

## Ruolo della Elastosonografia Real Time (RTE) nella diagnosi della Nefropatia Cronica del Rene Trapiantato (CAN)

F. Chegai, A. Orlacchio, M. Massaccesi, C. Del Giudice, E. Costanzo, E. Di Caprera, G. Simonetti

Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radiologia Interventistica, Radioterapia e Medicina Nucleare, IRCCS Policlinico di Tor Vergata, Roma, Italia

### Riassunto

**Obiettivo.** Valutare l'utilità della Elastosonografia Real Time (RTE) nella diagnosi della nefropatia cronica da trapianto (CAN), caratterizzata da fibrosi interstiziale ed atrofia tubulare.

**Materiali e metodi.** Da marzo 2011 ad luglio 2013 sono stati arruolati 50 pazienti con sospetto clinico di CAN, e 20 pazienti con funzionalità renale stabile (gruppo controllo). La RTE è stata effettuata da due radiologi in cieco. Per ogni paziente è stato calcolato il TME (tissue mean elasticity), mediante software dedicato. I pazienti del gruppo CAN sono stati sottoposti a biopsia del rene trapiantato. Per determinare il grado di fibrosi è stato utilizzato il Banff score. Per la correlazione tra il TME e lo score Banff è stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Pearson. È stata effettuata analisi mediante curve ROC per valutare l'accuratezza diagnostica del TME nel discriminare i pazienti con fibrosi iniziale (F1) dai pazienti con fibrosi moderata (F2) e severa (F3), e i pazienti CAN dai pazienti del gruppo controllo.

**Risultati.** Una correlazione inversa è stata osservata tra i valori di TME ed il grado di fibrosi. I pazienti F1 mostravano un TME significativamente più alto rispetto ai pazienti F2 ( $56.27 \pm 8.73$  vs  $40.05 \pm 7.46$ ) e F3 ( $56.27 \pm 8.73$  vs  $27.25 \pm 3.77$ ). Il TME è risultato essere significativamente più alto nel gruppo controllo rispetto al gruppo CAN ( $77.35 \pm 9.82$  vs  $45.14 \pm 13.22$ ). L'accuratezza diagnostica del TME nei pazienti con F2-F3 valutato mediante l'analisi ROC ha mostrato un'accuratezza del 95%. Per valori  $\leq 46$ , il TME ha mostrato una specificità del 95,45% e una sensibilità del 85,7%.

**Conclusioni.** La RTE è stata in grado di valutare la fibrosi renale in maniera non invasiva, e potrebbe essere utilizzata come imaging complementare nel follow-up dei pazienti con rene trapiantato.

### Introduzione

La nefropatia cronica nel rene trapiantato (CAN) rappresenta la causa principale di insuccesso del trapianto nel primo anno (1). Le basi fisiopatologiche di questa condizione sono poco

conosciute; probabilmente un insieme sia di fattori immunologici sia non immunologici concorre a determinare tale patologia (1, 2). La diagnosi di CAN può essere sospettata in presenza di un aumento dei livelli sierici di creatinina e azotemia, di proteinuria, o qualora sia riscontrata un'alterazione del pattern di vascolarizzazione alla valutazione con eco-color Doppler (3). Purtroppo, l'aumento della creatinemia si riscontra quando già si è instaurata una condizione di fibrosi avanzata ed irreversibile (4). La biopsia è considerata il gold standard per la diagnosi di CAN (5). Tuttavia il valore della biopsia di screening per la diagnosi precoce è controverso, vista l'invasività e gli alti costi di tale procedura (6-9).

Nei pazienti sottoposti a trapianto renale, sono stati proposti molti metodi non invasivi di follow-up, come ad esempio l'ecografia con color Doppler (10) e con mezzo di contrasto (11) e la risonanza magnetica (RM) (12-13). Recentemente è stata proposta l'elastosonografia come modalità di imaging per rilevare le modificazioni parenchimali a livello del rene trapiantato, in virtù della capacità di questa metodica di valutare le proprietà viscoelastiche dei tessuti in vari organi (14-16).

