



CrossMark

Recomendações de Orientação Clínica da EASL-ALEH: Testes não invasivos para avaliação da gravidade da doença hepática e do prognóstico

Associação Europeia para o Estudo do Fígado*,
Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado

Introdução

A fibrose do fígado faz parte das alterações estruturais e funcionais na maioria das doenças crônicas do fígado. É um dos principais fatores de prognóstico visto que o grau da fibrose está correlacionado com o risco de desenvolver cirrose e complicações relacionadas com o fígado em doenças crônicas do fígado virais e não virais [1,2]. A biópsia do fígado foi tradicionalmente considerada o método de referência para a avaliação das lesões no tecido hepático, tal como a fibrose hepática nos doentes com doença hepática crônica. Os patologistas têm proposto um sistema robusto de pontuação para estadiar a fibrose do fígado, como a pontuação semiquantitativa METAVIR [3,4]. Além disso, a medição morfométrica da área proporcional de colagénio, uma técnica parcialmente automatizada auxiliada por computador, proporciona uma avaliação precisa e linear do volume da fibrose [5]. A biópsia do fígado representa uma imagem e não um conhecimento das mudanças dinâmicas durante o processo de fibrogénese (progressão, estático ou regressão). No entanto, a avaliação imunohistoquímica dos marcadores celulares, tais como a expressão de actina do músculo liso para a ativação de células estreladas hepáticas, citoqueratina 7 para rotulagem da proliferação ductular ou CD34 para a visualização da capilarização endotelial sinusoidal ou a utilização de dois fotões e técnicas de microscopia de fluorescência para avaliação espacial do colagénio fibrilar, pode acrescentar informações “funcionais” [6,7]. Todas estas abordagens são válidas desde que a biópsia seja de tamanho suficiente para representar todo o fígado [4,8]. Na verdade, a biópsia do fígado fornece apenas uma pequena parte do órgão inteiro e existe o risco de esta parte poder ser não representativa do volume da fibrose hepática em todo o fígado devido à heterogeneidade na sua distribuição [9]. Dados extensos da literatura revelam que o aumento do comprimento da biópsia do fígado diminui o risco de erro da amostragem. Exceto na cirrose, para a qual os microfragmentos podem ser suficientes, uma biópsia com 25 mm de comprimento é considerada uma ótima amostra para uma avaliação precisa, apesar de 15 mm serem considerados suficientes na maioria dos estudos [10]. Não só o comprimento, mas também o calibre da agulha da biópsia

é importante, a fim de se obter um fragmento de fígado de tamanho adequado para avaliação histológica, sendo a agulha de calibre 16 considerada como a mais adequada [11] para a biópsia hepática percutânea.

A variação interobservador é outra limitação potencial da biópsia hepática, relacionada com a discordância entre os patologistas na interpretação da biópsia, embora pareça ser menos pronunciada quando a avaliação da biópsia é feita por patologistas especializados no fígado [12]. Para além dos problemas técnicos, a biópsia do fígado é um procedimento caro e invasivo que requer médicos e patologistas suficientemente treinados, a fim de obter resultados adequados e representativos - isto limita novamente o uso da biópsia hepática no rastreio em massa. Por último, mas não menos importante, a biópsia do fígado é um procedimento invasivo, comportando um risco de complicações raras, mas potencialmente fatais [13,14]. Estas limitações conduziram ao desenvolvimento de métodos não invasivos para a avaliação da fibrose do fígado. Embora alguns destes métodos sejam agora vulgarmente utilizados em doentes para uma avaliação de primeira linha, a biópsia permanece dentro do arsenal dos hepatologistas na avaliação da etiologia das doenças complexas ou quando há discordâncias entre os sintomas clínicos e a extensão da fibrose avaliada por abordagens não invasivas.

Considerações metodológicas ao utilizar testes não invasivos

O desempenho de um método de diagnóstico não invasivo é avaliado pelo cálculo da área sob a curva ROC (AUROC), tendo a biópsia do fígado como padrão de referência. No entanto, a análise da biópsia é um padrão de referência imperfeito: tendo em conta uma série de precisões da biópsia, mesmo no melhor cenário possível, uma AUROC > 0,90 não pode ser alcançada para um marcador perfeito da doença hepática [15]. A AUROC pode variar de acordo com a prevalência de cada grau de fibrose, descrita como viés de espectro [16]. O viés de espectro tem implicações importantes para o estudo dos métodos não invasivos, particularmente na comparação de métodos em diferentes populações de estudo. Se os graus extremos de fibrose (F0 e F4) estão sobre-representados numa população, a sensibilidade e especificidade de um método de diagnóstico será maior do que numa população de doentes que tem predominantemente graus médios de fibrose (F1 e F2). Têm sido propostas várias maneiras de prevenir o “viés de espectro”, incluindo o ajuste da AUROC usando o método DANA (padronização de acordo com a prevalência de graus de fibrose que definem a fibrose avançada (F2-F4) e não-avançada (F0-F1)) [17,18] ou a medida Obuchowski (projetada para padrões-ouro ordinais) [19]. O que realmente importa na orientação clínica é o número de doentes correta-

