG. NPV cao trong xơ hóa đáng kể và rất cao trong xơ hóa nặng và XG.

3.3.3. Phối hợp kỹ thuật ARFI và APRI

3.3.3.1. Độ chính xác

Bảng 3.22: Độ chính xác của phối hợp 2 phương pháp

Mức độ xơ hóa	AUROC	ĐLC	KTC 95%
Xơ hóa đáng kể ($\geq F2$)	0,73	0,03	0,66-0,79
Xơ hóa nặng ($\geq F3$)	0,7	0,05	0,6-0,78

Phối hợp 2 phương pháp có độ chính xác khá tốt trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và nặng.

3.3.3.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV

Bảng 3.23: Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV, NPV của phối hợp 2 phương pháp

Mức độ xơ hóa	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	PPV (%)	NPV (%)
Xơ hóa đáng kể ($\geq F2$)	45,3	100,0	100,0	69,5
Xơ hóa nặng ($\geq F3$)	40,0	98,9	92,3	83,0

Độ đặc hiệu và PPV đều rất cao ($\geq 90\%$) đối với xơ hóa đáng kể và nặng. NPV cao đối với xơ hóa nặng.

3.3.3.3. APRI, ARFI và phối hợp 2 phương pháp

- Độ chính xác

Bảng 3.24: Độ chính xác của APRI, kỹ thuật ARFI và phối hợp 2 phương pháp

Mức độ xơ hóa	AUROC			p
	ARFI	APRI	ARFI+APRI	
Xơ hóa đáng kể ($F \geq 2$)	0,86	0,70	0,73	<0,005
Xơ hóa nặng ($F \geq 3$)	0,93	0,70	0,70	<0,005

Phối hợp 2 phương pháp không làm tăng AUROC so với các phương pháp đơn độc trong chẩn đoán xơ hoá đáng kể và nặng.

- Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV

Bảng 3.25: Độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV của APRI, kỹ thuật ARFI và phối hợp 2 phương pháp

	Mức độ xơ hóa	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV
ARFI	Đáng kể	79,3	89,7	85,7	84,3
	Nặng	96,7	86,5	70,7	98,7
APRI	Đáng kể	50,9	83,3	71,1	67,9
	Nặng	40,0	96,6	80,0	82,7
Phối hợp	Đáng kể	45,3	100,0	100,0	69,5
	Nặng	40,0	98,9	92,3	83,0

Phối hợp 2 phương pháp làm tăng độ đặc hiệu và PPV so với kỹ thuật ARFI và APRI trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và xơ hóa nặng.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN

4.1.1. Tuổi

Quá trình tích tụ cơ chất gian bào gây XHG rất chậm, ước tính khoảng 20-30 năm để tiến triển đến XG. Do đó mặc dù VGM có thể xảy ra ở bất kỳ lứa tuổi nào, nhưng thường gặp ở lứa tuổi trung niên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi TB là 47,24 tương tự với các nghiên cứu Cassinito C (2014) và Chung JH (2013) và nghiên cứu trong nước như của Ngô Thị Thanh Quýt (2010) và Lâm Hoàng Cát Tiên (2015).

4.1.2. Giới tính

Trong nghiên cứu này nam chiếm tỷ lệ cao hơn nữ tương tự như một số nghiên cứu nước ngoài Cassinito C (2014) và Chung JH (2013) và nghiên cứu trong nước như của Ngô Thị Thanh Quýt (2010) và Lâm Hoàng Cát Tiên (2015).

4.1.3. Sinh thiết gan

- Số khoảng cửa

Số khoảng cửa TB trong nghiên cứu là 7,11, với số khoảng cửa ít nhất là 6, nhiều nhất là 16, đủ tiêu chuẩn để phân tích GPB.

Chúng tôi thực hiện sinh thiết 127 BN, có 8 BN có khoảng cửa < 6 và chiều dài mẫu mô < 1cm được loại ra khỏi nghiên cứu. Tỷ lệ sinh thiết thành công là 93,7% tương tự Lê Thị Thanh Quýt (95,9%), Lâm Hoàng Cát Tiên (92,3%). Tuy nhiên, theo nghiên cứu các tác giả này, mẫu mô không đạt chuẩn chỉ khi số khoảng cửa < 3.

- Giai đoạn XHG

Điểm khác biệt chính giữa nghiên cứu của chúng tôi với một số nghiên cứu khác như Cassinito C (2014) và Chung JH (2013) là tỷ lệ XG (F4) trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. NAFLD/NASH mới phát triển ở Châu Á trong 2 thập niên gần đây, do đó tỷ lệ BN XG do NASH rất ít, chính vì thế chúng tôi chỉ có 1 BN NASH bị XG. Đa số BN của chúng tôi bị NASH (47,1%) trong khi đa số BN trong các nghiên cứu kể trên đa số là do HBV, HCV, do đó ảnh hưởng đến tỷ lệ XG trong nghiên cứu của chúng tôi

- **Biến chứng**

Đau là biến chứng duy nhất, chiếm tỷ lệ 24,1%, tương tự nghiên cứu của Lâm Hoàng Cát Tiên và Ngô Thị Thanh Quýt.

4.1.4. Nguyên nhân

Tỷ lệ NASH trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn với các nghiên cứu khác Cassinotto C (2014), Chung JH (2013), and Crespo G (2012)... Viêm gan do vi-rút chiếm tỷ lệ cao nhất trong hầu hết các nghiên cứu, trong khi NASH chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Chúng tôi chỉ chọn những BN có chỉ định sinh thiết gan vào nghiên cứu, do vậy số BN VGM do vi-rút trong nghiên cứu này chỉ 33,6%.

4.2. KHẢO SÁT VẬN TỐC SÓNG BIẾN DẠNG ĐO BẰNG KỸ THUẬT ARFI, APRI VÀ MỐI TƯƠNG QUAN VỚI GIAI ĐOẠN XƠ HÓA GAN THEO HỆ THỐNG METAVIR

4.2.1. Vận tốc sóng biến dạng

Trong hơn 10 năm qua, các phương pháp không xâm nhập dựa vào SA như TE, ARFI... để đánh giá XHG đã phát triển. Điểm thuận lợi của kỹ thuật ARFI là bệnh nhân dễ chấp nhận, có kết quả nhanh chóng trong vài phút và phần mềm ARFI được tích hợp vào máy SA có sẵn nên giá thành thấp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% BN đo thành công ARFI tương tự như đa số các nghiên cứu trên thế giới: Ebinuma H, Crespo G, Cassinotto C... Trong khi đó, tỷ lệ thực hiện Fibroscan thất bại trong nghiên cứu của Crespo G là 11%, của Ebinuma H là 3,1% và của Cassinotto C là 2,6%. Với tỷ lệ thành công gần như tuyệt đối, kỹ thuật ghi hình ARFI cho thấy có khả năng ứng dụng cao trong thực hành lâm sàng.

Mặc dù, giai đoạn XHG là yếu tố quan trọng nhất quyết định SWV, một số yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến SWV. Kết quả của chúng tôi tương tự Rifai K, Lupsor M và Takahashi H: độ hoạt động có tương quan thuận với SWV. Điều này cho thấy độ hoạt động có ảnh hưởng đến độ cứng của gan đo bằng kỹ thuật ARFI cũng như TE,. Ngoài ra, theo nghiên cứu của Takahashi H: nồng độ AST và ALT cũng tương quan thuận với SWV, trong khi kết quả của chúng tôi chỉ tìm thấy tương quan giữa AST với SWV.

Một số ý kiến cho rằng mỡ tích tụ trong gan có thể làm cho gan mềm hơn do đó ảnh hưởng đến SWV. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cũng như Rifai K, Lupsor M cho thấy mức độ nhiễm mỡ không tương quan với SWV. Vì vậy, ARFI có vẻ cho kết quả chính xác hơn Fibroscan ở BN có gan nhiễm mỡ.

Hầu hết các nghiên cứu kể trên đều cho thấy SWV có tương quan nghịch với tiểu cầu và tương quan thuận chặt chẽ với giai đoạn XHG tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Như vậy, SWV tăng tương ứng với mức độ tăng của giai đoạn XHG, do đó kỹ thuật ARFI đánh giá XHG trong VGM là một phương tiện đáng tin cậy.

4.2.2. APRI

Theo tác giả Yilmaz Y khi nghiên cứu hồi cứu trên 3 nhóm: VGM do HBV, do HCV và NAFLD cho kết quả như sau TB của APRI cho cả 3 nhóm lần lượt là 0,46; 0,49 và 0,43, thấp hơn TB của APRI trong nghiên cứu của chúng tôi (0,59). Ngoài ra, chúng tôi tìm thấy có tương quan thuận giữa chỉ số APRI với SWV ($r = 0,41$) tương tự nghiên cứu của Lê Trung Thi ($r = 0,589$) và tương quan thuận của chỉ số APRI với giai đoạn XHG (Spearman rho = 0,35) tương tự nghiên cứu của Li SM (2014) (Spearman rho = 0,478).

