

PROCJENA TEŽINE OŠTEĆENJA JETRE U BOLESNIKA S KRONIČNIM VIRUSNIM HEPATITISOM

IVICA GRGUREVIĆ, IRENA HRSTIĆ¹ i BORIS VUCELIĆ²

Klinička bolnica Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb; ¹Opća bolnica Pula, Djelatnost za unutarnje bolesti, Odjel za gastroenterologiju, Pula i ²Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb, Hrvatska

Najbolji pokazatelj težine oštećenja jetre i prognoze bolesti u kroničnom virusnom hepatitisu je uznapređovalost jetrene fibroze. Ona se može utvrditi biopsijom jetre ali i neinvazivnim fizikalnim ili biološkim metodama. Biopsiju jetre koristimo za etiološku dijagnozu bolesti jetre, utvrđivanje težine bolesti (stadija fibroze) i za definiranje prognoze. U kroničnom virusnom hepatitisu navedene informacije pomažu i u procjeni omjera koristi i rizika te modaliteta antivirusne terapije. Serološkim testovima i elastografijom moguće je razlikovati značajnu fibrozu ($F \geq 2$) od početne fibroze (AUROC 0,77-0,83 za serologiju i 0,84 za elastografiju) i cirozu od necirotičnih stadija fibroze (AUROC 0,77-0,86 za serologiju i 0,9-0,94 prosječne vrijednosti AUROC u meta-analizama za elastografiju). U pojedinačnoj izvedbi metoda izbora za razlikovanje ciroze od necirotičnih stadija jetrene fibroze je elastografija. Kombinacijom seroloških testova i elastografije moguće je u slučaju podudarnih vrijednosti s točnosti od 93-95 % utvrditi postojanje ciroze i izbjeći biopsije u 77-80 % bolesnika. U slučaju da se vrijednosti testova ne podudaraju ili ukazuju na intermedijarne stadije fibroze treba učiniti biopsiju jetre, jer su u tom kontekstu neinvazivni testovi manje pouzdani. Istraživanja su pokazala kako nalaz tranzijentne elastografije ima visoku prediktivnu vrijednost za razvoj dekompenzacije ciroze i nastanak portohipertenzivnih komplikacija te diskriminira bolesnike u odnosu na prognozu 5-godišnjeg preživljenja.

Ključne riječi: kronični virusni hepatitis, fibroza, biopsija jetre, elastografija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ivica Grgurević, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica Dubrava
Av. Gojka Šuška 6
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 385 1 290 2554
Faks: 385 1 290 2550
E-pošta: ivica.grgurevic@zg.htnet.hr

UVOD

Kronični virusni hepatitis (KVH) dovodi do oštećenja jetre koje je patohistološki obilježeno nekrozom i apoptozom hepatocita, infiltracijom upalnih stanica u jetri, te reparatornim odgovorom u obliku proliferacije vezivnog tkiva (1). Te se promjene razvijaju različitim dinamikom i pod utjecajem su niza čimbenika povezanih s virusom, domaćinom i djelovanjem okoliša (2). Napredovanjem bolesti mijenjaju se relativni odnosi broja hepatocita i drugih staničnih linija u jetri, omjer stanične populacije i količine veziva, te kvalitativni sastav vezivnog tkiva. Upravo napredovanje fibroze i remodeliranje mikroskopske arhitekture jetre ključno je patofiziološko zbivanje koje u konačnici može rezultirati nastankom ciroze (3,4). U tom smislu, ako se govori o težini oštećenja jetre u KVH, ono se najbolje može procijeniti određivanjem uznapređovalosti fibroze što se označava pojmom stadija fibroze (3,5).

Za razumijevanje i ispravnu interpretaciju testova koji se koriste za procjenu težine jetrene bolesti potrebno je preciznije definirati pojam uznapređovalosti fibroze. Stadij fibroze je kategorijska varijabla koja semikvantitativno opisuje količinu vezivnog tkiva u jetri i tkivni obrazac razvoja fibroze, što nisu istovjetni pojmovi. Histološki gledano, tkivni obrazac razvoja fibroze opisuje prostorni odnos vezivnog tkiva prema histološkim strukturama jetrenog parenhima. U KVH fibroza se počinje razvijati u portalnim prostorima od kuda

Tablica 1.

Histološki sustavi za klasifikaciju fibroze u kroničnom virusnom hepatitisu (8)

Opis	Metavir (F)	Knodell (F)	Ishak (F)	Batts-Ludwig (F)
Bez fibroze	0	0	0	0
Portalna fibroza	1	1	1-2	1-2
Portalna fibroza s nešto septuma	2	1	3	3
Septalna fibroza (premoštavajuća)	3	2	4	3
Ciroza	4	3	5-6	4

se širi u parenhim u obliku inkompletnih ili premoštavajućih (porto-portalnih i porto-centralnih) septuma, te konačno zaokružuje pojedine jetrene režnjice. Premošavajuća fibroza praćena je neoangiogeneom vezivnih septuma što se smatra histološkom točkom bez povratka, koja stvara podlogu za nastanak arterio-venskih shuntova što je još jedno značajno obilježje uznapredovale fibroze/ciroze (4). Ovako definirani dinamični tkivni obrazac razvoja fibroze praćen je povećanjem ukupne količine vezivnog tkiva što nisu posve paralelni procesi. Naime, ako se stadiji fibroze definiraju na ljestvici od 0 do 6 onda primjerice stadij 2 ne znači dvostruko više fibroze od stadija 1 niti dvostruko manje od stadija 4, a istodobno se naglašava postojanje raspona u količini vezivnog tkiva unutar jednog histološkog stadija, što predstavlja kontinuiranu varijablu (6). Akumulacijom veziva mijenjaju se određena fizikalna svojstva tkiva jetre kao što su njegova tvrdoća i elastičnost, što otvara mogućnost da se procjenom tih svojstava kvantificira na kontinuiranoj ljestvici količina fibroze u jetri, a na taj način neizravno i stadij kao kategorija.

PREGLED

Za procjenu uznapredovalosti fibroze u jetri mogu se koristiti invazivne i neinvazivne metode (3,5,7-9). Predstavnik invazivnih metoda je biopsija jetre (BJ) kojom se dobiva uzorak tkiva za patohistološku analizu. Neinvazivne metode mogu se podijeliti na biološke i fizikalne. Biološke metode temelje se na kvantitativnom određivanju nekih bioloških sastojaka koji cirkuliraju u krvi, dok fizikalne metode predstavlja elastografija kojom se analizira promjena fizikalnih svojstava tkiva poput tvrdoće odnosno elastičnosti.

1. BIOPSIJA JETRE I PATOHISTOLOŠKA ANALIZA

Godinama je BJ bila zlatni standard za procjenu fibroze jer omogućava izravan uvid u zbivanja u tkivu jetre. Patohistološkom analizom tkiva moguće je procijeniti

stadij fibroze, stupanj nekroinflamacijske aktivnosti te niz drugih karakteristika poput prisutnosti masne infiltracije hepatocita, opterećenje željezom te isključenje druge etiologije bolesti (3,5). BJ ima smisla učiniti ako će njen rezultat utjecati na daljnji postupak s bolesnikom bilo da pomaže u procjeni omjera koristi i rizika, te modaliteta antivirusne terapije ili služi za definiranje prognoze.