Tuttavia alcuni studi che hanno valutato la possibilità di rilevare la fibrosi renale con l'elastosonografia, hanno prodotto risultati contrastanti (17-20). In questo studio è stata utilizzata l'Elastosonografia Real-Time (RTE), che misura l'elasticità tissutale in base al grado di distorsione dei tessuti causato da una leggera compressione, fornendo così, in modo non invasivo, una valutazione rapida e in tempo reale della consistenza dell'organo. Per l'analisi semiquantitativa delle immagini RTE, è stato usato un programma software sviluppato da Hitachi Medical-System. Questo software restituisce i valori numerici di multipli parametri, in particolare il valore medio dell'Elasticità Tissutale (TME), la deviazione standard. Alcuni lavori hanno recentemente dimostrato l'utilità del parametro TME (15, 21). L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'abilità della RTE, rispetto all'esame biptico, di rilevare alterazioni a dovute a CAN a livello del rene trapiantato.

### Materiali e metodi

In questo studio prospettico, sono stati arruolati 70 pazienti sottoposti a trapianto renale da Marzo 2011 a Luglio 2013.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale e tutti i pazienti arruolati hanno espresso un Consenso Informato per iscritto. I criteri di inclusione sono stati: età maggiore di 18 anni; abilità ad esprimere un consenso informato; trapianto renale effettuato non più tardi dei tre anni precedenti, donazione da cadavere con età tra i 18 e i 60 anni; terapia immunosoppressiva in corso. Cinquanta pazienti arruolati nello studio avevano una sospetta CAN (gruppo CAN) sulla base del riscontro di un deterioramento della funzione del rene trapiantato (DGF) ovvero un'alterazione dei seguenti parametri di laboratorio: creatinina  $\geq 1,8$  mg/dl, proteinuria  $\geq 1$  g/24h, velocità di filtrazione glomerulare (GFR)  $\leq 50$  ml/min. In assenza di controindicazioni di carattere clinico, i pazienti inclusi nel gruppo CAN sono stati sottoposti a biopsia per via percutanea per confermare la diagnosi di CAN (Fig. 1).

Sono stati arruolati nello studio anche venti pazienti con una funzione stabile del rene trapiantato, (creatinina: 1,3 mg/dL; assenza di proteinuria; GFR  $\geq 90$  ml/min), come gruppo di controllo. È stata effettuata una valutazione ecografica B-mode e con modulo color-Doppler del rene trapiantato utilizzando una sonda convex C5-1(5-1 MHz) e uno studio RTE con sonda lineare L5-12(3-7 MHz), utilizzando un apparecchio i-U22 (Philips Healthcare, the Netherlands). Tutti gli esami ecografici B-mode, eco-color Doppler e RTE sono stati effettuati da due operatori con più di 20 anni di esperienza in ecografia. Il Medico Radiologo che effettuava l'esame era all'oscuro dei risultati delle misurazioni dell'altro operatore e dei dati clinici del paziente. L'esame ecografico è stato effettuato sul paziente in posizione supina con le braccia lungo il corpo. La sonda ecografica è stata mantenuta in posizione manualmente dall'operatore con il paziente a respiro libero. Sono stati registrati i dati dell'esame ecografico morfologico B-mode convenzionale (lunghezza, massimi diametri antero-posteriore e trasverso, spessore corticale del rene trapiantato), e i dati dell'analisi con modulo colorDoppler.

Per la valutazione RTE la sonda è stata posizionata sopra la regione di interesse, ed è stata esercitata una lieve compressione sulla cute al fine di ridurre la variabilità inter ed intraosservatore. Il sistema è in grado di analizzare il grado di deformazione tissutale risultante e di indicare con una scala di colori dal verde al grigio il livello di deformazione tissutale adeguato (verde) o inadeguato (grigio) per ottenere un'immagine RTE di buona qualità. Le immagini RTE sono state acquisite alla velocità di 15 immagini al secondo ed è stata selezionata per l'analisi quella acquisita con il livello di compressione adeguato, come precedentemente descritto. Sono state ottenute immagini RTE ottimali posizionando il

