

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ



TEZĂ DE DOCTORAT

(Rezumat)

**METODE NEINVAZIVE DE EVALUARE A
FIBROZEI HEPATICE ÎN BOALA HEPATICĂ
CRONICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ**

Conducător de Doctorat

Prof. Univ. Dr. Tudorel Ciurea

Student-Doctorand:

Jeanu Claudiu Florin

Craiova

2015

Cuprins Selectiv al Tezei de Doctorat

I . Partea Generală (Stadiul Cunoașterii)

1. Introducere
2. Fibroza Hepatică
3. Puncția Biopsie Hepatică
4. Metode Imagistice
5. Metode Serologice

II. Partea Specială (Contribuția Personală)

Obiective

1. **Studiul I** – *Cuantificarea fibrozei hepatice cu ajutorul elastografiei în timp real în cazul pacienților cu hepatopatii virale*
2. **Studiul II** – *Compararea și evaluarea diferitelor tehnici de elastografie – E-TR, ARFI în cuantificarea fibrozei hepatice la pacienții cu hepatită cronică virală B sau C*
3. **Concluzii Finale**
4. **Bibliografie Selectivă**

Cuvinte Cheie:

Fibroză hepatică, hepatită cronică virală B, hepatită cronică virală C, ecografie transabdominală, elastografie, Fibroscan, ARFI

Partea Generală

(Stadiul Cunoașterii)

1.Introducere

Bolile hepatice cronice afectează zeci de milioane de oameni la nivel mondial și reprezintă o problemă de sănătate majoră, nu numai prin etiologia diversă, dar și prin evoluția progresivă și necesitatea unei atitudini terapeutice corespunzătoare. Cu o incidență în creștere a hepatitelor virale și datorită morbidității și mortalității crescute în urma complicațiilor apărute, diagnosticul precoce și instituirea terapiei antivirale reprezintă o prioritate pentru pacienți.

Hepatopatiile cronice virale B sau C necesită o evaluare și monitorizare specifică, cu precădere datorită riscului crescut de evoluție către ciroză hepatică, respectiv carcinom hepatocelular.

Se estimează că la nivel mondial hepatita cronică virală C afectează aproximativ 170 de milioane de oameni, în timp ce infecția cronică virală B pare să afecteze mai mult de 400 de milioane de oameni.

2.Fibroza Hepatică

Fibroza hepatică reprezintă acumularea excesivă de matrice extracelulară în parenchimul hepatic, cunoscută sub numele de țesut cicatricial hepatic. Procesul de fibroză este considerat drept o componentă în patogeneză bolii hepatice deoarece acesta reprezintă răspunsul normal de vindecare al țesutului hepatic la diferite tipuri de agresiuni. Astfel prin recrutarea de celule inflamatorii la locul injuriei, prin creșteri ale nivelurilor unor citokine și factori de creștere, prin producție excesivă de proteine ale matricei extracelulară (MEC), va conduce la reorganizarea țesutului hepatic.

3.Puncția Biopsie Hepatică

În ultimii 50 de ani, BH a fost considerată criteriul standard de clasificare al fibrozei [93], deoarece aduce medicului informațiile necesare nu numai asupra gradului de fibroză, dar și despre alte procese care se derulează la nivel hepatic, precum necroza, inflamația, steatoza, sau nivelul depozitelor de cupru și fier.

Sistemul de notare Metavir a fost special conceput pentru evaluarea afectării hepatice la persoanele infectate cu virusul hepatitei C. Indicele include suma scorurilor atribuite gradului de activitate inflamatorie (0-4, în care 0 – fără activitate și 3 sau 4 reprezintă activitate severă – Tabel 1). Scorul Metavir pentru hepatita C, vine cu avantajul că este relativ simplu, este axat pe leziunile necro-inflamatorii dar și pentru că prezintă o sensibilitate crescută în gradul de evaluare. Scorul Ishak folosește un sistem cu 7 puncte scalare unde F0 indica lipsa fibrozei, F5 este considerată fibroză avansată, iar F6 ciroză.