Postoji nekoliko histoloških klasifikacija koje semikvantitativno određuju dvije dominantne tkivne kategorije: stadij fibroze i stupanj upalne aktivnosti (tablica 1). Dvije najčešće korištene klasifikacije jesu Ishak i METAVIR. Ishakova klasifikacija raspoznaje stadije fibroze od 0 do 6, dok stupanj upalne aktivnosti buduće različite tkivne ekspresije upalnog odgovora čijim se sumiranjem dolazi do zbroja bodova u rasponu od 0 do 18 (10). U klasifikaciji METAVIR fibroza se dijeli na stadije 0-4, a stupanj upalne aktivnosti ocjenjuje se na ljestvici 0-3 (11). Iako se BJ dobivaju vrijedni podatci koji olakšavaju dijagnostičko-terapijski i prognostički pristup, metoda ima određena ograničenja: 1. invazivnost metode – izvjesni, doduše mali rizici komplikacija (bol, krvarenje, u iznimnim slučajevima i smrt koja je zabilježena u 1/10 000 biopsija) i 2. reprezentativnost uzorka – distribucija fibroze nije jednaka u svim dijelovima jetre, a dobiveni cilindar tkiva predstavlja tek 1/50.000 volumena jetre pa je moguća greška u procjeni fibroze (12,13). Danas se smatra da je za ispravnu interpretaciju histološkog nalaza potreban cilindar dužine 20-25 mm s najmanje 11 kompletnih portalnih prostora (14). Međutim, prema meta-analizi studija s KVH prosječna duljina cilindra iznosi 17,7 mm i sadrži 7,5 portalnih prostora (14). Uzevši u obzir sva ograničenja matematički je izračunato da dijagnostička točnost BJ izražena površinom ispod krivulje (AU-ROC, engl. "Area under Receiver Operating Characteristic Curve") iznosi 0,9. Teorijski govoreći, ovaj podatak ne opravdava aktualnu činjenicu da je BJ zlatni standard već se ona može smatrati najboljom referentnom metodom među dostupnima ("the best, not the gold standard") (15,16). Iz navedenih razloga intenzivno se radi na iznalaženju neinvazivnih metoda koje bi mogle pouzdano procijeniti fibrozu jetre čime bi se izbjegla potreba za BJ.

2. NEINVAZIVNE METODE ZA PROCJENU UZNAPREDOVALOSTI FIBROZE

Neinvazivne metode mogu se podijeliti na biološke i fizikalne. Biološke metode se temelje na određivanju bioloških sastojaka u krvi, dok je fizikalna metoda elastografija kojom se analizira promjena fizikalnih svojstava tkiva poput tvrdoće odnosno elastičnosti (7-9).

2.1 Biološke metode za procjenu fibroze

Biološke se metode dijele na izravne i neizravne. Izravnim metodama mjeri se koncentracija pojedinačnih bioloških spojeva koji su dio izvanstaničnog matriksa, tj. dijelovi su akumulirajućeg vezivnog tkiva ili pak proili anti-fibrogenih enzima koji se aktiviraju u procesu fibrogeneze. U tu se skupinu ubrajaju komponente kolagena (prokolagen-III-N-peptid, tip IV kolagena), glikoproteini (laminin, hijaluronati i YKL-40) te tkivne metaloproteinaze i tkivni inhibitori metaloproteinaza (7-9,17). Neizravni testovi uglavnom uključuju nekoliko bioloških sastojaka krvi koji dovedeni u matematičke odnose daju vrijednost koja korelira sa stadijem fibroze (tablica 2) (18-31). Za neke od tih testova formula izračuna zaštićena je patentnom prijavom: *FibroTest*, *FibroSpect*, *ELF score*, *Hepascore*, *Fibrometer* (18,21-24).

Prednost bioloških testova ogleda se u činjenici da su primjenjivi u gotovo svih bolesnika (>95 %) te relativ-

no jeftini uz korektnu pouzdanost u procjeni težine jetrene fibroze (tablica 3) (32). Nedostatak im je što nisu tkivno specifični, jer se komponente matriksa uključene u formulu stvaraju i oslobađaju kod fibroreparatornih zbivanja u organizmu, neovisno o organu. Testovi koji uključuju vrijednosti aminotransferaza mogu dati lažno povišene rezultate u egzacerbacijama bolesti (33).

2.1.1. Dijagnostička pouzdanost bioloških metoda za procjenu fibroze

Dijagnostička pouzdanost bioloških metoda za procjenu fibroze prikazana je u tablici 4. U nizu studija opeotovano se pokazalo da su serološki testovi pouzdaniji u utvrđivanju ciroze od diskriminacije među intermedijarnim stadijima fibroze. Među spomenutim biološkim testovima APRI i FibroTest ispitani su na najvećem broju bolesnika, te je njihova vrijednost najbolje znanstveno evaluirana. Prema rezultatima meta-analize iz 2011. godine, kojom je obuhvaćeno 40 studija sa 8.739 bolesnika, AUROC za APRI u detekciji značajne fibroze (METAVIR \geq F2) iznosi 0,77 a za cirozu (F=4) 0,83 u bolesnika s KHC (34). U meta-analizi iz 2007. godine kojom je obuhvaćeno 6.378 bolesnika (3.501 KHC i 1.457 KHB) vrijednost AUROC za dijagnozu značajne fibroze FibroTestom iznosila je 0,84 bez značajne razlike između KHB (0,80) i KHC (0,85) (35). Komparirajući prospektivno različite neinvazivne serološke metode (APRI, FibroTest, Fibrometre i He-

Tablica 2.

Biološki testovi za neinvazivnu procjenu fibroze (prema ref. 7)