4.3. GIÁ TRỊ NGŨƠNG, ĐỘ NHẠY, ĐỘ ĐẶC HIỆU, CÁC GIÁ TRỊ DỰ ĐOÁN VÀ ĐỘ CHÍNH XÁC CỦA APRI, KỸ THUẬT ARFI VÀ SỰ PHỐI HỢP 2 PHƯƠNG PHÁP

4.3.1. APRI

4.3.1.1. Độ chính xác

Các nghiên cứu phân tích tổng hợp của Lin ZH, Chou R cũng như các nghiên cứu trong 2014 như Cassinotto C, Li SM, Yamada R, ... cho thấy APRI có độ chính xác khá tốt trong xơ hóa đáng kể, khá tốt cho đến tốt trong xơ hóa nặng và XG. Khi so sánh với nghiên cứu của Cassinotto C (2014), có dân số nghiên cứu giống chúng tôi (các BN bị VGM do nhiều nguyên nhân), AUROC trong đánh giá xơ hóa đáng kể và nặng khá tốt, tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

4.3.1.2. Giá trị điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV

Bảng 3.18 cho giá trị điểm cắt tối ưu là 0.569 đối với xơ hoá đáng kể và 1.163 đối với xơ hoá nặng. Tại các điểm cắt này, độ chuyên đều cao (83,3% đối với xơ hoá đáng kể và 96,6% đối với xơ

hoá nặng). NPV cũng cao (82,7%) đối với xơ hoá nặng tương tự nghiên cứu của Lieber CS (2006), Wang H (2013) và Xu Xy (2014). Đối với xơ hoá nặng, độ chuyên của APRI trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu kể trên. Các nghiên cứu khác nhau đều có giá trị ngưỡng khác nhau đối với các mức độ XHG, nhưng hầu hết gần với 0,5 đối với xơ hóa đáng kể và 1,0 đối với xơ hóa nặng. Khi chúng tôi sử dụng giá trị ngưỡng 0,5 cho xơ hóa đáng kể và 1,0 cho xơ hóa nặng: AUROC, độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV thay đổi không nhiều. Như vậy để tiện sử dụng trong thực hành lâm sàng, chúng ta nên sử dụng giá trị ngưỡng của APRI trong đánh giá xơ hóa đáng kể là 0,5 và nặng là 1,0 phù hợp với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới.

4.3.2. Kỹ thuật ARFI

4.3.2.1. Độ chính xác

Các nghiên cứu phân tích tổng hợp về giá trị của kỹ thuật ARFI như Friedrich-Rush M (2012), Nierhoff (2013) và các nghiên cứu trong 2 năm nay như Goertz RS (2013), Cassinotto C (2014),...cho kết quả khá tương tự nhau. AUROC đối với xơ hóa đáng kể và xơ hóa nặng của 2 nghiên cứu phân tích tổng hợp, không khác biệt nhiều 0,84 và 0,89 (Nierhoff J) là 0,87 và 0,91 (Friedrich-Rust M). Trong nghiên cứu của chúng tôi, AUROC trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể là 0,86 tương tự với các nghiên cứu kể trên nhưng cao hơn (0,93) đối với xơ hóa nặng.

Một phương pháp chẩn đoán được xem là khá tốt khi AUROC \geq 0,7, tốt nếu AUROC từ 0,8 đến $<$ 0,9 và rất tốt khi AUROC \geq 0,9. Vì vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy ARFI có độ chính xác tốt đối với xơ hóa đáng kể và nặng ở BN bị VGM do nhiều nguyên nhân.

4.3.2.2. Giá trị điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, PPV và NPV

Độ nhạy, độ đặc hiệu và NPV của ARFI trong nghiên cứu của chúng tôi đều $>$ 85%, cao hơn so với các tác giả khác Friedrich-Rush M (2012), Yap WW (2013) and Cassinotto C (2014), đặc biệt có độ đặc hiệu và NPV đối với xơ hóa nặng rất cao. Do đó, kỹ thuật này có giá trị cao giúp chẩn đoán loại trừ xơ hóa đáng kể và đặc biệt là xơ hóa nặng.

Hiện có 3 cơ sở y tế ở nước ta được trang bị kỹ thuật ARFI, nhưng sử dụng giá trị ngưỡng của SWV cho các mức độ XHG không giống nhau (bảng 4.9)

Bảng 4.9: Giá trị ngưỡng của SWV cho các mức độ xơ hóa

	Giá trị ngưỡng của SWV (m/s)			
	$\geq F1$	$\geq F2$	$\geq F3$	F4
TT Y khoa Medic Huế BV Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh	1,23	1,34	1,55	1,86
TT Y khoa Medic TP Hồ Chí Minh	1,16	1,25	1,32	1,56
Chúng tôi	1,18	1,29	1,38	1,77
Friedrich-Rust M (2012) [55]		1,34	1,55	1,80
Nierhoff J (2013) [89]		1,35	1,61	1,87
Cassinotto C (2014) [28]	1,35	1,38	1,5	1,61

Trung tâm Y khoa Medic Huế và BV Đại học Y Dược TP.HCM sử dụng giá trị ngưỡng được hãng Siemens đề nghị từ kết quả của nhiều nghiên cứu trước năm 2011. Trung tâm Y khoa Medic TP.HCM sử dụng giá trị ngưỡng suy ra từ công thức hồi quy tuyến tính kết quả đo giữa ARFI và TE, khi nghiên cứu trên 544 BN có bệnh gan mạn, không đối chiếu với sinh thiết gan.

Cho đến nay chỉ có 2 nghiên cứu phân tích tổng hợp: Friedrich-Rust M (2012) bao gồm 349 nghiên cứu cho đến 10/2010, nhưng chỉ có 8 nghiên cứu đạt tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu với tổng số 518 BN; Nierhoff J (2013) bao gồm 36 nghiên cứu với 3.951 BN được chọn ra từ 637 nghiên cứu từ 2007 đến 2/2012. Khi so sánh với 2 nghiên cứu này, giá trị ngưỡng cho $\geq F2$ và $\geq F3$ trong nghiên cứu của chúng tôi đều thấp hơn và cũng thấp hơn so với nghiên cứu gần đây của Cassinotto C (2014) trên 349 BN. Tuy nhiên, giá trị ngưỡng của $\geq F1$, $\geq F2$ và $\geq F3$ của chúng tôi gần tương tự với của Trung tâm Y khoa Medic TP.HCM. Tuy nhiên, hạn chế của nghiên cứu trung tâm này là không dựa vào tiêu chuẩn vàng GPB. Đối với F4, giá trị tham chiếu của chúng tôi cao hơn so với của Trung tâm Y khoa Medic

TP.HCM và Cassinotto C (2014), nhưng thấp hơn so với 2 nghiên cứu phân tích tổng hợp. Do số lượng F4 của chúng tôi chỉ 11 BN, vì vậy giá trị ngưỡng của F4 trong nghiên cứu này chỉ có giá trị tham khảo. Như vậy, phải chăng giá trị ngưỡng SWV của các mức độ XHG đối với người Việt Nam thấp hơn so với người nước ngoài như kết quả của 2 nghiên cứu phân tích tổng hợp. Cho đến nay, chúng ta vẫn chưa có đồng thuận về các giá trị ngưỡng của SWV cho các mức độ XHG như đối với kỹ thuật TE.

4.3.3. Phối hợp kỹ thuật ARFI và APRI

Mỗi phương pháp đánh giá XHG không xâm nhập đều có một số hạn chế nhất định. Do đó nhằm cải thiện giá trị chẩn đoán, một số nghiên cứu trên thế giới đã phối hợp 2 phương pháp không xâm nhập để đánh giá XHG. Kết quả của một số nghiên cứu cho thấy khi phối hợp 2 phương pháp có thể tăng một vài giá trị nhưng cũng có thể giảm một vài giá trị so với khi chưa phối hợp. Khi phối hợp kỹ thuật TE với ARFI trong nghiên cứu của Sporea I (2011) làm tăng độ đặc hiệu, PPV nhưng làm giảm độ chính xác và độ nhạy hay nghiên cứu của Crespo G (2012) lại cho thấy tăng PPV, NPV khi phối hợp ELF (The Enhanced Liver Fibrosis) với kỹ thuật TE hay ARFI đối với xơ hóa đáng kể và XG.