Recebido a 9 de abril de 2015; aceite a 9 de abril de 2015

Presidentes: Laurent Castera e Henry Lik Yuen Chan (EASL), Marco Arrese (ALEH). **Membros do Painel para as Recomendações de Orientação Clínica:** Nezam Afzhal, Pierre Bedossa, Mireen Friedrich-Rust, Kwang-Hyub Han, Massimo Pinzani.

* Correspondência: Sede da EASL, 7 rue Daubin, CH 1203 Genebra, Suíça.
Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.
E-endereço eletrónico: easloffice@easloffice.eu.



Disclaimer:

The Portuguese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

mente classificados por métodos não invasivos para um parâmetro definido de acordo com o padrão de referência (ou seja, verdadeiro positivo e verdadeiro negativo).

Declarações gerais

- Mesmo que a biopsia do fígado tenha sido utilizada como método de referência para a conceção, avaliação e validação de testes não invasivos, é um padrão-ouro imperfeito. A fim de otimizar o valor da biopsia do fígado para avaliação da fibrose, é importante seguir as seguintes recomendações: (i) comprimento da amostra >15 mm por uma agulha de 16G; (ii) a utilização de sistemas de pontuação apropriados de acordo com a etiologia da doença do fígado; e (iii) leitura por um patologista experiente (e, se possível, especializado).
- Os testes não invasivos reduzem, mas não suprimem a necessidade da biopsia do fígado; eles devem ser usados como um sistema integrado com a biopsia do fígado de acordo com o contexto.

Metodologia

Estas Recomendações de Orientação Clínica foram desenvolvidas por um painel de especialistas escolhidos pelos Conselhos Diretivos da EASL e da ALEH. As recomendações foram analisadas por peritos especialistas externos e aprovadas pelos Conselhos Diretivos da EASL e da ALEH. As Recomendações de Orientação Clínica foram estabelecidas utilizando os dados recolhidos a partir de pesquisas de base de dados PubMed e Cochrane. As Recomendações de Orientação Clínica têm sido baseadas, na medida do possível, na evidência de publicações existentes e, se a evidência não estava disponível, nas experiências pessoais e opiniões fornecidas pelos especialistas. Quando possível, o nível de evidência e recomendação são citados. As evidências e recomendações nestas orientações foram classificadas de acordo com a classificação da Avaliação de Recomendações, Desenvolvimento e sistema de Avaliação (GRADE). A força das recomendações reflete assim a qualidade da evidência subjacente. Os princípios do sistema GRADE estão descritos [20]. A qualidade da evidência nas Recomendações de Orientação Clínica foi classificada num dos três níveis: alta (A), moderada (B) ou baixa (C). O sistema GRADE oferece dois tipos de recomendação: forte (1) ou fraco (2) (Tabela 1). As Recomendações de Orientação Clínica consideram, assim, a qualidade da evidência: quanto maior a qualidade das evidências, mais provável se justifica uma forte recomendação; quanto maior a variabilidade nos valores e preferências, ou maior a incerteza, maior a probabilidade de uma recomendação mais fraca.

O Painel de Recomendações de Orientação Clínica de testes não

invasivos considerou as seguintes questões:

- Quais são os testes não invasivos disponíveis atualmente?
- Quais são os parâmetros para estadiamento da fibrose do fígado?
- Como é que os biomarcadores séricos se comportam no estadiamento da fibrose do fígado?
- Os biomarcadores patenteados e os não-patenteados comportam-se de forma diferente?
- Como é que a elastografia transitória (TE) se comporta no estadiamento da fibrose do fígado?
- Como é que os novos métodos de elastografia se comportam em relação à TE no estadiamento da fibrose do fígado?
- Como é que a TE se comporta em comparação com os biomarcadores séricos no estadiamento da fibrose do fígado?
- Qual é o valor acrescentado da combinação de TE e biomarcadores séricos?
- Quais são as indicações para testes não invasivos no estadiamento da doença hepática na hepatite vírica?
- Quais são as indicações dos testes não invasivos no estadiamento da doença hepática na doença hepática não-alcoólica?
- Quais são as indicações dos testes não invasivos no estadiamento da doença hepática noutras doenças crónicas do fígado?
- Como devem os testes não invasivos ser usados ao escolher o tratamento na hepatite vírica?
- Existe alguma utilidade dos testes não invasivos na monitorização da resposta ao tratamento na hepatite vírica?
- Existe alguma utilidade dos testes não invasivos na monitorização da progressão da doença em doenças crónicas do fígado?
- Qual é o valor prognóstico dos testes não invasivos na doença hepática crónica?