Hepatitis C
<p>Fibrotest (Biopredictive, Paris, France) patentirana formula: kombinacija α2-makroglobulin, GGT, apolipoprotein A1, haptoglobin, bilirubin, dob i spol Forns index = $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{br. trombocita}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.467 \times \ln(\text{dob}) - 0.014 \times \text{kolesterol}$ AST to platelet ratio (APRI) = $\text{AST (ULN)} / \text{Br. trombocita} (10^9/L) \times 100$ FibroSpectil (Prometheus Laboratory Inc, San Diego, CA) patentirana formula: kombinacija α-2-makroglobulin, hyaluronate, TIMP-1 MP3 = $0.5903 \times \log \text{PIIINP (ng/mL)} + 0.1749 \times \log \text{MMP-1 (ng/mL)}$ Enhanced liver fibrosis score (ELF) (iQur Ltd, Southampton, UK) patentirana formula: kombinacija dob, hyaluronate, MMP-3, TIMP-1 Fibrosis probability index (FPI) = $10.929 + (1.827 \times \ln \text{AST}) + (0.081 \times \text{dob}) + (0.768 \times \text{raniji utrošak alkohola (0-2)}) + (0.385 \times \text{HOMA-IR}) - (0.447 \times \text{kolesterol})$ Hepascore (PathWest, University of Western Australia, Perth, Australia) patentirana formula: kombinacija bilirubin, GGT, hyaluronate, α2-makroglobulin, dob i spol Fibrometers (BioLiveScale, Angers, France) patentirana formula: kombinacija broja trombocita, protrombinski index, AST, α2-makroglobulin, hyaluronate, urea, dob Lok index = $-5.56 - 0.0089 \times \text{trombociti (10}^3/\text{mm}^3) + 1.26 \times \text{AST/ALT omjer} + 5.27 \times \text{INR}$ Goteborg University cirrhosis index (GUCl) = $\text{AST} \times \text{protrombin-INR} \times 100 / \text{trombociti}$ Virahep -C model = $5.17 + 0.20 \times \text{race} + 0.07 \times \text{dob} + 1.19 \ln(\text{AST}) - 1.76 \ln(\text{trombociti (10}^3/\text{mL)}) + 1.38 \ln(\text{alkalna fosfataza})$ Fibroindex = $1.738 - 0.064 \times (\text{trombociti (10}^4/\text{mm}^3)) + 0.005 \times \text{AST} + 0.463 \times \text{gama-globulin (g/dL)}$ FIB-4 = $\text{dob} \times \text{AST} / \text{trombociti (10}^9/\text{L)} \times \text{ALT}^{1/2}$ HALT-C model = $-3.66 - 0.00995 \times \text{trombociti (10}^3/\text{mL)} + 0.008 \times \text{serum} \times \text{TIMP-1} + 1.42 \times \log(\text{hyaluronate})$</p>
Hepatitis B
<p>Hui score = $3.148 + 0.167 \times \text{BMI} + 0.088 \times \text{bilirubin} - 0.151 \times \text{albumin} - 0.019 \times \text{trombociti}$ Zeng score = $13.995 + 3.220 \log(\alpha 2\text{-makroglobulin}) + 3.096(\text{dob}) + 2.254 \log(\text{GGT}) + 2.437 \log(\text{hyaluronate})$</p>

Tablica 3.

Usporedba patohistologije i biomarkera u procjeni fibroze jetre (prema ref. 55)

	Biopsija jetre	Biomarkeri
Prednost	Direktna metoda	Neinvazivna metoda
	Široko dostupna i brza metoda	Potencijalna interpolacija rezultata na sveukupni parenhim jetre
	Dobro definirani sustavi stupnjevanja	Mogućnost razlikovanja ekstremnih vrijednosti (niska i visoka fibroza)
		U kombinaciji sa slikovnim metodama povećava se točnost
Nedostatci	Invazivnost metode (bol)	Indirektna metoda
	Mogućnost komplikacija (mala ali postojeća)	Nemogućnost razlikovanja intermedijarnih stadija fibroze
	Mogućnost podcjenjivanja fibroze ("sample error")	Najbolja iskustva za hepatitis C, manje za hepatitis B
	Kontraindicirana u pojedinih bolesnika (koagulopatija, ascites, debljina)	Stupnjevi fibroze variraju između različitih kliničkih ispitivanja
Cijena	Značajna	Varijabilna (kombinacijom biomarkera povećava se)

Tablica 4.

Dijagnostička točnost (performance) bioloških testova za značajnu fibrozu (F₂) i cirozu (F₄) u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom (prema ref. 7). CC=correctly classified. (prema ref. 7)

Biomarker	Etiologija	n	F ₂ (%)	F ₄ (%)	Cutt off	AUROC	Se (%)	Sp (%)	CC (%)
Fibrotest	HCV	339	80		>0,48	0,87	75	85	46
Forns Index	HCV	476	26		<4,2; >6,9	0,81	30-94	51-95	45
APRI	HCV	270	50		≤0,5 >1,5	0,80	41-91	47-95	44
					<1,0 ≥2,0	0,89	57-89	75-93	72
FibroSpectII	HCV	696	52		>0,36	0,83	77	73	75
ELF	HCV+HBV	1021	40		0.102	0,78	87	51	NA
				12	NA	0,89	NA	NA	NA
Hepascore	HCV	57			≥0.5	0,82	63	89	92
				16	>0.84	0,89	71	89	NA
Fibrometer	HCV+HBV	598	56		NA	0,89	80	84	82
Lok index	HCV	1141	38		≤0,2 ≥0,5	0,81	40-98	53-99	52
GUCI	HCV	179	12		>0.1	0,85	80	70	NA
ViraHep-C	HCV	398	37		≤0,22 >0.55	0,83	51-90	54-90	52
FIB-4	HCV	847	17		<1,45 >3.25	0,85	38-74	81-98	68
HALT-C model	HCV	512	38		<0,2 ≥0,5	0,81	47-88	45-92	48
Hui Score	HBV	235	25		≤0,15 >0.5	0,79	37-88	50-88	49
Zeng score	HBV	372	58		<0,3 >8.7	0,77	40-98	28-90	35

pascore) s elastometrijskim određivanjem fibroze (FibroScan) u studiji FIBROSTIC analizirani su podatci 1.307 bolesnika (913 HCV i 284 HBV): u dijagnozi značajne fibroze (≥F₂) Fibroscan je imao AUROC 0,76 a serološki testovi 0,72-0,79 (APRI 0,72, FibroTest 0,78, Hepascore 0,78, Fibrometer 0,79), bez statističke razlike između testova (36). U dijagnostici ciroze FibroScan je imao AUROC 0,90, a serološki testovi 0,77-0,86 (FibroTest 0,82, Fibrometer 0,86, APRI 0,77 i Hepascore 0,86), uz statistički značajnu razliku između Fibroscana i bioloških testova, s izuzetkom Fibrometera.

2.2. Fizikalne metode za procjenu fibroze

U skupinu neinvazivnih metoda koje se temelje na primjeni fizikalnih principa u određivanju težine jetrene fibroze ubrajaju se metode elastografije koje uključuju ultrazvučnu i MR elastografiju (37,38). Elastografija se temelji na principu da je brzina širenja mehaničkog ili ultrazvučnog vala kroz jetru izravno proporcionalna tvrdoći (engl. "stiffness") tkiva jetre, koje je to tvrde što ima više vezivnog tkiva. Treba uočiti da se elastografski nalaz referira na ukupnu količinu vezivnog tkiva u

analiziranom dijelu jetre, a ne na tkivni obrazac razvoja fibroze. Isti princip vrijedi i za serološke metode o kojima je bilo govora prije.