Có 2 loại xét nghiệm dùng để tầm soát bệnh (screening test) và xác định bệnh (confirmatory test). Xét nghiệm dùng để tầm soát bệnh cần độ nhạy cao tức là chấp nhận dương giả, để không bỏ sót bệnh. Trong khi xét nghiệm dùng để xác định bệnh cần độ đặc hiệu cao, tức là tỷ lệ âm thật cao để giảm tối đa dương giả. Độ nhạy và độ đặc hiệu thường tỷ lệ nghịch với nhau, xét nghiệm có độ nhạy càng cao thì độ đặc hiệu càng thấp và ngược lại. Giá trị AUROC giúp chúng ta so sánh độ chính xác giữa các xét nghiệm và khi $AUROC \geq 0,7$, xét nghiệm được phép sử dụng trên lâm sàng, AUROC phụ thuộc nhiều vào độ nhạy và độ đặc hiệu. Tuy nhiên, các bác sĩ lại cần các giá trị dự đoán hơn trong thực hành lâm sàng. Một BN khi có kết quả xét nghiệm dương tính, chúng ta cần biết khả năng BN này bị bệnh là bao nhiêu phần trăm (PPV) và nếu kết quả là âm tính thì khả năng BN này không bị bệnh là bao nhiêu phần trăm (NPV).

Phối hợp 2 phương pháp trong nghiên cứu của chúng tôi nhằm tăng khả năng xác định mức độ XHG (tăng độ đặc hiệu) và giúp cho

các bác sĩ dự đoán chính xác hơn mức độ XHG (tăng các giá trị dự đoán: PPV và/ hoặc NPV) của BN VGM để quyết định điều trị, đánh giá tiên lượng và theo dõi điều trị. Kết quả của chúng tôi cho thấy phối hợp APRI và ARFI làm tăng độ đặc hiệu và PPV so với ARFI và APRI; AUROC, độ nhạy và NPV không khác biệt so với APRI nhưng giảm so với ARFI. Độ đặc hiệu rất cao khi phối hợp 2 phương pháp trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể (100%) và nặng (98,9%), tăng hơn so với ARFI (89,3% đối với xơ hóa đáng kể và 86,5% đối với xơ hóa nặng) và APRI (83,3% đối với xơ hóa đáng kể và 96,9% đối với xơ hóa nặng), do vậy giảm độ nhạy khi phối hợp là hợp lý. Ngoài ra, phối hợp 2 phương pháp còn làm tăng PPV (100% đối với xơ hóa đáng kể và 92,3% đối với xơ hóa nặng) so với ARFI (85,7% đối với xơ hóa đáng kể và 70,7% đối với xơ hóa nặng) và với APRI (71,1% đối với xơ hóa đáng kể và 80% đối với xơ hóa nặng) trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và nặng. Với kết quả tăng độ đặc hiệu và PPV, phối hợp 2 phương pháp giúp xác định và dự đoán mức độ xơ hóa đáng kể và nặng tốt hơn so với kỹ thuật ghi hình ARFI hay chỉ số APRI đơn độc trên BN bị VGM. Tuy nhiên, phối hợp 2 phương pháp ngoài giảm độ nhạy còn giảm AUROC cho cả 2 mức độ XHG so với kỹ thuật ARFI. Đối với xơ hóa đáng kể, phối hợp 2 phương pháp có AUROC (0,73) khá tốt, tăng hơn so với AUROC của APRI (0,7), nhưng thấp hơn so với ARFI (0,86). Đối với xơ hóa nặng, AUROC của phối hợp 2 phương pháp tương tự AUROC của APRI (0,7), nhưng thấp hơn so với ARFI (0,93). Với AUROC $\geq 0,7$, phối hợp 2 phương pháp vẫn có giá trị áp dụng trong thực hành lâm sàng.

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Crisan D (2012): khi phối hợp TE với APRI làm tăng độ đặc hiệu và PPV lên 100% đối với xơ hóa đáng kể. Khi phối hợp ARFI với TE trong nghiên cứu của Sporea I và cs (2012) cũng cho kết quả tương tự: tăng PPV (90,9% lên 93,3%) và độ đặc hiệu (71,1% lên 93,3%) đối với xơ hóa đáng kể; tăng PPV (68% lên 84,9%) và tăng độ đặc hiệu (83,3% lên 94,4%) đối với XG; nhưng giảm độ chính xác (0,827 xuống 0,68), giảm độ nhạy (86,1% xuống 60,5%) và NPV (60,3% xuống 41,1%) đối với xơ hóa đáng kể. Nghiên cứu khác của Crespo G và cs (2012) khi phối hợp ARFI với ELF cũng làm tăng PPV, NPV đối với xơ hóa đáng kể.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu mức độ xơ hóa gan ở 119 bệnh nhân bị viêm gan mạn bằng kỹ thuật ARFI, APRI và sự phối hợp 2 phương pháp có đối chiếu với sinh thiết gan, chúng tôi có các kết luận sau đây:

1. Khảo sát vận tốc sóng biến dạng đo bằng kỹ thuật ARFI, APRI và mối tương quan với giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir

- Vận tốc trung bình sóng biến dạng là $1,41 \pm 0,54$ (0,8-3,43 m/s); APRI trung bình là $0,59 \pm 0,51$ (0,11-3,23).
- Trung bình vận tốc sóng biến dạng tương ứng với giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir ở F0, F1, F2, F3, F4 lần lượt là $1,1 \pm 0,09$; $1,15 \pm 0,24$; $1,38 \pm 0,42$; $1,74 \pm 0,47$ và $2,29 \pm 0,50$. APRI tương ứng với giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir ở F0, F1, F2, F3, F4 lần lượt là $0,37 \pm 0,11$; $0,43 \pm 0,28$; $0,61 \pm 0,40$; $0,78 \pm 0,77$ và $1,19 \pm 0,74$. Trung bình của vận tốc sóng biến dạng và APRI giữa các giai đoạn xơ hóa gan khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$).
- Vận tốc sóng biến dạng có tương quan thuận với giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir ($p < 0,0001$)
- APRI có mối tương quan thuận với vận tốc sóng biến dạng và với giai đoạn xơ hóa gan theo Metavir ($p < 0,0001$).

2. Giá trị ngưỡng, độ nhạy, độ đặc hiệu, các giá trị dự đoán và độ chính xác của APRI, kỹ thuật ARFI và sự phối hợp 2 phương pháp này trong chẩn đoán xơ hóa gan

2.1. APRI

- APRI có độ chính xác khá tốt trong chẩn đoán xơ hóa đáng kể và nặng với AUROC đều 0,7.
- Đối với xơ hóa đáng kể: với giá trị ngưỡng 0,569, APRI có độ nhạy 50,9%, độ đặc hiệu 88,3%, PPV 71,1% và NPV 67,9%; đối với xơ hóa nặng với giá trị ngưỡng 1,163, APRI có độ nhạy 40%, độ đặc hiệu 96,6%, PPV 80% và NPV 82,7%. APRI có độ đặc hiệu cao trong cả 2 mức độ xơ hóa, đặc biệt PPV và NPV cao đối với xơ hóa nặng, do đó giúp loại trừ và xác định xơ hóa nặng.

2.2. Kỹ thuật ARFI

- Kỹ thuật ARFI có độ chính xác tốt đối với xơ hóa đáng kể với AUROC là 0,86 và rất tốt đối với xơ hóa nặng với AUROC là 0,93.
- Đối với xơ hóa đáng kể: giá trị ngưỡng của SWV là 1,29 m/s, có độ nhạy 79,3%, độ đặc hiệu 89,4%, PPV 85,7% và NPV 84,3%; đối với xơ hóa nặng: giá trị ngưỡng của SWV là 1,36 m/s có độ nhạy 96,67 %, độ đặc hiệu 86,52%, PPV 70,7% và NPV 98,7%. Kỹ thuật này có độ đặc hiệu và NPV cao trong cả 2 mức độ xơ hóa gan, do đó giúp xác định và loại trừ tốt xơ hóa đáng kể và rất tốt đối với xơ hóa nặng.
- Giá trị ngưỡng của SWV là: 1,18m/s cho $\geq F1$, 1,29 m/s cho $\geq F2$, 1,38 m/s cho $\geq F3$ và giá trị tham khảo cho F4 là 1,77 m/s.