box per l'analisi RTE a livello della regione corticale del rene trapiantato ed ottenendo una distribuzione di colore omogenea all'interno del box. Le immagini sono state visualizzate sia in modalità singola che doppia, con l'immagine B-mode sulla sinistra e l'immagine con il box per l'analisi RTE sulla destra del monitor. Quest'ultima modalità di visualizzazione consente di riconoscere la corrispondenza spaziale tra le due immagini (Fig. 2). La valutazione RTE del rene trapiantato è stata effettuata in tre differenti sedi (a livello del polo superiore, della regione medio-renale e del polo inferiore). Per ogni sede sono stati effettuati tre campionamenti per un totale di 9 misurazioni. Le immagini RTE a colori sono state sottoposte a "post-processing" ed analizzate con un software dedicato (Elasto, Hitachi Medical System), dallo stesso operatore che ha effettuato l'esame RTE. Su ogni immagine RTE a colori è stata selezionata una ROI, e la distribuzione dei colori di ogni pixel costituenti tale ROI è stata rappresentata come istogramma. Il software di valutazione dell'immagine restituisce alcuni parametri numerici. Sono stati considerati in particolare, la cosiddetta "Elasticità Media Tissutale" (TME), il valore medio della complessità e l'area del box. Il parametro TME rappresenta quantitativamente l'elasticità del parenchima ed è espresso in unità arbitrarie (a.u.).

Per ogni paziente, il valore di TME è stato calcolato come media delle nove misurazioni effettuate nel modo descritto precedentemente. Per ogni paziente sono stati inoltre raccolti i dati relativi alle informazioni demografiche di base e i risultati degli esami di laboratorio, prima di effettuare gli esami ecografici, RTE e bioptico. Tali esami sono stati effettuati tutti nel corso della stessa giornata.

I pazienti con sospetta diagnosi di CAN sono stati sottoposti a biopsia lo stesso giorno dell'esame TME. La procedura biotica è stata effettuata in regime ambulatoriale, sotto guida ecografica previa disinfezione della cute e somministrazione di anestetico locale (10 ml lidocaina clorigrato). È stato utilizzato un sistema automatico monouso con ago 18 G, lungo 15 cm long (BioPince,™ Full-Core-Biopsy Instrument, Angiotech) (Fig. 1). I campioni biotici sono stati posti in formaldeide, fissati in paraffina, sezionati con spessore di 2  $\mu$ m, and colorati con colorazione tricromica di Masson, ematossilina-eosina (HE) e acido periodico di Schiff (PAS). Per la stadiazione della CAN è stata utilizzata la classificazione di Banff del 2007 aggiornata nel 2009 (22). La severità della fibrosi interstiziale/atrofia tubulare è stata stimata con approssimazione del 5% e sono state individuate tre categorie: F0-1, fibrosi assente o di grado lieve (<25%); F2, fibrosi di grado moderato (26%-50%); e F3, fibrosi di grado severo (>50%).