Prva ultrazvučna elastografska metoda bila je statična i kvalitativna (engl. "strain imaging") kojom nije bilo moguće izražavati apsolutne vrijednosti tvrdoće jetre zbog čega nije imala komparativne vrijednosti. Prva kvantitativna metoda bila je tranzijentna elastografija (TE), poznatija pod komercijalnim nazivom FibroScan, prema uređaju kojim se provode mjerenja (37). Radi se o uređaju koji ima mehanički vibrator koaksijalno spregnut s UZV transduserom i koji prislonjen u interkostalni prostor odašilje mehanički impuls u jetru, čiju brzinu širenja detektira ultrazvučna sonda na temelju doplerskog učinka i izračunava vrijednost izraženu kao u kPa prema jednadžbi za Youngov modul elastičnosti (LSM, engl. "liver stiffness measurement"). Radi se o tranzijentnoj i jednodimenzionalnoj metodi zbog čega nije moguće snimanje u stvarnom vremenu niti je moguća morfološka analiza jetre ni drugih struktura, a pregled se ne može izvesti u bolesnika s ascitesom, što je izvjesno ograničenje u odnosu na novije generacije UZV elastografije. Međutim, metoda je jednostavna, ne zahtijeva poznavanje ultrazvuka, te je do sada testirana na velikom broju bolesnika (39, 40).

Novija elastografska metoda poznata je pod akronimom ARFI (engl. "Acoustic Radiation Force Impulse Imaging"), što znači da se u UZV sondi stvara pojačani akustični impuls koji se kratkotrajno (tranzijentno) odašilje u jetru gdje stvara posmične valove (engl. "shear waves") čija brzina je proporcionalna količini fibroze (41). Ova metoda postaje sve popularnija jer je integrirana u standardni UZV uređaj, te je moguće pod kontrolom oka provesti mjerenja u regiji od interesa, uključujući i bolesnike s ascitesom. Zadnju generaciju predstavlja metoda "Shear wave elastography" (SWE) koja je također integrirana u standardni UZV uređaj uz posebnu izvedbu UZV sonde u kojoj se za razliku od dosadašnjih metoda pobuđujući akustični impuls kontinuirano stvara i odašilje u tkivo, čime se postiže stvaranje jače fronte posmičnih valova koji imaju značajno veći doseg u tkivu (42, 43). Istodobno posebna *ultrafast* izvedba sonde omogućava kontinuirano praćenje svih tih valova zbog čega se dobiva elastografska slika većih dimenzija, u stvarnom vremenu i apsolutno kvantificirana u svim dijelovima. Preliminarni rezultati kliničke primjene su izvrsni, ali kako se radi o novoj metodi ograničeni su na manji broj bolesnika.

Iako se zbog mogućnosti prikaza i analize cijele jetre te izvrsne pouzdanosti MR elastografija može činiti dobrim rješenjem za neinvazivnu dijagnostiku fibroze, ograničavajući čimbenici su skupoća i dužina trajanja pretrage, manja dostupnost, te ograničenost primjene kod bolesnika s opterećenjem željezom (38). To su ra-

zlozi zbog kojih MR elastografija nije zaživjela u praksi u ovoj indikaciji.

Ograničavajući čimbenik svih elastografskih metoda je da u određenoj mjeri ovise o habitusu bolesnika, tj. često su neizvedive kod pretilih bolesnika i onih s uskim međurebrenim prostorima (uspješno mjerenje postiže se u oko 80 % bolesnika) (44). Štoviše, porastom BMI povećava se i udio bolesnika kod kojih mjerenje nije uspjelo (do 41,7 % neuspjeha u bolesnika s BMI >40). Osim toga lažno viša procjena stadija fibroze dobiva se kod kongestije jetre, kolestaze i jake upalne aktivnosti u jetri, kada dolazi do edema i povišenja tkivnog tlaka.

2.2.1. Dijagnostička pouzdanost elastografskih metoda za procjenu fibroze

2.2.1.1. *Dijagnostička pouzdanost TE (FibroScan).* Metoda je testirana na vrlo velikom broju ispitanika s KVH, a rezultati su evaluirani u više meta-analiza (tablica 4). Pouzdanost metode bolja je za utvrđivanje ciroze u odnosu na utvrđivanje značajne fibroze. Prema meta-analizi 50 studija (8.433 bolesnika) s različitim bolestima jetre AUROC za cirozu iznosi 0,87-0,98, prosječno 0,94 (optimalna prijelomna vrijednost 13,01 kPa), a za značajnu fibrozu 0,75-0,93, prosječno 0,84 (optimalna prijelomna vrijednost 7,65 kPa) (39). Neki autori su predložili različite prijelomne elastografske vrijednosti za KHC i KHB, ali analizom studija došlo se do zaključka da su dobivene razlike posljedica različite proporcije bolesnika s cirozom čija se zastupljenost u studijama kretala od 8 % do 25 % (45). U meta-analizi iz 2011. g. prosječna prijelomna vrijednost za cirozu iznosila je 15 kPa (raspon 9-26,5 kPa; senz. 83 %, specif. 89 %), za F3 stadij 10,2 kPa (raspon 7,3-15,4 kPa; senz. 82 %, specif. 86 %), za F2 stadij 7,3 kPa (raspon 4-10,1 kPa; senz. 79 %, specif. 78 %) (40). Nije bilo značajne razlike u dijagnostičkoj pouzdanosti metode između bolesnika s KHC i KHB za svaki pojedini stadij fibroze. Pri tom su prijelomne vrijednosti tvrdoće za pojedine stadije bile nešto više i s većim rasponom kod KHC: F2 7,6 (raspon 5,1-10,1); F3 10,9 (8,0-15,4) i F4 15,3 (11,9-26,5) kPa u odnosu na bolesnike s KHB: F2 7,0 (6,9-7,2); F3 8,2 (7,3-9,0) i F4 11,3 (9,0-13,4) kPa. Vrijednosti aminotransferaza (ALT) imale su značajan utjecaj na dijagnostički *Odds ratio* (DOR) u stadiju F2 gdje je pronađena značajna razlika u DOR (1,87; 95 % CI 1,01-3,55) između bolesnika s ALT 1-3X iznad granice normale i onih s ALT >3x povišenim. Nije bilo značajne razlike u DOR u odnosu na vrijednosti ALT u bolesnika s cirozom. Linearnom regresijom između logaritma dijagnostičke pouzdanosti i vrijednosti ALT nije nađena značajna korelacija unutar svakog pojedinog stadija fibroze. Prema rezultatima ove meta-analize TE se može koristiti za dijagnozu ciroze pri čemu vjerojatnost da rezul-