2.3. Phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI

- Phối hợp 2 phương pháp làm tăng độ đặc hiệu lên 100% đối với xơ hóa đáng kể và 98,9% đối với xơ hóa nặng; tăng PPV lên 100% đối với xơ hóa đáng kể và 92,3% đối với xơ hóa nặng so với kỹ thuật ARFI và APRI. Do đó, phối hợp 2 phương pháp giúp xác định và dự đoán xơ hóa đáng kể và nặng tốt hơn so với kỹ thuật ARFI hay APRI.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu đã nêu ở trên, chúng tôi có kiến nghị sau:

- Bệnh nhân bị viêm gan mạn nên được đánh giá mức độ xơ hóa gan một cách thường qui bằng kỹ thuật ARFI, APRI và phối hợp 2 phương pháp này để có thể xác định có hay không có xơ hóa gan đáng kể và nặng, từ đó có quyết định điều trị kịp thời và hợp lý.
- Khi có sự tương đồng giữa 2 phương pháp này ở mức độ xơ hóa đáng kể và nặng, bệnh nhân không cần sinh thiết gan.
- Về giá trị ngưỡng của APRI nên sử dụng 0,5 đối với xơ hóa đáng kể và 1,0 đối với xơ hóa nặng để tiện áp dụng trong thực hành lâm sàng.
- Chúng tôi mong muốn có những nghiên cứu có qui mô lớn hơn nhằm xác định chính xác các giá trị tham chiếu của kỹ thuật ARFI và đánh giá chính xác hơn vai trò của sự phối hợp kỹ thuật ARFI với APRI trong chẩn đoán các mức độ xơ hóa gan đối với viêm gan mạn ở người Việt Nam.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Trần Thị Khánh Tường, (2012), ‘Đánh giá giá trị của APRI và FIB-4 trong dự đoán xơ gan’, Y học thành phố Hồ Chí Minh, 6 (11), tr. 12-16.
2. Trần Thị Khánh Tường, Hoàng Trọng Thăng (2013), ‘Đánh giá ban đầu giá trị của kỹ thuật ghi hình xung lực xạ âm trong dự đoán xơ hóa gan trên bệnh nhân bị bệnh gan mạn’, Y học thành phố Hồ Chí Minh, phụ bản số 7 (3), tr. 159-165.
3. Trần Thị Khánh Tường, Võ Thị Xuân Hạnh, Hoàng Trọng Thăng (2014), ‘Đánh giá vai trò của kỹ thuật ghi hình xung lực xạ âm trong dự đoán giai đoạn xơ hóa gan trên bệnh nhân bị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu’, Tạp chí Y Dược học, 22+23, tr. 57-63.
4. Trần Thị Khánh Tường, Hoàng Trọng Thăng (2015), “Đánh giá xơ hóa gan bằng kỹ thuật ghi hình xung lực xạ âm và chỉ số tỷ lệ aspartate aminotransferase trên tiểu cầu trong bệnh gan mạn”, Tạp chí Y Dược học, 25, tr.58-70.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

TRAN THI KHANH TUONG

**STUDY ON THE VALUE OF LIVER FIBROSIS
DIAGNOSIS BY THE COMBINATION OF
ARFI TECHNOLOGY WITH APRI IN PATIENTS
WITH CHRONIC HEPATITIS**

Speciality: GASTROENTEROLOGY

Code : 62.72.01.43

SYNOPSIS OF DOCTORAL DISSERTATION

HUE - 2015

The research was implemented at:

HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

Supervisors:

Prof HOANG TRONG THANG, MD, PhD

Review 1:

Review 2:

Review 3:

The thesis will be report at the Council to protect thesis of Hue University.

At.....time.....date.....month.....2015

Thesis could be found in:

1. National Library of Vietnam
2. Hue learning resource center
3. Library of Hue University of Medicine and Pharmacy

INTRODUCTION

The frequency of chronic hepatitis in the world is increasing not only in Europe but also in Asia due to the incidence of fatty liver disease nonalcoholic (NAFLD) increasing. Liver fibrosis is the result of chronic liver injury, manifested by the accumulation of extracellular matrix due to an imbalance between the production, deposition and destruction. Liver fibrosis will progress to cirrhosis and liver cancer. Assessing the degree of liver fibrosis is essential in treatment indication, monitoring and prognosis of chronic hepatitis, an important contribution to reduce the rate of progression to cirrhosis and liver cancer.

Liver biopsy is still considered the gold standard for staging liver fibrosis, however it is an invasive method and has some complications and limitations. Therefore, non-invasive methods for assessing liver fibrosis has been developed in the world to reduce the need for liver biopsy. These methods include biomarkers and imaging methods. In these biomarkers, the Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio The Index (APRI) is the simple, available, inexpensive, but accurate. In imaging methods, Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) is a new technique assessing liver stiffness quickly and has a similar value to transient elastography (TE) for evaluating liver fibrosis. APRI, transient elastography and ARFI technique are probably non-invasive, rapid, simple methods to assess liver fibrosis consistent with our country today.

ARFI and APRI have been studied quite a lot in the word, but there is no study on coordination of these methods for evaluating of liver fibrosis. In Vietnam, there were a few researches on the value of ARFI and APRI compared with liver biopsy with relatively small sample sizes, but not any research on combined these two methods, so we conducted a research project on "Study on the value of liver fibrosis diagnosis by the combination of ARFI technology with APRI in patients with chronic hepatitis", with 2 objectives:

1. Survey shear wave velocity measured by the ARFI technique and APRI in patients with chronic hepatitis and the correlation between them with liver fibrosis stages according to Metavir scoring system.
2. Determine the cutoff value, sensitivity, specificity, positive

predictive value, negative predictive value and accuracy of ARFI technique, APRI and their combinations in the diagnosis of the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis.

S

Scientific and practical significance of the study

+ Scientific significance

This study will help to determine the cut-off value, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy of ARFI technique, APRI and their combinations in the diagnosis of the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis.

The study also clarifies the relationship between shear wave velocity measured by ARFI technique, and APRI with stages of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis and initially provides cut-off values of shear wave velocity for liver fibrosis stages of Vietnamese people compared with the pathology.

+ Practical significance

The combinations of ARFI with APRI help to identify patients with or without significant or advanced fibrosis better in routine clinical practice. Therefore, it plays a major role in the diagnosis, monitoring and therapeutic decisions of chronic hepatitis.

- The new contribution of the study

The dissertation is the first one in the world as well as in Vietnam studying on a combination of ARFI technique with APRI for the diagnosis of degrees of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis.

This thesis will provide us with a comprehensive view about the role of ARFI technique, APRI and their combination to assess liver fibrosis in patients with chronic hepatitis.

- Structure of the thesis

The thesis consists of 111 pages: 4 pages of introduction, 34 pages of review of the literature, 23 pages of patient and methods, 23 pages of results, 34 pages of discussion, 2 pages of conclusions, 1 page of suggestions. The study has 39 tables, 12 charts, 9 Figure, 1 schema, 130 references: 15 articles in Vietnamese, 115 in English.

Chapter 1. REVIEW OF THE LITERATURE

Chronic hepatitis represents a major public health problem in all countries. The most common causes of chronic hepatitis: hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), alcoholic liver disease and non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

1.1. LIVER FIBROSIS

Liver fibrosis results from chronic damage to the liver. Progressive liver fibrosis is a characteristic of chronic liver diseases, and its significance derives from the evolution toward cirrhosis with subsequent complications. Therefore, the assessment of fibrosis in chronic hepatitis is essential for patient management. It not only is a determinant of the prognosis, establishes the optimal timing of therapy, screening, and surveillance strategies for complications (HCC, esophageal varices) in patients suffering from advanced fibrosis and cirrhosis but also predicts and monitors the treatment response. There are some histological classification systems used in chronic hepatitis reporting such as Metavir score, Knodell IV, Ishak, Scheuer ... The most widely used is the Metavir score, which incorporates five stages of fibrosis: F0 (no fibrosis), F1 (portal fibrosis without septa), F2 (portal fibrosis with a few septa) F3 (septal fibrosis with many septa but no cirrhosis) and F4 (cirrhosis). Based on the stages, liver fibrosis is divided into 3 degrees including mild fibrosis (F0, F1), significant fibrosis (\geq F2), advanced fibrosis (\geq F3) and cirrhosis (F4).

1.2. METHODS FOR ASSESSMENT OF LIVER FIBROSIS USED IN THE RESEARCH

1.2.1. APRI

APRI formula

$$[(AST / ULN AST) \times 100] / \text{Platelets } (10^9 / L)$$

ULN: Upper limit of normal

According to the meta-analysis (2011), APRI can identify stages of liver fibrosis with a moderate degree of accuracy. Although APRI shows less diagnostic accuracy than Fibrotest, Fibrometer, Fibroscore, APRI is still the first choice useful and available to evaluate liver fibrosis in regions with limited healthcare resources. In Vietnam, there

is not any research on the value of APRI using liver biopsy as “gold standard”.

1.2.2. ARFI technology

Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging is a new elastography, integrated into a conventional Acuson S2000 ultrasound system and first appearance in 2008. In Vietnam, this technique was available in Nhat Tan hospital in 2010, Medic medical centre of Ho Chi Minh City and Hue in 2011 and in University Medical Center of Ho Chi Minh city in 2012.

1.2.2.1. Principle

Integrated into a conventional sonographic system, ARFI can be performed during a standard examination. The target region can be selected on a conventional B-mode image, and complementary information can be obtained in real time. The acoustic push pulse is generated only near the targeted region of interest (ROI), and short-duration acoustic radiation forces (less than 1 millisecond) localize displacement in the target tissue, producing shear waves perpendicular to the acoustic push pulse. In the evaluation of shear wave velocity (SWV), the stiffness of tissues can consequently be evaluated: The more elastic a tissue is, the more displacement it undergoes. The quantitative implementation of ARFI technology entails quantification of the SWV, which is measured in meters per second. The stiffer a tissue is, the greater the SWV is.