Răspândirea fibrozei nu este uniformă, astfel că specimenul obținut prin BH, reprezintă aproximativ 1/50,000 din țesutul hepatic. Prin urmare, pentru a avea o biopsie de calitate care să aprecieze corect fibroza este necesar ca fragmentul să fie suficient de lung dar și să conțină un număr cât mai mare de spații porte.

BH este în general sigură, complicațiile fiind rare, dar potențial letale. Riscurile asociate cu obținerea unei biopsii hepatice variază de la durere (84%) și hipotensiune arterială, care sunt cele mai frecvente, la sângerare peritoneală (0,5%) și afectarea sistemului biliar ca și complicații mai grave. Cu toate acestea nivelul de morbiditate și mortalitate este semnificativ scăzut (0.09 la 0.12%).

4. Metode imagistice de evaluare a fibrozei hepatice

Elastografia impulsională (EI) reprezintă o tehnică imagistică elastografică neinvazivă capabilă să determine elasticitatea țesutului hepatic prin generarea unei unde elastice de (50 Hz) și un val de ultrasunete (1500 m/s). Tehnica a fost integrată într-un dispozitiv numit *Fibroscan* (Echosens, Paris, Franța), ce utilizează un transductor de 3.5Hz (sonda standard M) care emite vibrații consecutive pentru înregistrarea valorilor.

Mai multe studii românești au considerat optime următoarele valori cut-off: pentru diagnosticul de fibroză ușoară ($F \geq 1$) cut-off a variat între 4.9-5.3 kPa, pentru fibroza semnificativă ($F \geq 2$ Metavir) între 6,8-7,4 kPa, pentru fibroza severă ($F \geq 3$) între 8.6-9.1 kPa și pentru ciroza ($F=4$) între 11.8-13.6 kPa.

Ulterior, Tsochatzis și colab. au stabilit în urma analizei a 17 studii pe pacienți cu HVC și 10 studii HVB, că valorile cut-off ale rigidității hepatice determinate prin EI pentru predicția diferitelor stadii de fibroză hepatică au fost mai mari la pacienții cu HVC în comparație cu cei cu HVB. Astfel, valorile cut-off pentru pacienții cu HVC pentru predicția $F=2$, $F=3$ și $F=4$ au fost:

7,6 kPa, 10,9 kPa și respectiv 15,3 kPa, iar în cazul pacienților cu HVB valorile cut-off au fost: 7 kPa, 8,2 kPa și respectiv 11,3 kPa.

ARFI este o tehnică elastografică relativ nouă care poate estima rigiditatea țesutului prin măsurarea vitezei unde de forfecare indusă de radiații acustice, tehnica ce este utilizată cu sistemul Siemens Acuson S2000 Virtual Touch™ US system (Siemens AG, Erlangen, Germany). Prin această tehnologie se vizualizează atât țesutul hepatic dar se și poate realiza o cuantificare a rigidității hepatice. Cu cât rigiditatea unui țesut este mai mare, cu atât viteza este mai mare. ARFI are avantajul că oferă o măsurătoare elastografică a rigidității hepatice cu ajutorul unui ultrasonograf convențional.

Elastografia Real-Time sau în timp real (E-TR) este o tehnică imagistică care relevă direct proprietatea fizică a țesuturilor cu ajutorul unei sonde convenționale de ultrasonografie. Principiul acestei tehnici este acela că dacă un mediu elastic este comprimat cu presiune constantă cu orientare axială, ea produce deformări în țesut. Dacă unul sau mai multe elemente constitutive ale țesutului respectiv au rigidități diferite, deformarea lor va fi diferită.