tat testa iznad prijelomne vrijednosti stvarno odgovara cirozi iznosi 90 %. Rezultati su lošiji u stadijima fibroze 1-3 gdje se vjerojatnost ispravne kategorizacije fibroze kreće u rasponu 78-85 %. Istodobno 16 % bolesnika s negativnim rezultatom testa za F4 ima cirozu, a 20 % bolesnika s negativnim rezultatom testa na F2 ima bolest u tom stadiju. U svim analiziranim studijama prosječne vrijednosti ALT-a bile su iznad referentnih pa se može zaključiti da elastografski rezultati za pojedine stadije fibroze "sadrže" u sebi i učinak upalne aktivnosti. Kada bi se i izdvojeno analiziralo populaciju bolesnika s trajno normalnim vrijednostima ALT i tada bi elastografski nalaz bio pod određenim utjecajem upalne aktivnosti, jer je poznato da 40 % tih bolesnika ima portalnu upalu (46). Prema nekim studijama povišene vrijednosti ALT-a (1,5-3x iznad gornje granice normale) značajno utječu na rezultat elastografskog mjerenja što međutim nije potvrđeno u drugim studijama (47-51). Predložene su i različite prijelomne elastografske vrijednosti za isti stadij fibroze ovisno o vrijednostima ALT-a također bez potvrdnog rezultata u drugim studijama (52,53). Pristupom u kojem su uzimane dvije prijelomne vrijednosti za pojedini stadij fibroze u KHB ($\leq 9,4$ kPa za isključenje ciroze, senzitivnost 98 %, i $\geq 13,1$ kPa za dijagnozu ciroze, specifičnost 95 %) dobivena je ukupna dijagnostička pouzdanost od 94% bez razlike između bolesnika s normalnim i povišenim vrijednostima ALT (54). Zaključno, TE se može smatrati pouzdanom u slučaju prethodnog isključenja faktora koji imaju utjecaj na rezultat mjerenja poput kolestaze i kongestije jetre, pri čemu umjereno povišene vrijednosti ALT-a (prema citiranim studijama do 3-5x) ne utječu značajno na dijagnostičku pouzdanost TE, poglavito u višim stadijima fibroze. Usporedba BJ i neinvazivnih metoda prikazana je u tablici 3.

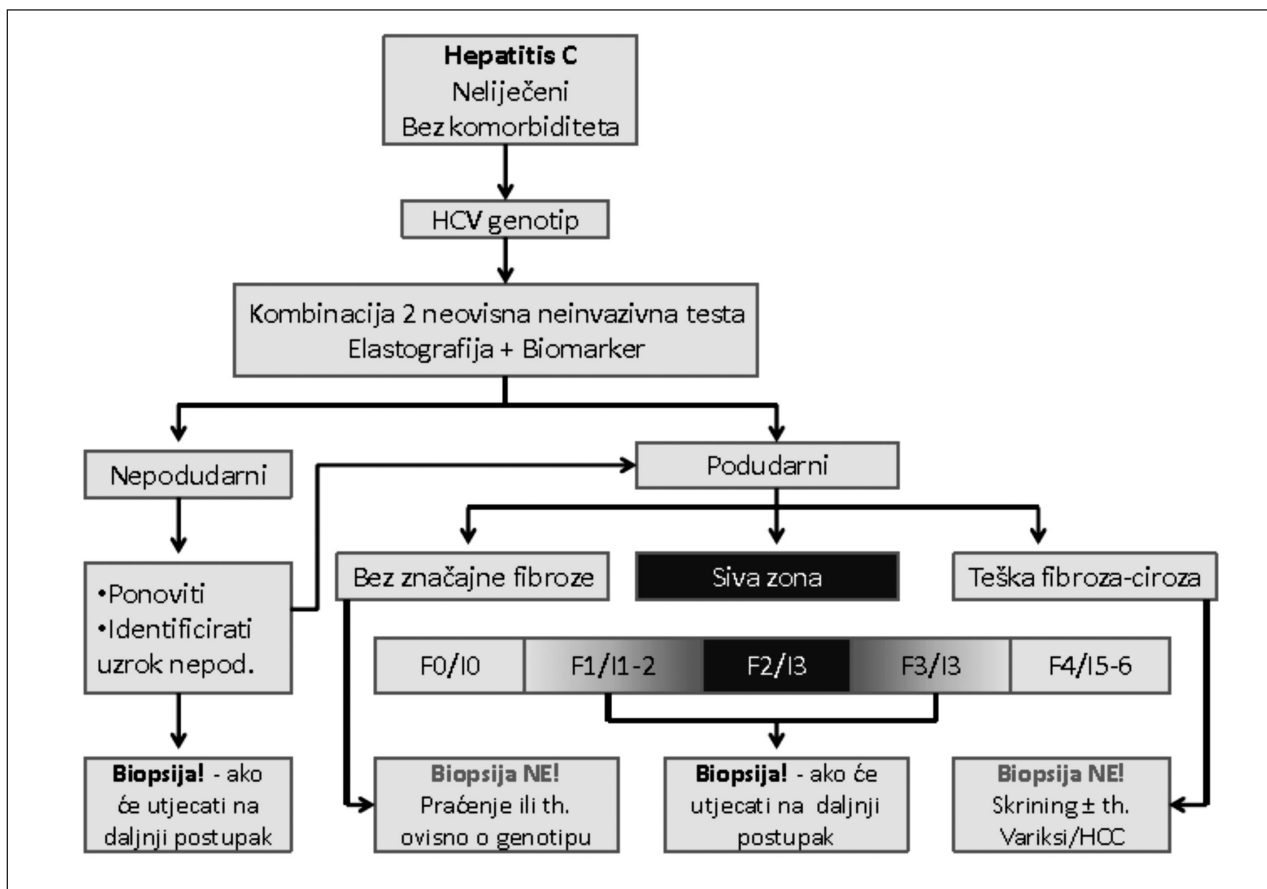
2.2.1.2. *Dijagnostička pouzdanost ARFI.* Vrijednost ove metode u procjeni fibroze intenzivno se istražuje. Prošle godine publicirana je studija s uključenih 914 bolesnika s KHC prema kojoj je uspješno mjerenje bilo moguće u 99,6 % bolesnika, uz AUROC 0,79 za $F \geq 2$ i 0,84 za cirozu (41).

2.2.1.3. *Dijagnostička pouzdanost SWE.* Vrijednost ove tehnološki najnaprednije elastografske metode testirana je u dvije studije s uključenih 234 bolesnika s KHC. U prvoj studiji AUROC za $F \geq 2$ iznosio 0,95, a za cirozu 0,97 (42). U studiji publiciranoj prošle godine elastografska mjerenja bila su uspješna u 97,5 % ispitanika, a dobivene vrijednosti AUROC za $F \geq 2$ (0,92) bile su značajno bolje ($p=0,002$) u odnosu na TE (0,84), dok su za F4 bile podjednake (0,98 za SWE i 0,96 za TE; $p=0,48$) (43). Očekujući studije na većem broju bolesnika, za sada se čini da bi SWE mogla imati prednost u razgraničavanju između blage i umjerene fibroze uz podjednako visoku pouzdanost kao i TE za dijagnozu ciroze.