1.2.2.2. Value in assessing liver fibrosis

Nierhoff J's the meta-analysis revealed good diagnostic accuracy of the ARFI for the staging of $\geq F2$ and $\geq F3$, and excellent diagnostic accuracy for F4. The mean diagnostic accuracy of ARFI expressed as the AUROC was 0.84 for the diagnosis of significant fibrosis ($\geq F2$), 0.89 for the diagnosis of severe fibrosis ($\geq F3$), and 0.91 for the diagnosis of liver cirrhosis (F4). In another meta-analysis, Bota. S et al concluded that ARFI is a good method for assessing liver fibrosis, and showed higher rate of reliable measurements and similar predictive value to TE for significant fibrosis and cirrhosis. In Vietnam, there is only one Nguyen Phuoc Bao Quan's research on 241 healthy people and 160 patients with chronic liver disease (only 23 patients underwent liver biopsy). Results revealed SWV increased in a group of chronic liver disease and SWV correlated with fibrosis stages with $R^2 = 0.5$.

1.2.2.3. Advantages and limitations

Advantages

- It is an easy, rapid, painless technique; results are available after a few seconds;
- Unlike TE, the examination can also be performed in patients with ascites, narrow intercostal spaces, and high BMI;
- Visual control of measurement with the ability to avoid vascular structures and to select the measurement depth;
- ARFI is incorporated into a conventional ultrasound system, allowing ultrasound analysis of liver morphology at the same time.

Limitations

- The measurement region is a small (0.5 cm x 1 cm), predetermined area, the size of which cannot be changed;
- The technique has not been validated as extensively as TE (FibroScan).

1.2.2.4. Combined test

Combination of TE and APRI on Huwart L's research (2013) revealed higher accuracy than TE and APRI. AUROC of APRI, TE and combined test are respectively 0.709, 0.837 and 0.834 for \geq F2; 0.816, 0.906 and 0.944 for \geq F3, and 0.820, 0.930, and 0.944 with F4. Combining APRI or Fib-4 with TE also increased the specificity and PPV to 100% for \geq F2 on Crisan D's study (2012). Sporea I' s study (2011) showed combining TE with APRI increased the specificity with PPV 96.8% and NPV 94.4% for \geq F2.

Until now, there is no any study on coordination of ARFI and APRI for evaluating of liver fibrosis in the word.

Chapter 2. SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1. STUDY SUBJECTS

The object of our study are patients who are 18 years or older with chronic hepatitis caused by HBV, HCV, alcohol and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in 115 People hospital in Ho Chi Minh (HCM) city.

Time of sample collection study: 12/2012 - 01/2015.

2.1.1 Inclusion criteria

Patients with biopsy-proven diagnosis of chronic hepatitis caused by HBV, HCV, alcohol, NASH.

- Diagnosis of chronic hepatitis: infiltration of chronic inflammatory cells such as monocytes majority of lymphocytes in pathology
- Determine causes of chronic hepatitis

+ NASH: all of the following criteria

- (1) In pathology: steatosis affecting over 5% of the hepatocytes, the presence of lobular inflammation, ballooning of the cells whether or not fibrosis; (2) past history of the consumption of less than 20 g of alcohol daily; (3) excluding other causes of fatty liver.

+ Alcohol: all of the following criteria

- (1) History of the consumption of more than 30 g of alcohol daily, (2) elevated GGT and AST levels and $GGT > AST > ALT$, (3) steatosis, ballooning of the cells, inflammatory cell infiltration whether or not fibrosis in pathology;

+ HBV: HBsAg (+) > 6 months and HBV DNA > 2.000 IU/ml.

+ HCV: anti HCV (+), and HCV RNA (+)

2.1.2. Exclusion criteria

- Patients declined to give consent;
- Acute flare of chronic hepatitis: $ALT > 10 \times ULN$;
- There are other causes of chronic hepatitis;
- There are other causes of thrombocytopenia outside the liver, congestive hepatopathy, heart or lung disease;
- Inadequate liver biopsy sample: less than six portal tracts or a length less than 10 mm;

- Invalid ARFI measurement: IQR < 30% and a success rate < 60%.

2.2. RESEARCH METHOD

2.2.1. Study design: cross-section

2.2.2. Sample size

The formula for calculating the sample size for the type of research on specificity of a diagnostic test as follows:

$$n = \frac{FP + TN}{1 - p_{dis}} \quad FP + TN = \frac{Z_a^2 \times p_{sp} \times (1 - p_{sp})}{w^2}$$

FP: false positives, TN: true negative, $\alpha = 0.1 \rightarrow Z_\alpha = 1.65$, p_{dis} : prevalence of chronic hepatitis in the community. According to the control center and disease prevention (CDC) (2012): p_{dis} of chronic hepatitis for Asians aged 18 years or older is 1.6 %. The specificity of combined test (ARFI and APRI) for $\geq F2$ and $\geq F3$ predicts about 90 %. $w = 0.05 \rightarrow n = 99.6$. Therefore we will study on at least 100 patients.

2.2.3. Steps of performance

2.2.3.1. Select patients: All patients aged 18 years or older examined at the 115 People's hospital met the inclusion criteria and exclusion criteria.

2.2.3.2. Clinical and Laboratory evaluation

Patient age, sex, body mass index (BMI), medical history, detailed alcohol consumption history, symptoms and signs were recorded.

Laboratory evaluation included full blood count, full liver biochemistry tests, INR, fasting glucose, bilan lipid. AST/ALT and full blood count were performed at the same time, one week before the liver biopsy.

The biopsies were performed in the right liver lobe using the percutaneous technique. Real-time ultrasound-guided liver biopsy used TruCut technique (Bard Magnum, USA), with automatic needle device (needle 14 G). Most liver biopsy was performed in the same session with ARFI measurements. Liver biopsy sample that is at least 10 cm long and contains at least six portal triads is considered adequate. The liver biopsy specimens were stained with hematoxylin-eosin, PAS, and Masson trichrome, and two experienced pathologists analyzed all of them independently. Fibrosis was staged on Metavir score. The interval between liver biopsy and ARFI measurement was at the most 2 weeks. The operators who performed ARFI measurements and pathologists

were blinded to all patients' clinical, serological data.



Figure 2.4: Bard Magnum biopsy gun

ARFI was performed in all patients with a Siemens Acuson S2000TM ultrasound system with 4CI transducers. Scanning was performed with a right intercostal approach, in the right liver lobe, segment VII–VIII, 1–2cm under the liver capsule. In each patient we performed 10 ARFI measurements, the median value was calculated and the results were expressed in kilopascals (kPa).



Figure 2.1: Siemens Acuson S2000TM ultrasound system integrated ARFI with 4CI transducers

Liver biopsy and blood tests were carried out at the 115 People hospital and ARFI technique was performed at the Medic medical center of Ho Chi Minh city.

2.2.4. Statistical analyses

Statistical analyses were conducted by using STATA 12.0 software. Spearman's rank correlation coefficient was used to assess the correlation between histological stages of fibrosis and SWV/ APRI. The diagnostic performance of ARFI and APRI was assessed using ROC curves that were built for the detection of significant fibrosis ($\geq F2$), severe fibrosis ($\geq F3$) and cirrhosis (F4). Optimal cut-off values were chosen so that the sum of sensitivity (Se) and specificity (Sp) would be

the highest. A p-value less than 0.05 was regarded as significant for each statistic test.

2.2.5. The Ethics in research

The research protocol was approved by Scientific and Ethics Council of 115 People hospital.

Patients and/or their family are fully explained and consent to participate in research, committed to cooperate in the research process. Patients can withdraw from the study in any circumstance.

Chapter 3. RESULTS

119 patients with chronic hepatitis met inclusion and exclusion criteria were included in the analysis from December 2012 to January 2015.

3.1. PATIENT COMMON CHARACTERISTICS

3.1.1. Age: mean \pm SD: 47.24 ± 13.38 ; (22-80)

3.1.2. Gender: 41 female, 78 male (65.6%)

3.1.3. Liver biopsy

- **Number of portal tracts:** mean \pm SD: 7.11 ± 2.05 (6-16)
- **Stages of liver fibrosis**

Table 3.7: Stages of liver fibrosis according Metavir

Fibrosis stage	n	%
F0	9	7.56
F1	57	47.9
F2	23	19.33
F3	19	15.97
F4	11	9.24
Total	119	100

F1 had the highest percentage of 47.9%, and F4 had the lowest percentage of 9.24%.

- **Complication:** Pain at the biopsy site was the only one complication occurred 21.9 %.