5. Metode serologice de evaluare a fibrozei hepatice

Raportul AST/ALT a fost folosit timp de mai mulți ani ca o metodă neinvazivă pentru evaluarea severității bolilor hepatice cronice, inclusiv infecția cronică virală C. Deși unele studii au obținut rezultate promițătoare, performanțele sale ca un marker neinvaziv de fibroză este în general scăzută, în special pentru diagnosticul de fibroză avansată.

FibroTest (Biopredictive, Paris, Franța; FibroSure-LabCorp, Burlington, NC, Statele Unite) reprezintă un algoritm de notare care utilizează 5 markeri biochimici și 2 parametri clinici validat ca instrument pentru detectarea fibrozei hepatice. Acesta include alfa-2 macroglobulina, haptoglobina, bilirubina totală, apolipoprotein-A, Gamaglutamil-transpeptidaza, cu ajustare pentru vârsta și sex. Folosind un algoritm patentat, acești parametri sunt combinați pentru a se obține o valoare numerică cuprinsă între 0.0 și 1.0. Rezultatul se corelează cu scorul de fibroză Metavir.

APRI este un test simplu, care combină nivelul ASAT cu numărul de trombocite pentru a prezice apariția fibrozei semnificative și a cirozei la pacienții HVC. APRI a fost de ajutor pentru pacienții cu HVB cu fibroză avansată comparativ cu cei cu un grad mic sau moderat de fibroză. Când valoarea cut off a APRI a fost stabilită la 0,5 pentru pacienții cu HVB, valoarea AUROC pentru fibroză semnificativă a fost de 0.673 iar VPP și VPN au fost de 30% respectiv 87%. Altfel spus, APRI poate fi folosit în excluderea prezenței fibrozei semnificative.

Scorul FIB-4 a fost inițial propus de către cercetători în studiul APRICOT (SIDA Pegasys Ribavirin International Coinfection Trial) pentru a evalua prezența fibrozei hepatice la pacienții coinfectați HIV/HVC. Studiul lui Sterling și colab. care a înglobat 832 pacienți infectați cu HIV/VHC a arătat că o valoare cut off a $FIB4 > 3,25$ a avut o specificitate de 97% pentru diagnosticul de ciroză (AUROC = 0,76). Autorii au estimat că 71% din biopsii ar fi putut fi evitate folosind FIB4 în acest grup.

Partea Specială

Obiective

Studiile efectuate au avut ca scop evaluarea și testarea unor noi metode imagistice neinvazive de cuantificare a fibrozei hepatice ce au la bază elastografia. Tehnicile ultrasonografice moderne oferă noi posibilități în diagnosticarea și evaluarea pre-terapeutică în cazul pacienților cu hepatopatii virale, aflați fie în stadiul de fibroză incipientă sau chiar în stadiul de ciroză. Aceste metode vin atât în ajutorul medicului, dar și al pacientului deoarece elimină riscurile pe care le implică punția biopsie hepatică.

1.Studiul I – Cuantificarea fibrozei hepatice cu ajutorul Elastografiei în timp real în cazul pacienților cu hepatopatii virale

Obiectivul acestui studiu a fost de a analiza performanța elastografiei în timp real ca test rapid și noninvaziv de evaluare a fibrozei hepatice la pacienții cu boli hepatice cronice și de a stabili parametri elastografici cei mai sensibili pentru diagnosticul fibrozei hepatice.

Șaizeci și trei de pacienți consecutivi diagnosticați cu hepatită cronică virală B sau C în perioada ianuarie 2014 respectiv decembrie 2014 la Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova au fost înrolați în studiu. Diagnosticul hepatitei virale a fost definită prin prezența în ser a anticorpilor anti-VHC și antigenelor de suprafață ai virusului hepatitei B pentru mai mult de 6 luni.

Criteriile de excludere au inclus pacienți cu hepatită de etiologie difertă infecțiilor virale și anume: steatoza hepatică non-alcoolică, pacienții cu antecedente de droguri sau abuz de alcool, precum și cei cu tulburări cardiorespiratorii.