3. KLINIČKA PRIMJENA NEINVAZIVNIH TESTOVA

3.1. Utvrđivanje stadija fibroze

Prema citiranim rezultatima serološki i fizikalni testovi su visoko pouzdani uz veću primjenjivost seroloških (95 % vs 80 %). Za dijagnozu ciroze fizikalni testovi su pouzdaniji, o čemu najviše iskustava ima s TE. Međutim, kako ni jedan test pojedinačno nije idealan i podložan je utjecaju različitih varijabli, u cilju postizanja što veće pouzdanosti postoje i prijedlozi o korištenju dvaju neinvazivnih testova (dva serološka ili jedan serološki i jedan fizikalni), što je istraživano u kontekstu KHC. Francuska skupina autora ispitala je kombiniranu primjenu Fibrotesta i FibroScana za dijagnostiku fibroze u stadijima $\geq F2$, $\geq F3$ i $F=4$ [Bordeaux algoritam (BA)] u odnosu na pojedinačnu primjenu FS, FT, APRI, FS+APRI i sva 3 zajedno (50). Među pojedinačnim metodama TE se pokazala najpouzdanijom uz visoku NPV (95 %) za cirozu (prijelomna vrijednost 12,5 kPa, PPV 77%), te visoku PPV (95 %) za $F \geq 2$ (prijelomna vrijednost 7,1 kPa; NPV 48 %). Najpouzdanijom se pokazala kombinacija FS+FT s AUROC 0,88 za $F \geq 2$; 0,95 za $F \geq 3$ i 0,95 za $F=4$. Tamo gdje su rezultati FS i FT bili podudarni (70-80 % ovisno o stadiju) patohistološki nalaz potvrdio je neinvazivnu dijagnozu u 84 % slučajeva za $F \geq 2$, u 95 % za $F \geq 3$ i 94 % za $F=4$. Na temelju tih rezultata predložen je dijagnostički algoritam prema kojemu bi kod svakog bolesnika trebalo napraviti FT i FS. U slučaju podudaranja rezultat se prihvaća kao ispravan za stadij fibroze, a kod nepodudaranja trebalo bi napraviti biopsiju jetre. Ovim pristupom izbjegava se biopsija u 77 % bolesnika uz odličnu pouzdanost u dijagnozu ciroze i nešto slabiju za značajnu fibrozu. Osnovni prigovor tom modelu procjene fibroze je visoka cijena. U multicentričnom ispitivanju (studija *SAFE Biopsy*) u koje je bilo uključeno 2.035 bolesnika s KHC testirana je vrijednost sekvencijske i paralelne primjene APRI i Fibrotesta za značajnu fibrozu ($F \geq 2$) i cirozu ($F=4$). Ukupna pouzdanost algoritma za $F \geq 2$ bila je 90,1 %, a za cirozu 92,5 % (56). Ovim pristupom bilo je moguće smanjiti broj biopsija za 50 % za dijagnozu značajne fibroze, za 80 % u algoritmu za dijagnozu ciroze i u 36 % slučajeva kada je korišten algoritam za istodobnu dijagnozu obih stadija fibroze. Prospektivnom usporedbom BA vs. SAFE biopsija (302 bolesnika s KHC) pokazalo se da je za dijagnozu značajne fibroze pouzdaniji SAFE algoritam (97,0 % vs 87,7 %, $p < 0,0001$) pri čemu je ipak značajno više biopsija izbjegnuto primjenom BA (71,9 % vs 48,3 % $p < 0,0001$) (57). U dijagnozi ciroze pouzdanost BA bila je bolja (95,7 % vs 88,7 %; $p < 0,0001$) u odnosu na SAFE algoritam, a nije bilo značajne razlike u broju izbjegnutih biopsija jetre (78,8 % vs 74,8 %). Novija studija s uključenih 1.785 KHC bolesnika izravno je komparirala dijagnostičku pouzdanost kombinaci-



Sl. 1. Dijagnostički algoritam za fibrozu kod bolesnika s kroničnim hepatitisom C. F=METAVIR; I= Ishak (prema ref. 7 i 9)

je FibroScana i Fibrometer testa (FS+FM; 729 bolesnika) sa sukcesivnim SAFE i BA protokolom (58). Neinvazivno klasificirani stadij fibroze bio je podudaran s patohistološkim nalazom u 86,7 %, 87,3 % i 84,7 % bolesnika redom za FS+FM, sukcesivni SAFE i BA protokol (bez statističke značajnosti). Istodobno je BJ bila potrebna u 0,0 %, 70,8 % i 49,8 % bolesnika za navedeni redosljed protokola. Iako djeluju impresivno, prije definitivog zaključka rezultati ove studije trebali bi biti potvrđeni u neovisnom istraživanju. Prijedlog dijagnostičkog algoritma za bolesnike s KHC grafički je prikazan na sl. 1. U slučajevima u kojima postoje visokoučinkoviti terapijski protokoli (primjerice liječenje KHC genotipa 2 i 3 dvojnog terapijom ili genotipa 1 trojnom terapijom, a u budućnosti i ne-interferonskim protokolima izravno djelujućim antivirusnim lijekovima), preterapijsko određivanje stadija fibroze nije nužno za odluku o terapiji. Međutim, poznavanje stadija fibroze ima značajne prognostičke implikacije pa se radi o vrijednom podatku kojega bi trebalo znati. U tom slučaju prednost se može dati neinvazivnim metodama najbolje kombinirajući 2 metode. U slučajevima kada se radi o genotipu 1 ili 4, ako su rezultati neinvazivnih metoda nepodudarni ili ukazuju na intermedijarne stadije fibroze, trebalo bi razmotriti indi-

kaciju za BJ radi odluke o potrebi liječenja. BJ bi također bila korisna u razmatranju indikacije za reterapiju u cilju definiranja nepovoljnih prediktora terapijskog odgovora (primjerice pridruženi NASH ili hemokromatoza) u bolesnika u kojih prethodno nije učinjena.

3.2. Praćenje odgovora na terapiju

U nekoliko je studija dokazano da se tvrdoća jetre i vrijednosti seroloških biomarkera smanjuju s uspješno provedenom terapijom kod KHB i KHC. Pri tom, prema rezultatima studije u kojoj je opetovano mjerenja tvrdoća jetre u standardnim vremenskim točkama za procjenu virološkog odgovora, uočeno je da se kod svih bolesnika za vrijeme terapije smanjuje tvrdoća jetre, no poslije završetka terapije taj se trend nastavlja samo kod bolesnika s trajno postignutom eradikacijom virusa (59). Za ispravnu interpretaciju rezultata i korelaciju neinvazivnog sa tkivnim nalazom trebalo bi provesti studije s parnim biopsijama jetre nakon završenog liječenja, koji scenarij nije vjerojatan zbog etičke upitnosti takve studije. U tom smislu za sada nije moguće posve pouzdano sagledati utjecaj drugih varijabli (primjerice nekroinflamatorne aktivnosti) na dobivene rezultate.

Tablica 5.