Fig. 1

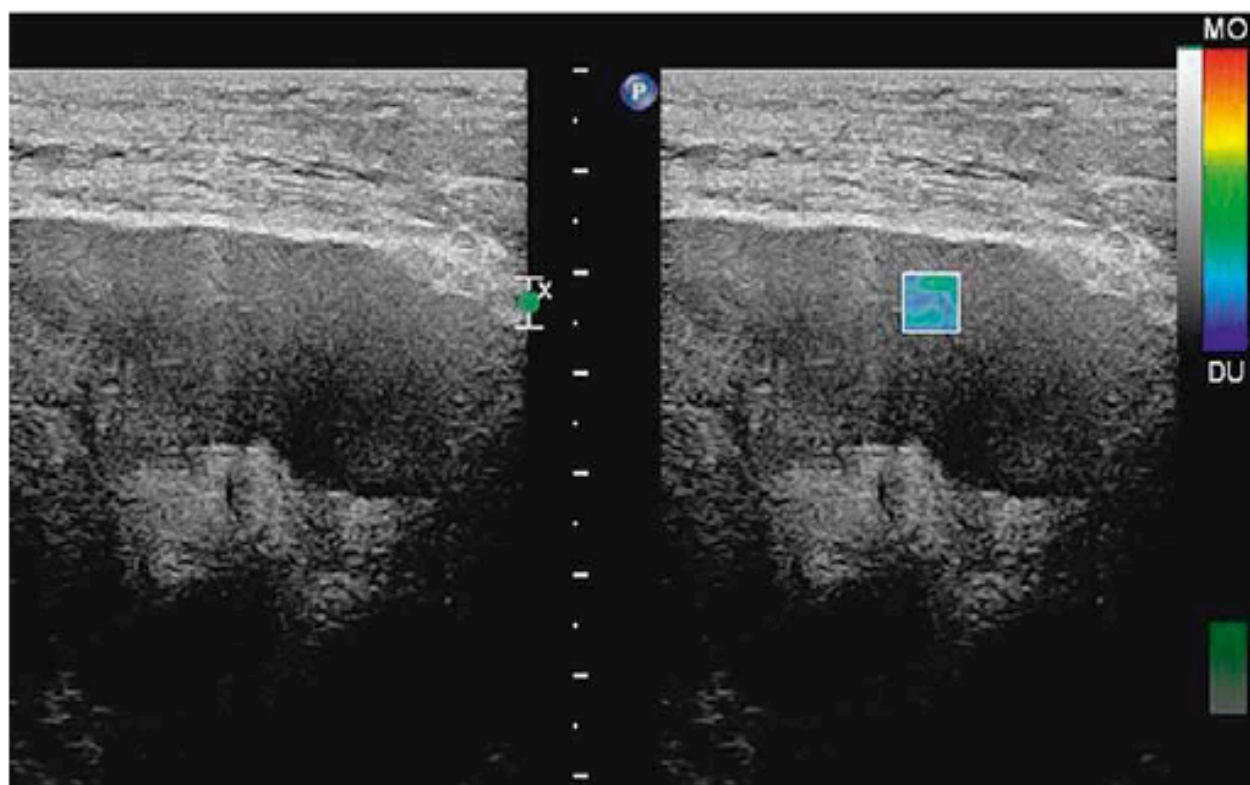


Fig. 2

#### Analisi statistica

I risultati sono stati espressi come media e deviazione standard (SD) per le variabili continue e come valori e percentuali per le variabili categoriche. Il test t di Student è stato utilizzato per valutare le differenze tra gruppo CAN e gruppo di controllo. La correlazione dei parametri di funzionalità del trapianto con il grado di durezza parenchimale è stata valutata con il test di correlazione di Pearson. Per confrontare i dati dell'esame RTE con il grado di fibrosi valutato con lo score di Banff, abbiamo usato i valori di TME ottenuti a livello della sede della biopsia e la media delle misurazioni di TME effettuate a livello delle altre sedi renali, come precedentemente descritto. L'analisi "receiver-operating characteristic (ROC) curves" è stata effettuata per valutare l'accuratezza del valore di TME per discriminare, nell'ambito dei pazienti del gruppo CAN, tra F0-1 vs F2-F3 e, in generale, i pazienti appartenenti al gruppo CAN vs gruppo di controllo. Per l'analisi ROC curve, sono stati calcolati l'area sottesa dalla curva (AUC), il valore di cut-off ottimale, la sensibilità, la specificità, i valori predittivi positivo e negativo. I dati sono stati analizzati utilizzando MedCalc version 11.3.3.0 (MedCalc software, Inc.; Mariakerke, Belgium).

#### Risultati

Le caratteristiche demografiche e cliniche sono riportate nella Tabella 1. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi (CAN e controllo) per quanto riguarda le caratteristiche demografiche. La maggior parte dei pazienti riceveva terapia immunosoppressiva con tre farmaci,

sia nel gruppo CAN e nel gruppo di controllo. L'indagine ecografica B-mode, la valutazione color-Doppler e spectral-Doppler, e lo studio RTE sono stati effettuati in tutti i pazienti arruolati. L'esame bioptico è stato effettuato solo nei 50 pazienti del gruppo CAN e non ci sono state complicanze maggiori. In tutti i pazienti è stato possibile ottenere adeguati campioni di tessuto per l'esame istologico. I valori di creatinemia e proteinuria erano significativamente maggiori nei pazienti del gruppo CAN rispetto al gruppo di controllo (creatinemia  $2.5 \pm 0.5$  mg/dl nel gruppo CAN vs creatinemia  $0.9 \pm 0.4$  mg/dl nel gruppo di controllo,  $p < 0.0001$ ; proteinuria  $2.7 \pm 1.2$  g/24h nel gruppo CAN vs proteinuria  $0.4 \pm 0.3$  g/24h nel gruppo di controllo,  $p < 0.0001$ ). Il valore di GFR era inferiore nei pazienti del gruppo CAN rispetto al gruppo di controllo ( $31 \pm 5.6$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> nel gruppo CAN vs GFR  $95 \pm 2.6$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> nel gruppo di controllo,  $p < 0.0001$ ). L'intervallo di tempo tra il trapianto e la valutazione RTE era significativamente maggiore nel gruppo di pazienti con CAN rispetto al gruppo di controllo ( $p < 0.05$ ). Non sono state osservate altre differenze nelle caratteristiche cliniche di base dei pazienti tra i due gruppi. Le caratteristiche ecografiche B-mode e RTE sono descritte nella tabella 2. Le caratteristiche morfologiche erano sovrapponibili nei due gruppi ( $p > 0.05$ ). L'analisi spectral-Doppler non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti ( $p > 0.05$ ). Tutti i pazienti nel gruppo CAN avevano un grado variabile di fibrosi, come descritto nella tabella 3. I pazienti sono stati stratificati a seconda del grado di fibrosi riscontrato all'esame istologico (F0-1, F2, F3). È stata osservata una correlazione inversa tra i valori di TME e il grado di fibrosi ( $r = -0.52$ ; 95% CI  $-0.81$  to  $-0.012$ ,  $p < 0.05$ ). Il gruppo di pazienti con F0-1 aveva un valore di TME significativamente maggiore rispet-