3.1.7. Etiology

There were 3 causes of chronic hepatitis including NASH (56 cases), alcohol (22 cases) and virus (41 cases: 21 HBV and 20 HCV).

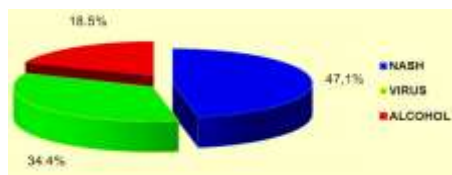


Chart 3.7: Etiology of chronic hepatitis

NASH had the highest percentage of 47,1%; Alcohol had the lowest percentage of 18,5%.

3.2. SURVEY SWV MEASURED BY THE ARFI TECHNIQUE AND APRI AND THE CORRELATION BETWEEN THEM WITH LIVER FIBROSIS STAGES ACCORDING TO METAVIR SYSTEM.

3.2.1. Shear wave velocity

Reliable and valid ARFI-measurements (SWV) was available for 119 patients (100%).

Mean \pm SD: 1.41 \pm 0.54 m/s (0.8-3.43)

Table 3.11: Shear wave velocity according stages of liver fibrosis

SWV	F0	F1	F2	F3	F4
Mean	1.10	1.15	1.38	1.74	2.29
SD	0.09	0.24	0.42	0.47	0.58

Mean of SWV between stages of liver fibrosis was significantly different ($p < 0.001$).

Coefficient of correlation Spearman rho between SWV and fibrosis stage according to the Metavir was 0.69, $p < 0.000$: positive correlation between SWV and fibrosis stage.

Table 3.12: Correlation between some characteristics and SWV

Characteristics	SWV	
	Spearman rho or r	p
Age	0.39	<0.0001
Gender	0.08	>0.05
BMI	-0.21	>0.05
ALT	-0.17	>0.05
AST	0.28	<0.05
Platelet	-0.27	<0.05
Degree of steatosis	-0,09	>0.05
Histological activity	0.33	<0.0001

Significant positive correlation was found for age, AST, histological activity with SWV. Platelet, BMI had a negative correlation with SWV.

3.2.3. APRI

APRI mean \pm SD: 0.59 \pm 0.51, (0.11-3.23).

Correlation coefficient between APRI and SWV: $r = 0,41$, $p < 0.0001$.
Spearman rho between APRI and fibrosis stage: 0.35 , $p < 0.001$.

Bảng 3.14: APRI according stages of liver fibrosis

APRI	F0	F1	F2	F3	F4
Mean	0.37	0.43	0.61	0.78	1.19
SD	0.11	0.28	0.40	0.77	0.74

Mean of APRI between stages of liver fibrosis was significantly different ($p < 0.001$).

3.3. THE CUT-OFF VALUE, SENSITIVITY, SPECIFICITY, PPV, NPV AND ACCURACY OF ARFI TECHNIQUE, APRI AND THEIR COMBINATIONS IN THE DIAGNOSIS OF THE DEGREE OF LIVER FIBROSIS

3.3.1. APRI

3.3.3.4. Accuracy

Table.17: Accuracy of APRI

Degree of fibrosis	AUROC	SD	CI 95%
Significant fibrosis ($\geq F2$)	0.70	0.05	0.56-0.79
Advanced fibrosis ($\geq F3$)	0.70	0.06	0.58-0.81

SD: standard deviation, CI: confidence interval

AUROC of APRI was quite good for significant fibrosis

3.3.3.5. Cut-off value, sensitivity, specificity, PPV and NPV

Table 3.18: Sensitivity, specificity, PPV, NPV of APRI

Degree of fibrosis	Cut-off	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUROC
Significant fibrosis ($\geq F2$)	0.569	50.9	83.3	71.1	67.9	0.7
	0.5	50.9	75.8	62.8	65.8	0.67
Advanced fibrosis ($\geq F3$)	1.163	40.0	96.6	80.0	82.7	0.7
	1.0	40.0	80.6	68.7	81.4	0.68

Se: sensitivity, Sp: specificity

APRI had a high specificity to diagnosis of $\geq F2$, very high specificity for diagnosis $\geq F3$ and high NPV for diagnosis of $\geq F3$. With cut-off values recommended from some meta-analysis (0.5 for diagnosis of $\geq F2$ and 1.0 for diagnosis of $\geq F3$), APRI had the same sensitivity and NPV as the results of our study, but AUROC, the specificity and PPV were lower.

3.3.4. ARFI technique

3.3.2.1. Accuracy

Table 3.20: Accuracy of ARFI

Degree of fibrosis	AUROC	SD	CI 95%
Fibrosis (\geq F1)	0.74	0.06	0.62-0.85
Significant fibrosis (\geq F2)	0.86	0.04	0.79-0.94
Advanced fibrosis (\geq F3)	0.93	0,02	0.89-0.98
Cirrhosis (F4)	0.96	0,02	0.92-0.99

The accuracy of ARFI technique was very good to diagnosis significant fibrosis and cirrhosis.

3.3.2.2. Cut-off value, sensitivity, specificity, PPV and NPV

Table 3.21: Sensitivity, specificity, PPV and NPV of ARFI

Degree of fibrosis	Cut-off (m/s)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Fibrosis (\geq F1)	1.18	58.2	88.9	98.5	14.8
Significant fibrosis (\geq F2)	1.29	79.3	89.4	85.7	84.3
Advanced fibrosis (\geq F3)	1.36	96.7	86.5	70.7	98.7
Cirrhosis (F4)	1.77	100.0	89.8	50.0	100.0

ARFI had high sensitivity and specificity to diagnosis significant fibrosis and advanced fibrosis and cirrhosis. NPV of ARFI was high for predicting significant fibrosis and very high for predicting advanced fibrosis and cirrhosis.

3.3.5. Combination of APRI with ARFI technique

3.3.5.1. Accuracy

Table 3.22: Accuracy of combined test

Degree of fibrosis	AUROC	SD	CI 95%
Significant fibrosis (\geq F2)	0.73	0.03	0.66-0.79
Advanced fibrosis (\geq F3)	0.7	0.05	0.6-0.78

The combination of ARFI with APRI can help to identify better patients with or without significant and advanced fibrosis with a quite good accuracy.

3.3.5.2. Sensitivity, specificity, PPV and NPV

Table 3.23: Sensitivity, specificity, PPV, NPV of a combined test

Degree of fibrosis	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Significant fibrosis (\geq F2)	45.3	100.0	100.0	69.5
Advanced fibrosis (\geq F3)	40.0	98.9	92.3	83.0

Combined test had very high specificity and PPV in significant and advanced fibrosis and high NPV in advanced fibrosis.

3.3.5.3. APRI, ARFI and their combination

- Accuracy

Table 3.24: Accuracy of APRI, ARFI and their combination

Degree of fibrosis	AUROC			p
	ARFI	APRI	ARFI+APRI	
Significant fibrosis (\geq F2)	0.86	0.70	0.73	<0.005
Advanced fibrosis (\geq F3)	0.93	0.70	0.70	<0.005

Combined test did not increase AUROC of single tests for the diagnosis of significant and advanced fibrosis.

- Sensitivity, specificity, PPV and NPV

Table 3.25: Sensitivity, specificity, PPV, NPV of APRI, ARFI, and their combination

Test	Degree of fibrosis	Se	Sp	PPV	NPV
ARFI	Significant	79.3	89.7	85.7	84.3
	Advanced	96.7	86.5	70.7	98.7
APRI	Significant	50.9	83.3	71.1	67.9
	Advanced	40.0	96.6	80.0	82.7
Combined test	Significant	45.3	100.0	100.0	69.5
	Advanced	40.0	98.9	92.3	83.0

Combined test increased the specificity and PPV of single tests for the diagnosis of significant and advanced fibrosis.

4.1. PATIENT COMMON CHARACTERISTICS**4.1.1. Age**

The process of accumulating intercellular matrix causing liver fibrosis very slow, estimated at about 20-30 years to progress to cirrhosis. Therefore it can affect all age groups, it typically affects middle-aged people. In our research, age mean was 47.24 similar to the result of Cassinito C (2014), Chung JH (2013), Ngo Thi Thanh Quyt (2010) and Lam Hoang Cat Tien (2015)'studies.

4.1.2. Gender

Men were more likely to get chronic hepatitis than women similar to the result of Cassinito C (2014), Chung JH (2013) in foreign countries as well as Ngo Thi Thanh Quyt (2010) and Lam Hoang Cat Tien (2015)'studies in our country.

4.1.3. Liver biopsy**- Portal tracts**

The median of number of portal tracts in our research was 7.11 range from 6 to 16 portal tracts, enough to analyze histology.

We performed biopsies of 127 patients, eight patients were excluded due to poor quality of liver biopsy (< 10 mm length or < 6 portal tracts). Success rate of liver biopsy was 93.7 similar to Le Thi Thanh Quyt (95.9%), Lam Hoang Cat Tien (92.3%). However, according to these authors, only biopsy specimens less than 3 portal tracts were excluded.