Recomendações de orientação

Métodos não invasivos atualmente disponíveis

Os métodos não invasivos contam com duas abordagens diferentes: uma abordagem “biológica” com base na quantificação de biomarcadores em amostras de soro ou uma abordagem “física” baseada na medição da rigidez hepática (LS). Embora essas abordagens sejam complementares, elas baseiam-se em fundamentos distintos. Os biomarcadores séricos indicam vários parâmetros clínicos e séricos, não estritamente específicos do fígado, que têm sido associados ao grau da fibrose, tal como avaliado pela biopsia do fígado, enquanto o LS corresponde a uma propriedade física intrínseca genuína do parênquima do fígado.

Tabela 1. Classificação de evidências utilizada para as Recomendações de orientação EASL-ALEH (adaptadas a partir do sistema GRADE).

Qualidade da evidência	Notas	Classificação
Alta	É muito improvável que a pesquisa adicional mude a nossa confiança na estimativa do efeito	A
Moderada	É provável que pesquisa adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é suscetível de alterar a estimativa	B
Baixa	É muito provável que a pesquisa adicional tenha um impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é suscetível de alterar a estimativa. Qualquer mudança de estimativa é incerta	C
Recomendação	Notas	Classificação
Forte	Os fatores que influenciam a força da recomendação incluíram a qualidade da evidência, presumíveis resultados importantes no doente e custo	1
Fraca	Variabilidade nas preferências e valores, ou mais incerteza. Recomendação é feita com menor certeza; maior consumo de recursos ou custos	2

Tabela 2. Biomarcadores séricos atualmente disponíveis para a avaliação não invasiva da fibrose hepática na doença hepática crônica.

VHC
FibroTest® (Biopredictive, Paris, França) fórmula patenteada que combina α -2-macroglobulina, γ GT, Apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total, idade e sexo Índice Forns = $7,811 - 3,131 \times \ln(\text{contagem de plaquetas}) + 0,781 \times \ln(\text{GGT}) + 3,467 \times \ln(\text{idade}) - 0,014 \times (\text{colesterol})$
AST (aspartato transaminase) à relação de plaquetas (APRI) = $\text{AST} / \text{LSN} / \text{plaquetas} (10^9/\text{L}) \times 100$
FibroSpectII® (Prometheus Laboratory Inc, San Diego, EUA) fórmula patenteada combinando α -2-macroglobulina, o hialuronato e o TIMP-1
Enhanced Liver Fibrosis score® (ELF) (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha) fórmula patenteada combinando idade, hialuronato, MMP-3 e TIMP-1 Índice de Probabilidade de Fibrose (FPI) = $10,929 + (1,827 \times \ln[\text{AST}]) + (0,081 \times \text{idade}) + (0,768 \times \text{Consumo de álcool no passado}) + (0,385 \times \text{HOMA-IR}) - (0,447 \times \text{colesterol})$
Hepascore® (PathWest, University of Western Australia, Austrália) fórmula patenteada que combina bilirrubina, γ GT, hialuronato, α -2-macroglobulina, idade e sexo
Fibrometer® (Echosens, Paris, França) fórmula patenteada que combina plaquetas, índice de protrombina, AST, α -2-macroglobulina, hialuronato, ureia e idade Índice Lok = $-5,56 - 0,0089 \times \text{plaquetas} (10^3/\text{mm}^3) + 1,26 \times \text{relação de AST (aspartato transaminase)/ALT} = 5,27 \times \text{INR}$
Índice de cirrose da Universidade de Gotemburgo (GUCI) = $\text{AST (aspartato transaminase)} \times \text{protrombina} - \text{INR} \times 100 / \text{plaquetas}$
Modelo VIRAHEP-C = $-5,17 + 0,20 \times \text{corrida} + 0,07 \times \text{idade (ano)} + 1,19 \ln(\text{AST [UI/L]}) - 1,76 \ln(\text{contagem de plaquetas [10}^3/\text{ML]}) + 1,38 \ln(\text{fosfatase alcalina [UI/L]})$
Fibroindex = $1,738 - 0,064 \times (\text{plaquetas [104/mm}^3]) + 0,005 \times (\text{AST (aspartato transaminase)[UI/L]}) + 0,463 \times (\text{gamaglobulina [g/dl]})$
Modelo de HALT-C = $-3,66 - 0,00995 \times \text{plaquetas} (10^3/\text{ml}) + 0,008 \times \text{soro TIMP-1} + 1,42 \times \log(\text{hialuronato})$
VHB
Pontuação Hui = $3,148 + 0,167 \times \text{IMC} + 0,088 \times \text{bilirrubina} - 0,151 \times \text{albumina} - 0,019 \times \text{plaquetas}$
Pontuação Zeng = $-13,995 + 3,220 \log(\alpha\text{-2-macroglobulina}) + 3,096 \log(\text{idade}) + 2,254 \log(\text{GGT}) + 2,437 \log(\text{hialuronato})$
VIH-VHC
FIB-4 = $\text{idade (anos)} \times \text{AST (aspartato transaminase) [U/L]} / (\text{plaquetas [10}^9/\text{L}] \times \text{ALT [U/L]})^{1/2}$
Índice SHASTA = $-3,84 + 1,70 (1 \text{ se HA } 41\text{-}85 \text{ ng/ml, } 0, \text{ caso contrário}) + 3,28 (1 \text{ se HA } > 85 \text{ ng/ml, } 0, \text{ caso contrário}) + 1,58 (\text{albumina } < 3,5 \text{ g/dl, } 0 \text{ de outro modo}) + 1,78 (1 \text{ se AST (aspartato transaminase)} > 60 \text{ UI/L, } 0, \text{ caso contrário})$
NAFLD
Pontuação fibrose NAFLD (NFS) = $(-1,675 + 0,037 \times \text{idade (ano)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{IFG/diabetes (sim = 1, não = 0)} + 0,99 \times \text{relação AST (aspartato transaminase) / ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas (x10}^9/\text{L)} - 0,66 \times \text{albumina [g/dl]})$
Pontuação BARD (IMC $\geq 28 = 1$; relação AST (aspartato transaminase)/ALT $\geq 0,8 = 2$; diabetes = 1; pontuação ≥ 2 , razão de probabilidade para fibrose avançada = 17)