Acest studiu a inclus 63 de pacienți, dintre care 19 au fost diagnosticați cu infecție cu HVB, în timp ce 44 au avut HVC. Metoda de referință utilizată pentru evaluarea fibrozei hepatice a fost

EI, bazată pe recunoașterea și validarea sa de către ghidurile europene. Au fost folosite cele mai recente valori cut-off propuse în meta-analiza propusă de Tsochatzis pentru pacienții cu HVC: pentru F2, F3 și F4 au fost 7,6 kPa, de 10,9 kPa și 15,3 kPa: respectiv pentru HVB valorile limită utilizate au fost de 7 kPa, 8,2kPa și 11,3 kPa. Fibroza a fost clasificată după cum urmează: 11 de pacienți (17,47%) au fost cu F0, 7 pacienți F1 (11.11), 9 pacienți cu F2 (14,28%), 11 cu F3 (17.47%), iar 25 cu F4 (39.68%).

Coeficienții de corelație între măsurători pentru fiecare parametru au fost analizați cu testul ANOVA, pentru a identifica diferențele, în funcție de stadiul fibrozei. Astfel s-a evidențiat faptul că SD,% AREA, COMP, Skewness, IDM și Contrast au avut diferențe înalt semnificative legate de stadiul fibrozei ($p < 0,001$) în timp ce ASM doar diferențe semnificative ($p < 0,05$). În ceea ce privește Kurtosis, ENT și CORR nu au existat diferențe semnificative în legătură cu stadiul fibrozei ($p > 0,05$). Analiza post-hoc cu LSD Fisher a arătat că în parametrul MEAN, ambele valori F3 și F4 sunt mai mici decât F0, F1 cu semnificație statistică.

În ceea ce privește %AREA, folosind testul LSD Fisher, am dovedit că valorile F0 și F1 sunt semnificativ mai mici decât valorile pentru F2, F3 și F4, și de asemenea, că valorile pentru F2 sunt mai mici decât valorile pentru F4. Pentru COMP, am arătat că valorile pentru F0 și F1 sunt semnificativ mai mici decât valorile pentru F3 și F4. După cum s-a constatat la început, nu au existat diferențe semnificative statistic pentru valorile Kurtosis și ENT. Analizând datele pentru Skewness, am constatat că F3 și F4 sunt ambele mai mari decât F0, F1, și că valorile F2 sunt de asemenea, mai mici decât valorile F4. Analizând datele pentru IDM, am constatat că F3 și F4 sunt mai mari decât F0, F1, iar valorile F2 de asemenea, mai mici decât valorile F4. Pentru ASM s-au putut afișa doar diferențele semnificativ statistic între F4 și F0 sau F1.

2.Studiul II – Compararea și evaluarea diferitelor tehnici de elastografie – E-TR, ARFI în cuantificarea fibrozei hepatice la pacienții cu hepatită cronică virală B sau C

Studiul a presupus evaluarea performanței elastografiei E-TR cantitativă și ARFI în cuantificarea fibrozei hepatice la pacienții cu hepatită virală cronică considerând EI ca metodă de referință în evaluarea fibrozei hepatice.

Studiul a fost unul prospectiv și a inclus 159 de pacienți consecutivi cu hepatită cronică B sau C (definită prin prezența în ser a anticorpilor anti HVC sau a antigenelor de suprafață al hepatitei B) și 27 voluntari sănătoși (subiecți fără antecedente de boli hepatice, cu un aspect normal