Tabella 1 Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti

Variabile	Gruppo CAN 50 pazienti	Gruppo controllo 20 pazienti
Età (anni)	50,12 ± 5,6	49,8 ± 3,5
Maschio/Femmina †	33/50 (66)	13/20 (65)
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 ± 3,8	24,8 ± 2,3
Età del donatore (anni)	47,6 ± 12,8	50,1 ± 6,3
<b>Dati di laboratorio</b>		
Proteinuria (g/24 h)*	2,7 ± 1,2	0,4 ± 0,3
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )*	31 ± 5,6	95 ± 2,6
Creatininemia (mg/dl) *	2,5 ± 0,5	0,9 ± 0,4
Parametri di coagulazione		
Piastrine (numero/mm <sup>3</sup> )	258 ± 35 x 10 <sup>6</sup>	248 ± 69 x 10 <sup>6</sup>
INR	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,2
<b>Terapia al momento della biopsia</b>		
Tripla Immunosoppressione †	46/50 (92)	18/20 (94)
Inibitori della Calcineurina †	46/50 (92)	19/20 (95)
Acido Micofenolico †	15/50 (30)	7/20 (35)
Steroidi †	50/50 (100)	20/20 (100)
<b>Fattori di rischio cardiovascolare</b>		
Iperensione †	31/50 (62)	12/20 (60)
DM (Diabete mellito) †	3/50 (6)	1/20 (5)
Intervallo di tempo tra il trapianto e la biopsia (mesi) *	22 ± 7,8	10 ± 0,9

\* I parametri di laboratorio e l'intervallo di tempo tra il trapianto e l'esame biopsico sono risultati essere significativamente differenti tra il gruppo di pazienti con CAN e il gruppo controlli  $p < 0,05$

† I parametri sono espressi in numero e percentuali

Tabella 2 Parametri Eco-color-Doppler e RTE

Caratteristiche morfologiche	Gruppo CAN	Gruppo di controllo	Valori di p
• Lunghezza (cm)	12,44 ± 3,34	10,68 ± 2,12	$p > 0,05$
• Diametro antero-posteriore (cm)	6,3 ± 1,04	6,2 ± 0,91	
• Diametro trasverso (cm)	6,31 ± 1,32	5,25 ± 1,61	$p > 0,05$
• Spessore corticale (cm)	0,83 ± 0,22	0,78 ± 0,32	$p > 0,05$
PI.			
• Superiore	1,46 ± 0,47	1,25 ± 0,33	
• Medio	1,27 ± 0,31	1,20 ± 0,27	$p > 0,05$
• Inferiore	1,20 ± 0,29	1,19 ± 0,21	
R.I.			
• Superiore	0,81 ± 0,02	0,79 ± 0,06	
• Medio	0,83 ± 0,06	0,78 ± 0,05	$p > 0,05$
• Inferiore	0,82 ± 0,04	0,79 ± 0,07	
A.V.P. (cm/sec)	126,65 ± 13,8	123,87 ± 26,6	$p > 0,05$
TME	45,14 ± 13,22	77,35 ± 9,82	$p < 0,0001$

PI = Pulsatility Index; RI = Resistance Index; AVP = Anastomotic Velocity Peak; TME = Tissue Mean Elasticity.