Dijagnostička točnost (performance) tranzijentne elastografije (FibroScan) za značajnu fibrozu ($F \geq 2$) i cirozu (F4) u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom (7). CC=correctly classified. (prema ref. 7)

Autor	Etiologija	n	F2 (%)	F4 (%)	Cutt off (kPa)	AUROC	Se (%)	Sp (%)	CC (%)
Castera	HCV	183	74		7,1	0,83	67	89	73
					12,5	0,95	87	91	90
Ziol	HCV	251	65		8,6	0,79	56	91	68
					14,6	0,87	86	96	94
Arena	HCV	150	56		7,8	0,91	83	82	83
					14,8	0,98	94	92	92
Lupsor	HCV	324	65		7,4	0,86	76	84	79
					11,9	0,94	87	91	90
Degos	HCV	913	62		5,2	0,75	90	32	75
					12,9	0,90	72	89	87
Coco	HBV (HCV)	228	62		8,3	0,93	85	91	87
					14,0	0,96	78	98	88
Oliveri	HBV	188	26		7,5	0,97	94	88	90
					11,8	0,97	86	96	94
Marcellin	HBV	173	50		7,2	0,81	70	83	76
					11,0	0,93	93	87	94
Degos	HBV	284	42		5,2	0,78	89	38	59
					12,9	0,85	52	93	89

3.3. Praćenje progresije i prognoza bolesti

Poznato je da patohistološki definiran stadij fibroze pokazuje izravnu korelaciju s 5-godišnjim preživljenjem i razvojem komplikacija bolesti jetre (60). I neinvazivni testovi mogli bi se koristiti u praćenju napredovanja fibroze, što je u prognostičkom smislu naročito značajno u kontekstu ciroze. Danas je, naime, poznato da u cirotičnoj jetri nastavlja rasti količina vezivnog tkiva i mijenja mu se sastav, što se na kliničkom planu očituje napredujućim stadijima ciroze kao kliničkog entiteta-sindroma, obilježenog razvojem portalne hipertenzije i njenih komplikacija te propadanjem jetrenih funkcija (61). Upravo neinvazivne metode daju nam mogućnost uvida u dinamiku navedenih zbivanja u jetri jer je primjerice elastometrijski rezultat u izravnoj korelaciji s količinom veziva i tvrdoćom jetre te kliničkim tijekom bolesti i razvojem komplikacija (62). Tvrdoća jetre procijenjena TE korelira s hepatovensko-portalnim gradijentom (do vrijednosti od 12 mm Hg), postojanjem varikoziteta jednjaka (uz specifičnost od 60 %) i HCC-a (63-65). Uočeno je da TE uz prijelomnu vrijednost od 21,1 kPa ima 100 % NPV za razvoj dekompenzacije i portohipertenzivnih komplikacija (66). U studiji na 1.457 bolesnika s KHC dokazana je vrijednost FT i FS u prognozi 5-godišnjeg preživljenja i njihova superiornost u odnosu na druge testove uključujući i BJ (67). Ovi rezultati mogu pomoći u jasnijem i ranijem klasificiranju težine bolesti, možda i u procjeni kirurškog rizika, te na taj način poduprijeti odluku o aktivnijim modalitetima liječenja (transplantacija, TIPSS). Međutim, sama TE za sada još nije dovoljno

pouzdana i ne može zamijeniti endoskopiju u detekciji varikoziteta jednjaka.

ZAKLJUČAK

BJ ostaje značajna i pouzdana referentna metoda za procjenu jetrene fibroze, kao i za analizu drugih komponenti u tkivu koje utječu na kliničku ekspresiju i prognozu bolesti. Neinvazivne serološke i elastografske metode mogu se pouzdano koristiti u procjeni uznapredovalosti fibroze pri čemu su pouzdanije za utvrđivanje ciroze u odnosu na značajnu fibrozu ($F \geq 2$). Među biološkim metodama pouzdanije su one kojima se određuje više specifičnih cirkulirajućih komponenata u krvi u odnosu one kojima se određuje samo jedna. Tranzijentna elastografija je pouzdana u dijagnostici ciroze uz prijelomne vrijednosti između 13 i 15 kPa te značajne fibroze s vrijednostima između 6-7 kPa. Vrijednosti ALT-a do 3x iznad granice normale mogu se uzeti kao prihvatljive za provođenje elastografske analize, dok više vrijednosti vjerojatno lažno povisuju stadij fibroze. Primjenom kombinacije dviju neinvazivnih metoda moguće je s većom pouzdanosti procijeniti stadij fibroze (posebno $F \geq 2$) i time izbjeći BJ do u 77 % bolesnika s KHC. Tranzijentna elastografija ima prognostičku vrijednost. Bolesnici s KHC i LSM >9,5 kPa imaju značajno veći rizik 5-godišnje smrtnosti u odnosu na bolesnike s LSM <9,5 kPa. Vrijednosti LSM >21,1 kPa povezane su sa značajno višim rizikom razvoja dekompenzacije i portohipertenzivnih komplikacija.

PREPORUKE

1. Zbog značajne prognostičke vrijednosti u svih se bolesnika u preterapijskoj obradi preporuča određivanje stadija fibroze, za što se mogu koristiti biopsija jetre ili neinvazivne metode.
2. Biopsija jetre nije potrebna u bolesnika u kojih je izgledan visok postotak eradikacije virusa (HCV genotipovi 2 i 3, te genotip 1 u slučaju trojne terapije kod naivnih bolesnika)
3. U neinvazivnoj dijagnostici stadija fibroze preporuča se kombinacija elastografije i jedne od seroloških metoda. Od seroloških metoda najviše su evaluirane APRI i Fibrotest, a od fizikalnih metoda tranzijentna elastografija (TE). U slučaju nepodudarnih nalaza treba učiniti biopsiju jetre ako će rezultat utjecati na daljnji postupak s bolesnikom.
4. Nalaz TE može se smatrati pouzdanim u bolesnika s vrijednostima ALT povišenim do 3x iznad granice normale. Prijelomne elastografske vrijednosti u KHC za stadij $F \geq 2$ su 7,6 kPa, za $F \geq 3$ 10,9 kPa i za $F=4$ (ciroza) 15,3 kPa. U KHB odgovarajuće vrijednosti za iste stadije fibroze su redom 7 kPa, 8,2 kPa i 11,3 kPa. Ostale elastografske metode (ARFI i SWE) će vjerojatno imati sličnu pouzdanost kao i TE, ali je potrebno pričekati rezultate većih studija koje su u tijeku.

LITERATURA

1. Friedman SL. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-69.
2. Poynard T, Mathurin P, Lai CL i sur. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003; 38: 257-65.
3. Hudacko R, Theise N. Liver Biopsies in Chronic Viral Hepatitis: Beyond Grading and Staging *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1320-28.
4. Lee JS, Semela D, Iredale J, Shah VH. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? *Hepatology* 2007; 45: 817-25.
5. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD i sur. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49: 1017-44.
6. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A i sur. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; 55: 569-78.
7. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1293-1302.
8. Sebastiani G, Alberti A. How far is noninvasive assessment of liver fibrosis from replacing liver biopsy in hepatitis C? *J Viral Hepat* 2012; 19 (Suppl. 1): 18-32.
9. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U i sur. Technology insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 95-106.
10. Ishak K, Baptista A, Bianchi L i sur. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-99.
11. Bedossa P, Poynard T, for the METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289-93.
12. Strassburg CP, Manns MP. Approaches to Liver Biopsy Techniques-Revisited. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 318-27.
13. Regev A, Berho M, Jeffers LJ i sur. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614-8.
14. Cholongitas E, Senzolo M, Standish R i sur. A Systematic Review of the Quality of Liver Biopsy Specimens. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 710-21.
15. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol* 2009; 50: 36-41.
16. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: The best, not the gold standard. *J Hepatol* 2009; 50: 1-3.
17. Leroy V, Monier F, Bottari S i sur. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 271-9.
18. Imbert-Bismut F, Ratzliff V, Pieroni L i sur. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-75.
19. Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM i sur. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-92.
20. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ i sur. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-26.
21. Patel K, Gordon SC, Jacobson I i sur. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate to - advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 41: 935-42.
22. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R i sur. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-13.
23. Adams LA, Bulsara M, Rossi E i sur. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005; 51: 1867-73.
24. Cales P, Oberti F, Michalak S i sur. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42: 1373-81.
25. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD i sur. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005; 42: 282-92.
26. Islam S, Antonsson L, Westin J i sur. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 867-72.
27. Fontana RJ, Kleiner DE, Bilonick RI i sur. Modeling hepatic fibrosis in African American and Caucasian American patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 925-35.

28. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B i sur. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and Fibrotest. *Hepatology* 2007; 46: 32-36.
29. Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL i sur. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008; 47: 789-98.
30. Hui AY, Chan HL, Wong VW i sur. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 616-23.
31. Zeng MD, Lu LG, Mao YM i sur. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model. *Hepatology* 2005; 42: 1437-45.
32. Cales P, Veillon P, Konate A i sur. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem* 2008; 41: 10-8.
33. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F i sur. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004; 10: 10.
34. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ i sur. Performance of the Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index for the Staging of Hepatitis C-Related Fibrosis: An Updated Meta-Analysis *Hepatology* 2011; 53: 726-36.
35. Poynard T, Morra R, Halfon P i sur. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterology* 2007; 7: 40.
36. Degos F, Perez P, Roche B. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBRO-STIC study). *J Hepatol* 2010; 53: 1013-21.
37. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM i sur. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-13.
38. Godfrey EM, Mannelli L, Griffin N, Lomas DJ. Magnetic Resonance Elastography in the Diagnosis of Hepatic Fibrosis *Semin Ultrasound CT MRI* 2013; 34: 81-8.
39. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S i sur. Performance of Transient elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis *Gastroenterology* 2008; 134: 960-74.
40. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011; 54: 650-9.
41. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M i sur. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: An international multicenter study. *Eur J Radiol* 2012; 81: 4112-8.
42. Bavu E, Gennisson JL, Couade M i sur. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using Supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 1361-73.
43. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B i sur. Accuracy of Real-Time Shear Wave Elastography for Assessing Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Pilot Study. *Hepatology* 2012; 56: 2125-33.
44. Castera L, Foucher J, Bernard PH i sur. Pitfalls of Liver Stiffness Measurement: A 5-Year Prospective Study of 13,369 Examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828-35.
45. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V i sur. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006; 44: 1511-7.
46. Shiffman ML, Stewart CA, Hofmann CM i sur. Chronic Infection with Hepatitis C Virus in Patients with Elevated or Persistently Normal Serum Alanine aminotransferase Levels: Comparison of Hepatic Histology and Response to Interferon Therapy. *J Infect Dis* 2000; 182: 1595-61.
47. Kim SU, Kim JK, Park YN, Han KH. Discordance between Liver Biopsy and FibroScanH in Assessing Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B: Risk Factors and Influence of Necroinflammation. *PLoS ONE* 2012; 7: 1-8.
48. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P i sur. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: A non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6154-62.
49. Tapper EB, Cohen EB, Patel K i sur. Levels of alanine aminotransferase confound use of transient elastography to diagnose fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 932-7.
50. Castera L, Vergniol J, Foucher J i sur. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-50.
51. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C i sur. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liv Int* 2012; 32: 612-21.
52. Chan HL. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 16: 36-44.
53. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007; 14: 360-9.
54. Vigano M, Paggi S, Lampertico P i sur. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 353-62.
55. Mukherjee S, Sorrell MF. Noninvasive tests for liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 337-47.
56. Sebastiani G, Halfon P, Castera L i sur. SAFE Biopsy: A validated method for Large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49: 1821-7.
57. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, Ledinghen V, Couzigou P i Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010; 52: 191-8.
58. Boursier J, Ledinghen V, Zarski JP i sur. Comparison of Eight Diagnostic Algorithms for Liver Fibrosis in Hepatitis C: New Algorithms Are More Precise and Entirely Noninvasive. *Hepatology* 2012; 55: 58-67.
59. Hezode C, Castera L, Roudot-Thoraval F i sur. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 656-63.

60. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD i sur. Prognostic Value of Ishak Fibrosis Stage: Findings from the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial. *Hepatology* 2010; 51: 585-94.
61. Pinzani M, Vizzutti F. Fibrosis and cirrhosis reversibility: Clinical features and implications. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 901-13.
62. Robic MA, Procopet B, Metivier S i sur. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2011; 55: 1017-24.
63. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, i sur. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-97.
64. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Noninvasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012; 56: 696-703.
65. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H i sur. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009; 49: 1954-61.
66. Bosch J. Soft technique, hard end-points. *J Hepatol* 2011; 55: 955-6.
67. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E i sur. Noninvasive Tests for Fibrosis and Liver Stiffness Predict 5-Year Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 1970-9.

S U M M A R Y

ASSESSMENT OF LIVER DISEASE SEVERITY IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS

I. GRGUREVIĆ, I. HRŠTIĆ¹ and B. VUCELIĆ²

School of Medicine, University of Zagreb, Dubrava University Hospital, Clinical Department of Medicine, Department of Gastroenterology, Zagreb, ¹Pula General Hospital, Clinical Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Pula and ²School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb University Hospital Center, Clinical Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, Zagreb, Croatia

The best indicator of the severity of liver damage and prognosis in chronic viral hepatitis is extension of liver fibrosis. Extension of liver fibrosis can be assessed by liver biopsy and non-invasive physical or biological methods. Biopsy is used to define etiology, severity (stage of fibrosis) and prognosis of liver disease. These informations are also useful when estimating the risk-benefit and deciding on the modalities of antiviral therapy. Serological tests and elastography may distinguish significant fibrosis ($F \geq 2$) from baseline fibrosis (AUROC 0.77-0.83 for serology and 0.84 for elastography) and cirrhosis from noncirrhotic stages (AUROC 0.77-0.86 for serology and 0.9-0.94 for elastography). Individual method of choice with best performance to distinguish cirrhosis from noncirrhotic stages of liver is elastography. Combination of serological tests and transient elastography has 93-95% accuracy to predict liver cirrhosis, and in case of concordant values of both tests biopsy could be avoided in 77-80% of patients. In case of discordant values or those in favour of intermediate stages of fibrosis liver biopsy should be performed because in these situations non-invasive tests are less reliable. According to several studies liver stiffness as assessed by transient elastography has high predictive value for the development of decompensated cirrhosis and portal hypertensive complications and may also discriminate the patients with respect to the predicted 5-year survival.

Key words: chronic viral hepatitis, fibrosis, liver biopsy, elastography