al ficatului și splinei la examenul ecografic, și teste biologice normale). Criteriile de excludere au fost: pacienții cu afecțiuni hepatice de altă etiologie decât infecțiile virale (hepatită autoimună, ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă, hemocromatoza, deficit de alfa de 1-antitripsina, sau boala Wilson), pacienții cu antecedente de abuz de alcool (consumul de alcool > 20 g/zi), pacienții sub tratament cu medicamente hepatotoxice și cazuri în care TE, ARFI sau E-TR nu a fost fezabilă tehnic. Un consimțământ informat a fost semnat de fiecare pacient. Protocolul de studiu a fost conform Declarației de la Helsinki, fiind aprobat de comitetul de etică local (nr 110/2014) și subscris la ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT02184000). Evaluările serologice și imagistice au fost realizate în aceeași zi. Tehnicile imagistice (EI, ARFI și E-TR) au fost efectuate de către diferiți examinatori care au fost în necunoștință de rezultatele celorlalte tehnici.

100 de pacienți consecutivi cu hepatită cronică virală B sau C au fost incluși în studiul de față, iar ca martor au fost utilizați 27 de voluntari sănătoși. Faptul că EI este o tehnică validată pentru evaluarea fibrozei hepatice, a dus la utilizarea ei ca metodă de referință. Am folosit cele mai recente valori *cut-off* propuse în meta-analiza Tsochatzis [119]. Pentru pacienții cu HVC, valorile *cut-off* pentru F2, F3 și F4 au fost 7,6 kPa, de 10,9 kPa și 15,3 kPa. Pentru grupul de hepatită B valorile *cut off* utilizate au fost de 7 kPa, 8,2 kPa și 11,3 kPa.

În studiul de față, cei doi parametri evaluați cantitativ prin E-TR au avut o performanță comparabilă cu ARFI în evaluarea fibrozei hepatice. Astfel, LFI și MEAN au avut o acuratețe mai mare, de 85% și 84%, în diagnosticul fibrozei semnificative ($F \geq 2$), comparativ cu 81% prin ARFI. În diagnosticul de ciroză hepatică, ARFI a fost ușor superioară (precizie 86%), comparativ cu parametri E-TR (precizie 83% respectiv 81%).

Valorile *cut-off* ale ARFI pentru predicția fibrozei semnificative și a cirozei au fost comparabile cu datele din literatura de specialitate: 1,38 m/s și 1,84 m/s. În schimb datele obținute prin E-TR au fost mai dificil de comparat. Studiile referitoare la E-TR publicate nu sunt tocmai consecvente, mai multe raportând precizii scăzute ale E-TR în diagnosticul fibrozei semnificative și cirozei, în timp ce alte studii descriu o precizie mai bună, diferența dintre aceste bazându-se pe vârstă, metoda de lucru a dispozitivului și a parametrilor măsurați. Dacă luăm în considerare numai studiile care au folosit aceeași tehnică de măsurare ca și în studiul de față, observăm că parametrul LFI are o precizie moderată pentru $F \geq 2$ (AUROC 79%, sensibilitate 78% , specificitate 63%) și $F=4$ (AUROC 85%, sensibilitate 77%, specificitate 78%), potrivit unei meta-analize publicată în 2015. Astfel am confirmat că performanța LFI a fost superioară în diagnosticul fibrozei

semnificative și ușor redusă pentru ciroza hepatică. Din ceea ce știm, este unul dintre puținele studii europene care, folosind una dintre cele mai noi sisteme Hitachi SUA, poate stabili performanța de E-TR în evaluarea fibrozei hepatice, alături de ARFI și EI.