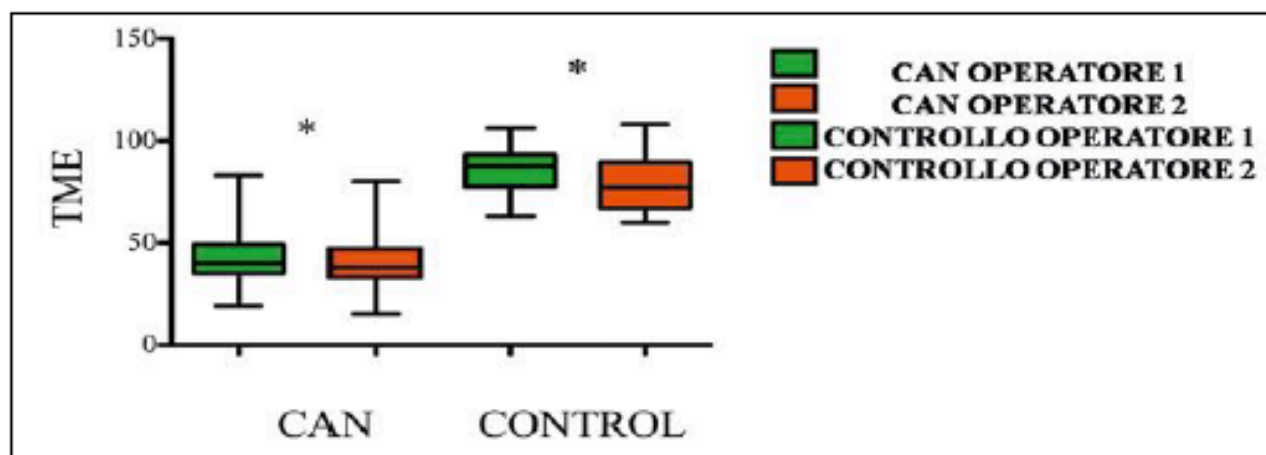


Fig. 3

Tabella 3 Risultati istologici

CAN (numero di pazienti)	50
F 0-1	22/50 (44)
F 2	20/50 (38)
F 3	8/50 (18)

CAN= Nefropatia Cronica del Rene Trapiantato; F= Fibrosi renale

to a quello dei pazienti con F2 ( $56.27 \pm 8.73$  vs  $40.05 \pm 7.46$  rispettivamente;  $p=0.005$ ) e F3 ( $56.27 \pm 8.73$  vs  $27.25 \pm 3.77$  rispettivamente;  $p=0.004$ ). Anche il valore di TME del gruppo di pazienti con F2 era significativamente maggiore rispetto a quello del gruppo di pazienti con F3 ( $40.05 \pm 7.46$  vs  $27.25 \pm 3.77$ ;  $p=0.01$ ). Il valore di TME era significativamente maggiore nel gruppo controllo rispetto ai pazienti con CAN ( $77.35 \pm 9.82$  vs  $45.14 \pm 13.22$ ;  $p<0.0001$ ) (Fig. 3). L'accuratezza diagnostica della misura di TME per F2-F3 valutata con l'analisi AUC-ROC è stata pari a 0.95 (95% CI, 0.85-0.99). Con un valore soglia di  $\leq 46$ , il parametro TME ha mostrato una specificità del 95,45% (95% CI 77.2-99.9) e una sensibilità del 85.7% (95% CI 67.3-96). L'accuratezza diagnostica della misura di TME per il gruppo di controllo valutata con l'analisi AUC-ROC è stata pari a 0.97 (95% CI, 0.74-0.94). Con un valore soglia di  $\leq 63$ , il parametro TME ha mostrato una specificità del 95% (95% CI 75.1-99.9) e una sensibilità del 90% (95% CI, 78.2-96.7) (Fig. 4).

## Discussione

Nel presente studio abbiamo indagato la capacità della RTE di valutare la rigidità della corticale del rene trapiantato nella valutazione dell'insorgenza della CAN. Arndt et al (18), hanno evidenziato risultati simili a quelli presentati nel nostro studio, valutando l'estensione della fibrosi renale in 20 pazienti trapiantati mediante l'utilizzo della Transient-Elastography (TE), dimostrando una correlazione significativa tra la fibrosi e la stiffness misurata con la metodica ecografica. Al contrario, Syversveen et al (19), non hanno dimostrato una