- Fibrosis stage

The proportion of cirrhosis (9.24%) in our study was low. This is the main difference between our study and some other studies such as studies of Cassinito C (2014), and Chung JH (2013). NAFLD / NASH has been emerged in Asia in two recent decades, so the prevalence of patients with cirrhosis due to NASH is low, therefore we only has one patients with cirrhosis due to NASH. In our study, the majority of patients had chronic hepatitis due to NASH (47.1%) while chronic hepatitis B and C were predominated in the studies mentioned above, thereby affecting the proportion of patients with cirrhosis in our study.

- **Complication**

Pain at the biopsy site was the only one complication of liver biopsy occurred 21.9 % similar to Le Thi Thanh Quyt, Lam Hoang Cat Tien' studies. The result from the study showed real-time ultrasound-guided liver biopsy is relatively safe.

4.1.4. Etiology

Proportion of NASH in our study is higher than with other studies such as Cassinito C (2014) , Chung JH (2013) , and Crespo G (2012). Viral chronic hepatitis accounted for the highest percentage in these studies , while NASH accounts for the highest percentage in our study. We only selected patients having indication of liver biopsy in the study, so proportion of patients with viral chronic hepatitis in this study was only 33.6 %.

4.2. SURVEY SHEAR WAVE VELOCITY MEASURED BY THE ARFI TECHNIQUE AND APRI AND THE CORRELATION BETWEEN THEM WITH LIVER FIBROSIS STAGES ACCORDING TO METAVIR SYSTEM

4.2.1. Shear wave velocity

In the last over 10 years several ultrasound-based non-invasive methods such as TE, ARFI... for liver fibrosis assessment were developed. The advantages of ARFI for the evaluation of liver stiffness (LS) are: they are well tolerated by the patients; a quick answer in a few minutes and the software is integrated in ultrasound machines existing in the hospital so that the price of the evaluation is not high.

In our study, SWV was successfully obtained in all patients (100%) similar to the majority of researches in the world such as studies of Ebinuma H, Crespo G, Cassinotto C... whereas FibroScan failed were 11% of Crespo G, 3.1% of Ebinuma H and 2.6 % of Cassinotto C. With a very high success rate, ARFI has showed high potential application in clinical practice.

Although fibrosis stage is the most important factor deciding SWV, some other factors may affect SWV. Our results demonstrated the activity grade correlated positively with SWV similar to Rifai K, Lupsor M and Takahashi H's studies. This suggested that the activity grade might affect the liver stiffness measured by ARFI as well as TE. According to the research by Takahashi H, AST and ALT levels also correlated with SWV, but our results only found a correlation between

AST and SWV.

Some authors suggested that fat accumulation in the liver could cause liver softer thus affecting SWV. However, our study as well as studies of Rifai K and Lupsor M showed that the degree of steatosis uncorrelated with SWV. So ARFI seems more accurate than Fibroscan in patients with NAFLD.

In our research as well as most of the studies described above, SWV had negative correlation with platelets and positive correlation with fibrosis stages. SWV values tended to increase with the degree of fibrosis, suggesting that ARFI technique could be reliable in evaluating liver fibrosis.

4.2.2. APRI

According to Yilmaz Y's retrospective study on 3 groups of patients: chronic hepatitis B, C and NASH. The APRI mean of 3 groups respectively was 0.46, 0.49 and 0.43, lower than the APRI mean in our study (0.59). In addition, we found positive correlation between SWV and APRI ($r = 0.41$) the same as the result of Le Trung Thi's study ($r = 0.589$) and positive correlation between APRI and fibrosis stages (Spearman $\rho = 0.35$). Li SM's study (2014) also demonstrated the same result (Spearman $\rho = 0.478$).

4.3. THE CUT-OFF VALUE, SENSITIVITY, SPECIFICITY, PPV, NPV AND ACCURACY OF ARFI TECHNIQUE, APRI AND THEIR COMBINATIONS IN THE DIAGNOSIS OF THE DEGREE OF LIVER FIBROSIS

4.3.1. APRI

4.3.1.1. Accuracy

The meta- analysis of Lin ZH, Chou R and researches in 2014 such as Cassinotto C, Li SM, Yamada R ... demonstrated APRI had quite good accuracy in diagnosing significant fibrosis and good accuracy in diagnosing advanced fibrosis and cirrhosis.

Accuracy in evaluation of significant and advanced fibrosis in this study was 0.7. Similarly, in the study of Cassinotto C (2014) having a study population like us (patients with chronic hepatitis caused by many etiologies), accuracy was 0.72 for significant fibrosis and 0.73 for advanced fibrosis.

Despite of lower accuracy than fibrotest, fibrosure, APRI is a noninvasive diagnostic test for liver fibrosis that fullfills almost

required characteristics: simple, available, inexpensive and accurate.

4.3.1.2. Cut-off value, sensitivity, specificity, PPV and NPV

Table 3.18 showed APRI values determined an optimal cut-off value of 0.569 for significant fibrosis and 1.163 for advanced fibrosis. At these thresholds, the specificity was high (83.3% for significant fibrosis, 96.6% for advanced fibrosis). NPV was also high (82.7%) for advanced fibrosis similar to some studies of Lieber CS (2006), Wang H (2013) and Xu Xy (2014). For advanced fibrosis, the specificity of APRI was slightly lower in these studies than our study.

Different studies identified different thresholds for diagnosis of degrees of liver fibrosis, but most closed to 0.5 for diagnosis of significant fibrosis and 1.0 for diagnosis of advanced fibrosis. When we used the threshold value of 0.5 for significant fibrosis and 1.0 for fibrosis, AUROC, sensitivity, specificity, PPV and NPV did not change much. Thus, we should use the value of 0.5 for diagnosis of significant fibrosis and 1.0 for diagnosis of advanced fibrosis for convenient use in clinical practice.

4.3.2. ARFI technique

4.3.2.1. Accuracy

According to meta-analysis of Friedrich-Rush M (2012), Nierhoff (2013) and studies in 2013 and 2014 such as Goertz, RS (2013) and Cassinotto C (2014), ARFI had a high value for diagnosis of liver fibrosis. AUROC for significant and advanced fibrosis from these meta-analysis were 0.84; 0.89 (Nierhoff J), and 0.87; 0.91 (Friedrich-Rust M). In our study, AUROC was 0.86 for diagnosis of significant fibrosis similar to the results of studies mentioned above, and AUROC was 0.93 for advanced fibrosis, higher than their results.

A diagnostic test is considered excellent for AUROC values between 0.9-1, good for AUROC values between 0.8-0.9, fair for AUROC values between 0.7-0.8, poor for AUROC values between 0.6-0.7 and failed for AUROC values between 0.5-0.6. With high AUROC values, ARFI is a good test for diagnosis of significant fibrosis and excellent test for diagnosis of advanced fibrosis.

4.3.2.2. Cut-off value, sensitivity, specificity, PPV and NPV

Our study found sensitivity, specificity and NPV of ARFI were more than 85%, higher than the results of other authors: Friedrich-Rush M (2012), Yap WW (2013) and Cassinotto C (2014). Especially,

specificity and NPV of ARFI were very high for assessing advanced fibrosis. Therefore, this technique is highly valuable to diagnose and exclude significant and advanced fibrosis.

Currently, there are three medical centers equipped with ARFI technique in our country. Table 4.9 demonstrated different threshold values of SWV for diagnosis of liver fibrosis degrees in these centers.

Table 4.9: Cut-off value of SWV for degrees of liver fibrosis

	Cut-off value of SWV (m/s)			
	$\geq F1$	$\geq F2$	$\geq F3$	F4
Medic medical centre of Hue University Medical Center of HCM city	1.23	1.34	1.55	1.86
Medic medical centre of HCM city	1.16	1.25	1.32	1.56
Our study	1.18	1.29	1.38	1.77
Friedrich-Rust M (2012) [55]		1.34	1.55	1.80
Nierhoff J (2013) [90]		1.35	1.61	1.87
Cassinotto C (2014) [28]	1.35	1.38	1.5	1.61

Medic medical center of Hue and University medical center of HCM city have used cut-off values are proposed by Siemens from the results of many studies before 2011. Medic medical center of HCM city uses threshold values from linear regression analysis between ARFI and TE from the study on 544 patients with chronic liver disease without biopsy serving as the reference standard.