Concluzii Finale

- Bolile hepatice cronice afectează zeci de milioane de oameni la nivel mondial și reprezintă o problemă de sănătate majoră, nu numai prin etiologia diversă, dar și prin evoluția progresivă și necesitatea unei atitudini terapeutice corespunzătoare;
- Se estimează că la nivel mondial HVC afectează aproximativ 170 de milioane de oameni în timp ce HVB pare să afecteze mai mult de 400 de milioane de oameni;
- Prognosticul și evoluția hepatitelor cronice virale se bazează în principal pe cuantificarea gradului de fibroză hepatică;
- Procesul de fibroză este considerat drept o componentă în patogeneza bolii hepatice deoarece acesta reprezintă răspunsul normal de vindecare al țesutului hepatic la diferite tipuri de agresiuni;
- Infecțiile hepatice cronice de etiologie virală B sau C reprezintă factorul de risc principal în dezvoltarea fibrozei hepatice, cu evoluție de cele mai multe ori spre ciroză hepatică sau CHC;
- Biopsia hepatică este considerată criteriul standard de clasificare al fibrozei hepatice; Cu toate că este în general o procedură sigură, există riscul apariției unor complicații (durere, hipotensiune arterială, sângerare peritoneală, lezarea structurilor învecinate);
- Dezvoltarea de noi metode de diagnostic și evaluare a evoluției fibrozei hepatice a reprezentat o preocupare principală în gastroenterologie;
- Testele de laborator reprezintă o variantă atractivă și neinvazivă pentru evaluarea fibrozei hepatice, cu o cuantificare la nivelul întregului ficat, ce pot fi repetate cu ușurință. Markerii indirecti de fibroză prezintă nivelul inflamației și distrucția la nivel celular, colestaza, funcția de sinteză a hepatocitelor, hipersplenismul, în timp ce markerii direcți oferă o măsurare directă a componentelor din matricea intracelulară, precum și a enzimelor și efectul acestora;

- Testele de laborator nu sunt încă validate pentru evaluarea dinamică a procesului de fibroză sau pentru hipertensiunea portală, motiv pentru care studierea acestora în diferite situații este încă necesară;
- În bolile hepatice cronice, tehnicile imagistice ocupă un loc important în diagnosticul și aprecierea severității și progresiei fibrozei către ciroză;
- Tehnicile ultrasonografice reprezintă opțiuni neinvazive, relativ simple și cu un cost redus, folosite în toate centrele medicale pentru diagnosticul și urmărirea pacienților cu afecțiuni hepatice cronice;
- Introducerea elastografiei ca și tehnică ultrasonografică a adus un beneficiu major diagnosticării diferitelor afecțiuni, datorită capacității acesteia de a cuantifica elasticitatea țesutului țintă;
- Elastografia Impulsională reprezintă o tehnică elastografică recunoscută de societățile europene de gastroenterologie, utilă în diagnosticarea și stadializarea fibrozei hepatice, dar și în stabilirea atitudinii terapeutice;
- Elastografia în timp real reprezintă o tehnică nouă cu potențial important în evaluarea fibrozei hepatice. Studiul efectuat a permis individualizarea celor 11 parametri caracteristici softului și cuantificarea indicelui de fibroză hepatică. Analiza statistică a evidențiat că SD,% AREA, COMP, Skewness, IDM și Contrast au avut diferențe înalt semnificative ($p < 0,001$), în timp ce ASM doar diferențe semnificative ($p < 0,05$).
- Studiul efectuat a demonstrat că indicele de fibroză hepatică determinat a fost semnificativ în diferențierea stadiilor avansate de fibroză, cu parametrul MEAN având impactul major în determinarea gradului de fibroză.
- Elastografia în timp real a fost confirmată ca o metodă care poate diferenția între stadiile de fibroză avansată, fapt ce poate contribui în alegerea ulterioară a atitudinii terapeutice.
- Tehnica Acoustic Radiation Force Impulse, similară cu Elastografia Impulsională, are un avantaj important prin faptul că se poate efectua la pacienții cu ascită, dar și prin faptul că datorită vizualizării întregului parenchim hepatic se poate alege cu precizie zona care va fi studiată, cu evitarea astfel a posibilelor mase tumorale. Valorile *cut off* obținute în studiul efectuat au fost similare cu datele din literatura de specialitate, 1,38 m/s respectiv 1,84 m/s, cu o precizie ridicată în prezicerea fibrozei hepatice;