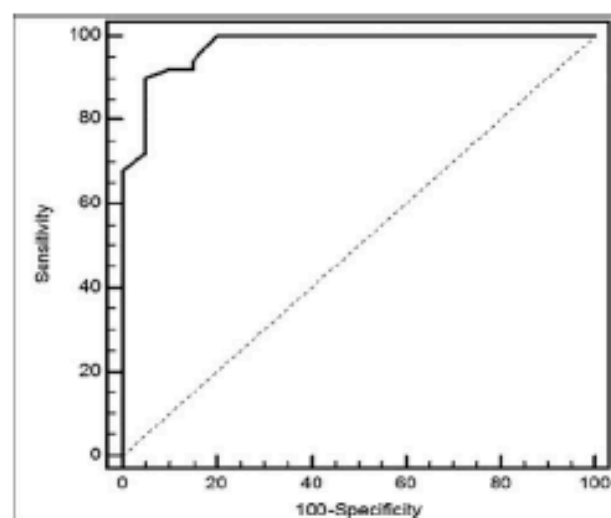


Fig. 4

correlazione tra i valori medi di shear wave velocity e la fibrosi renale, utilizzando la tecnologia ARFI (acoustic-radiation-force-impulse), nei pazienti con e senza deterioramento della funzionalità renale. In uno studio recente Ozkan et al (17), hanno comparato i risultati tra l'analisi Doppler e la RTE, senza tuttavia effettuare la biopsia dell'organo trapiantato e quindi non confrontando tali dati con i dati istologici. Gli autori non hanno trovato differenze tra i valori di stiffness ottenuti con la RTE in pazienti con e senza deterioramento della funzionalità renale al contrario di quanto osservato nel nostro studio. Infatti nella nostra valutazione è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con CAN e i pazienti del gruppo controllo. Un ulteriore importante limite di questi metodi basati sugli ultrasuoni è il fatto che essi sono esami operatore-dipendente, pertanto richiedono un radiologo esperto. Anche se alcuni studi hanno riportato la variabilità inter come una limitazione della elastosonografia (23, 24), altri descrivono un'alta concordanza interosservatore per la RTE (25, 26). La disaccordanza tra le differenti metodiche elastosonografiche nella valutazione della rigidità renale è simile a quella osservata in letteratura per la valutazione istologica. Infatti l'analisi visiva semiquantitativa delle

caratteristiche istologiche eseguite applicando il Banff-score, ha una scarsa riproducibilità inter-operatore. Quindi, questo crea una variabilità del valore predittivo e diagnostico che è troppo grande (27) e l'accuratezza diagnostica è spesso influenzata dalla qualità del prelievo biotico. Infatti lo score per la CAN si basa su due o tre campioni biotici ottenuti da una singola regione del rene trapiantato. Un aspetto importante di questo studio è stato quello di confrontare i valori TME tra i pazienti del gruppo CAN ed i pazienti del gruppo controllo. Nel gruppo CAN, i valori medi di TME erano  $45.14 \pm 13.22$ , mentre nel gruppo di controllo erano di  $77.35 \pm 9.82$  con una differenza statisticamente significativa. Questi dati mostrano una buona correlazione tra i dati clinici e la rigidità parenchimale. Sfortunatamente, a causa del fatto che nel nostro centro, le biopsie protocollari non sono effettuate in

pazienti con funzionalità renale stabile, non è stato possibile ottenere dati sulla correlazione tra i valori TME ed istologici in questi pazienti. Un'altra possibile limite di questo studio è stato il numero relativamente piccolo di pazienti arruolati, che potrebbe limitare la potenza statistica dei nostri risultati, anche se certamente abbiamo analizzato una popolazione di studio più grande rispetto ai lavori citati in precedenza (17-19, 28). Nella nostra esperienza, la RTE può essere utile per la predizione della fibrosi in pazienti con trapianto renale, specialmente nel caso di F2-F3, in cui l'accuratezza raggiunge il 95% con un valore di cut-off TME  $\leq 46$  (au).

Possiamo concludere che la RTE è stato in grado di valutare la fibrosi renale in modo non invasivo, e potrebbe essere utilizzato come metodo di imaging complementari durante il follow-up dei pazienti sottoposti a trapianto renale.