Until now there are only 2 meta-analysis: Friedrich-Rust M (2012) included 349 studies until 10/2010; Nierhoff J (2013) included 36 studies with 3951 patients from 2007 to 2/2012. Tables 4.9 showed the cut-off values for $\geq F2$ and $\geq F3$ in our study were lower than these meta-analysis and study of Cassinotto C (2014). Cut-off values for $\geq F1$, $\geq F2$ and $\geq F3$ in our study were similar to Medic medical center of HCM city. However, this study did not used liver biopsy as the gold standard for diagnosis of liver fibrosis. Cut-off value for F4 in our study was higher than studies of Medic medical center of HCM city and Cassinotto C, but lower than Nierhoff J's study. Due to the number of patients with F4 only 11 patients, the cut-off value for F4 in our study

was only reference value. We wonder if cut-off values for Vietnamese people are lower than foreigners' values. So far, we still do not have consensus on the cut-off values of SWV for evaluation of liver fibrosis stage like TE.

4.3.3. Combination of APRI with ARFI technique

Evaluation of fibrosis is crucial in the assessment of chronic liver disease. Currently, histological assessment based on semi-quantitative scores is considered the best method for evaluating fibrosis, although biopsy has also some drawbacks that have led to the development of techniques geared towards a non-invasive assessment of liver fibrosis. However, each non-invasive method has some its own certain limitations. Thereby some studies attempted to combine two methods in order to improve overall accuracy. The results of some studies explored that combination of two methods could increase some values, but also reduce some values. In study of Sporea I (2011), combination of TE and ARFI increased the specificity, PPV but reduced the accuracy and sensitivity. The study of Crespo G (2012) explored combination of ELF (the Enhanced Liver Fibrosis) and TE or ARFI technique increased PPV and NPV for significant fibrosis and cirrhosis.

There are 2 types of diagnostic tests: screening tests used to screen for the disease and confirmatory tests used to determine disease. Screening tests require the high sensitivity, so accept high false positives. While confirmatory tests require high specificity in order to minimize false positives. Sensitivity and specificity are often inversely proportional to each other, if a test has a higher sensitivity, it will has the lower specificity and vice versa. AUROC helps us to compare the accuracy between tests and when $AUROC \geq 0.7$, the test is allowed to use in clinical practice. However, we need predicted values in clinical practice including PPV and NPV. PPV is the percentage of patients with a positive test who actually have the disease and NPV is the percentage of patients with a negative test who do not have the disease.

The aim of our study was to increase specificity (the ability to confirm the disease) and predict values (PPV, NPV) when combination of ARFI and APRI in evaluating liver fibrosis.

Our study explored a combined test increased specificity for $\geq F2$ (100%) and $\geq F3$ (98.9%), higher than specificity of APRI for $\geq F2$ (83.3%) and $\geq F3$ (96.9%) and specificity of ARFI for $\geq F2$ (89.3%) and

\geq F3 (86.5%), so reducing the sensitivity in combined test was reasonable. Besides, a combined test increased PPV (100% for \geq F2 and 92.3% for \geq F3) higher than PPV of APRI for \geq F2 (71.1%) and \geq F3 (80.0%) and PPV of ARFI for \geq F2 (85.7%) and \geq F3 (70.7%). However, the combined test had lower AUROC than ARFI technique. With increased specificity and PPV, coordination 2 methods helps identify and predict significant and advanced fibrosis better than ARFI or APRI alone in patients with chronic hepatitis.

Our results are similar to studies of Crisan D (2012): combination APRI with TE increased specificity and PPV to 100% for \geq F2) and Sporea I (2012): combination ARFI and TE increased PPV (90.9% to 93.3%) and specificity (71.1% to 93.3 %) for \geq F2; increased PPV (68% to 84.9%) and increased specificity (83.3% to 94.4%) for F4; but reduced accuracy (0.827 to 0.68), reduced sensitivity (86.1% to 60.5%) and NPV (60.3% to 41.1%) for \geq F2. Another study of Crespo G (2012) revealed combination ARFI and ELF also increased PPV, NPV for \geq F2.

CONCLUSION

By study on the value of liver fibrosis diagnosis by the combination of ARFI technology with APRI in 119 patients with chronic hepatitis, we had the following conclusions:

1. Survey shear wave velocity measured by the ARFI technique and APRI and the correlation between them with liver fibrosis stages according to Metavir scoring system

- Mean of shear wave velocity was 1.41 ± 0.54 (0.8-3.43 m/s); mean of APRI was 0.59 ± 0.51 (0.11-3.23).
- Mean of shear wave velocity according to fibrosis stages were 1.1 ± 0.09 (F0), 1.15 ± 0.24 (F2), 1.38 ± 0.42 (F3), 1.74 ± 0.47 (F3), and 2.29 ± 0.58 (F4). Mean of APRI was 2.29 ± 0.50 . Mean of APRI according to fibrosis stages were 0.37 ± 0.11 (F0); 0.43 ± 0.28 (F1); 0.61 ± 0.40 (F2); 0.78 ± 0.77 (F3), and 1.19 ± 0.74 (F4).
- Mean of shear wave velocity and mean of APRI between stages of liver fibrosis were significantly different ($p < 0.001$).
- Shear wave velocity had positive correlation with stage of liver fibrosis according to Metavir ($p < 0.0001$). APRI had a positive correlation with shear wave velocity and stage of liver fibrosis according to Metavir ($p < 0.0001$).

2. The cut-off value, sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of ARFI technique, APRI and their combinations in the diagnosis of the degree of liver fibrosis

2.1. APRI

- The accuracy of APRI was quite good (AUROC=0.7) for diagnosis of significant and advanced fibrosis.
- For significant fibrosis, APRI values determined the sensitivity of 50.9%, specificity of 88.3%, PPV of 71.1% and NPV of 67.9% with the cut-off value of 0.569. For advanced fibrosis, ARFI had the sensitivity of 40%, specificity of 96.6%, PPV of 80.0% and NPV of 82.7% with the cut-off value of 1.163. APRI had high specificity in both degrees of fibrosis, and high PPV and NPV for advanced fibrosis, thereby it was valuable to determine and exclude advanced fibrosis.

2.2. ARFI technique

- ARFI had a good accuracy for significant fibrosis

(AUROC=0.86), and excellent (AUROC=0.93) for advanced fibrosis.

- For significant fibrosis, ARFI determined the sensitivity of 79.3%, specificity of 89.4%, PPV of 85.7% and NPV of 84.3% with the cut-off value of 1.29 m/s. For advanced fibrosis, ARFI had the sensitivity of 96.7%, specificity of 56.5%, PPV of 70.7% and NPV of 98.7% with the cut-off value of 1.36 m/s. This method had high specificity and NPV in both degrees of fibrosis, thereby it was valuable to determine and exclude significant and advanced fibrosis.
- Cut-off value of shear wave velocity were 1.29 m/s for \geq F1, 1.29 m/s for \geq F2, 1.38 m/s for \geq F3, and 1.77 m/s for F4.

2.3. Combination of APRI with ARFI technique

- Combination of APRI with ARFI increased the specificity to 100% for diagnosis of significant fibrosis and 98.9% for diagnosis of advanced fibrosis; increased PPV to 100% for diagnosis of significant fibrosis and 92.3% for diagnosis of advanced fibrosis compared with ARFI technique or APRI alone. Thus, their combination was valuable to determine and predict having significant and advanced fibrosis better than ARFI technique and APRI.

SUGGESTIONS

From results of our study, we have the following recommendations:

- Patients with chronic hepatitis should be assessed the degree of liver fibrosis their combination to determine whether or not significant and advanced fibrosis in order to make treatment decisions promptly and appropriately.
- When there is a concordance of ARFI and APRI at the degree of significant or advanced fibrosis, patients do not need to undergo a liver biopsy.
- Cut-off value of APRI should be 0.5 significant fibrosis and 1.0 for advances fibrosis in order for convenient use in clinical practice
- We hope there will have studies with bigger sample size to determine exactly optimal cut-off value of ARFI technique and assess the role of the combination ARFI with APRI for diagnosis of degrees of liver fibrosis in Vietnamese patients with chronic hepatitis.

THE PUBLISHED ARTICLES RELATED TO THE STUDY

1. Tran Thi Khanh Tuong, (2012), “Assessing the value of APRI and FIB4 for prediction of cirrhosis”, *Y Hoc TP. Ho Chi Minh*, vol 6-Supplement of No 1, pp.12-16.
2. Tran Thi Khanh Tuong, Hoang Trong Thang (2013), “Assessing preliminarily the value of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for prediction of staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatic disease”, *Y Hoc TP. Ho Chi Minh*, vol 17-Supplement of No 3, pp 159-165.
3. Tran Thi Khanh Tuong, Hoang Trong Thang, Vo Thi Xuan Hanh, (2014), “To assess the role of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging to predict the staging of liver fibrosis in patients with nonalcoholic stostohepatitis” *Journal of Medicine and Pharmacy* 22+23, pp 57-63.
4. Tran Thi Khanh Tuong, Hoang Trong Thang (2015), “Liver fibrosis evaluation by Acoustic Radiation Force Impulse Imaging and the Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in chronic hepatic disease”, *Journal of Medicine and Pharmacy*, 25, pp 58-70.