- Având în vedere că parenchimul hepatic devine mai puțin elastic dacă fibroza hepatică progresează, valoarea medie relativă în interiorul zonei studiate scade cu fibroza hepatică: 113.36 (F0-F1); 104.80 (F2); 97.57 (F3) și 88.22 (F4). Histograma MEAN a înregistrat valori semnificativ mai mici comparativ cu stadiul fibrozei (p KW $<0,001$); comparația post-hoc a indicat diferențe semnificative între F0-F1 vs F3, F0-F1 vs. F4, și F2 vs F4. Valorile ARFI au crescut concomitent cu stadiul fibrozei KW (p $<0,001$ iar compararea post-hoc a arătat diferențe semnificative între F0-F1 vs F3, F0-F1 vs. F4, și F2 vs. F4.
- În validarea stadiului fibrozei, elastografia în timp real a avut o performanță comparabilă în evaluarea fibrozei hepatice. Astfel, LFI și MEAN au avut o acuratețe mai mare, de 85% și 84%, în diagnosticul fibrozei semnificative ($F \geq 2$), comparativ cu 81% prin ARFI. În diagnosticul de ciroză hepatică, ARFI a fost superioară (precizie 86%), comparativ cu parametri E-TR (precizie 83% respectiv 81%).
- Studiile efectuate sunt printre puținele studii europene efectuate în evaluarea imagistică fibrozei hepatice.
- Aceste tehnici își pot găsi aplicabilitatea, ca și tehnici neinvazive atât ca instrument diagnostic dar și pentru screening, după tratament antiviral sau monitorizarea riscului de a dezvolta carcinom hepatocelular. Sunt disponibile pe un sistem ultrasonografic convențional, sunt ușor de utilizat, cost-eficiente, și în plus, nedureroase;
- Evaluarea neinvazivă a fibrozei, respectiv cirozei hepatice încearcă astfel să depășească câteva dintre dezavantajele biopsiei hepatice, în special riscul de procedură. Aceste tehnici se corelează cu biopsia hepatică în special prin excluderea cirozei ($F4$ sau $F4 < 0$) sau excluderea fibrozei ($F0$ versus $F > 0$). Această calitate se poate dovedi utilă în practica curentă și poate permite evitarea efectuării biopsiei hepatice în multe cazuri.
- Evaluarea progresiei fibrozei fără a se interveni invaziv reprezintă un beneficiu important adus pacientului fie prin măsurarea durității țesutului, dar și prin posibilitatea monitorizării succesive de-a lungul timpului.

Bibliografie Selectivă

1. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*, 2006, 45(4):529–538
2. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HL. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*, 2007, 147(10):677–684.
3. Yu C, Wang F, Jin C, et al. Role of fibroblast growth factor type 1 and 2 in carbon tetrachloride-induced hepatic injury and fibrogenesis. *Am J Pathol* 2003;163:1653–1662.
4. Benyon D, Arthur MJP. Extracellular matrix degradation and the role of stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 373-384.
5. Sporea I, Sirli R, Popescu A, et al. The quality of the fragment obtained by liver biopsy for staging chronic hepatitis. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2007; 16: 263-266
6. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013;34:169-184
7. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011; 54: 650-659
8. Sporea I, Bota S, Popescu A, et al. The feasibility and value of shear-waves ultrasound based elastographic methods for liver fibrosis evaluation (Transient Elastography-TE, Acoustic Radiation Force Impulse-ARFI, SuperSonic Shear Imaging-SSI). *J Hepatol* 2013; 58: S8
9. Erdogan S, Dogan HO, Sezer S, Uysal S, Ozhamam E, Kayacetin S, Koca Y. The diagnostic value of non-invasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; Epub ahead of print
10. Gheonea DI, Saftoiu A, Ciurea T, Gorunescu F, Iordache S, Popescu GL, Belciug S, Gorunescu M, Sandulescu L. Real-time sonoelastography in the diagnosis of diffuse liver diseases. *World J Gastroenterol* 2010;16:1720–1726;