## BIBLIOGRAFIA

- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003;349(24):2326-33.
- Colvin RB. Chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003;349(24):2288-90.
- Khosroshahi HT, Tarzammii MK, Gojzadeh M, Bahluli A. Color Doppler findings in transplanted kidneys and remnant kidneys of donors 6 to 12 months after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(4):816-8.
- Seron D, Moreso F, Bover J, et al. Early protocol renal allograft biopsies and graft outcome. *Kidney Int.* 1997;51(1):310-6.
- Cecka JM. Kidney transplantation in the United States. *Clin Transpl.* 2008;1-18.
- Rush D. Protocol transplant biopsies: an underutilized tool in kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):138-43.
- Thamat O, Legendre C, Morelon E, Kreis H, Mamzer-Bruneel MF. To biopsy or not to biopsy? Should we screen the histology of stable renal grafts? *Transplantation.* 2007;84(6):671-6.
- Hergesell O, Felten H, Andrassy K, Kuhn K, Ritz E. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(4):975-7.
- Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Haller H. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant.* 2005;5(8):1992-6.
- Schwenger V, Hinkel UP, Nahm AM, Morath C, Zeier M. Color doppler ultrasonography in the diagnostic evaluation of renal allografts. *Nephron Clin Pract.* 2006;104(3):e107-12.
- Schwenger V, Hinkel UP, Nahm AM, Morath C, Zeier M. Real-time contrast-enhanced sonography in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2006;20 Suppl 17:51-4.
- Pereira RS, Gonul, II, McLaughlin K, Yilmaz S, Mahallati H. Assessment of chronic renal allograft nephropathy using contrast-enhanced MRI: a pilot study. *AJR American journal of roentgenology.* 2010;194(5):W407-13.
- Lanzman RS, Ljimani A, Pentang G et al. Kidney transplant: functional assessment with diffusion-tensor MR imaging at 3T. *Radiology.* 2013 Jan;266(1):218-25
- Shweel M, Mansour E. Diagnostic performance of combined elastosonography scoring and high-resolution ultrasonography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *Eur J Radiol.* 2013.
- Orlaccio A, Bolacchi F, Antonicoli M, et al. Liver elasticity in NASH patients evaluated with real-time elastography (RTE). *Ultrasound in medicine & biology.* 2012;38(4):537-44.
- Chamming's F, Latorre-Ossa H, Le Frere-Belda MA, et al. Shear wave elastography of tumour growth in a human breast cancer model with pathological correlation. *Eur Radiol.* 2013.
- Ozkan F, Yavuz YC, Inci MF, et al. Interobserver variability of ultrasound elastography in transplant kidneys: correlations with clinical-Doppler parameters. *Ultrasound in medicine & biology.* 2013;39(1):4-9.
- Arndt R, Schmidt S, Lodenkemper C. Non invasive evaluation of renal allograft fibrosis by transient elastography: a pilot study. *Transpl Int.* 2010; 23 (9): 871-7
- Syversveen T, Brabrand K, Midtvedt K et al. Assessment of renal allograft fibrosis by acoustic radiation force impulse quantification—a pilot study. *Transpl Int.* 2011; 24(1):100-5.
- Gao J, Weitzel W, Rubin JM et al. Renal transplant elasticity ultrasound imaging: correlation between normalized strain and renal cortical fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2013 Sep;39(9):1536-42.
- Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, et al. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2011; 46 (3):350-8.
- Sis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant.* 2010;10(3):464-71.
- Fleury Ede F, Roveda Junior D, Fleury JC, do Carmo Queiroz M, Piato S. Elastography: theory into clinical practice. *Breast J.* 2009;15(5):564-6.
- Yoon JH, Kim MH, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ. Interobserver variability of ultrasound elastography: how it affects the diagnosis of breast lesions. *AJR American journal of roentgenology.* 2011;196(3):730-6.
- Merino S, Arrazola J, Cardenas A, et al. Utility and interobserver agreement of ultrasound elastography in the detection of malignant thyroid nodules in clinical care. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(11):2142-8.
- Ragazzoni F, Deandrea M, Mormile A, et al. High diagnostic accuracy and interobserver reliability of real-time elastography in the evaluation of thyroid nodules. *Ultrasound in medicine & biology.* 2012;38(7):1154-62.
- Seron D, Arnz W, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy—clinical guidance for early detection and early intervention strategies. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(8):2467-73.
- Grenier N, Poulain S, Lepreux S, et al. Quantitative elastography of renal transplants using supersonic shear imaging: a pilot study. *Eur Radiol.* 2012;22(10):2138-46.