*Classificado como 0-2.

Biomarcadores séricos da fibrose do fígado

Muitos biomarcadores séricos têm sido propostos para o estabelecimento da fibrose do fígado, principalmente em doentes com hepatite C crônica. Os resultados estão resumidos na Tabela 2. O FibroTest® (Fórmula patenteada; Biopredictive, Paris, França, licenciado sob o nome de Fibrosure® nos EUA (LabCorp, Burlington, NC, EUA)) foi o primeiro algoritmo a combinar vários parâmetros [21]. Várias outras pontuações ou algoritmos têm sido propostos no vírus de hepatite C (VHC) [22-35], bem como no vírus de hepatite B (VHB) [36,37], na coinfeção VHC do vírus da imunodeficiência humana (VIH) [38,39], e NAFLD [40,41]. Quatro são protegidos por patentes e estão disponíveis comercialmente: Fibrometer® (Echosens, Paris, França), FibroSpectII® (Prometheus Laboratory Inc. San Diego, CA, EUA), ELF® (Enhanced Liver Fibrosis Test, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha) e o HepaScore® (PathWest, University of Western Australia, Austrália). Os métodos não-patenteados utilizam modelos publicados, com base em valores laboratoriais de rotina disponíveis.

As vantagens práticas da análise de biomarcadores séricos para medir a fibrose incluem a sua elevada aplicabilidade (> 95%) [42], a sua boa reprodutibilidade entre laboratórios [43,44], e a sua ampla disponibilidade potencial (não patenteado) (Tabela 3). No entanto, nenhum deles é específico do fígado e os seus resultados podem ser influenciados por alterações na clearance e excreção de cada um dos parâmetros individuais.

Por exemplo, o aumento dos níveis de hialuronato ocorre no estado pós-prandial [45] ou em doentes idosos com doenças crônicas inflamatórias como a artrite reumatoide [46]. Além disso, a reprodutibilidade da medição de alguns parâmetros in-

cluídos nos marcadores séricos «indiretos», tais como os níveis de aspartato aminotransferase (AST) ou as plaquetas, é questionável [47]. Além disso, a interpretação de cada teste exige uma análise crítica, a fim de evitar resultados falsos positivos ou falsos negativos. Por exemplo, quando se utiliza o FibroTest®, a existência de hemólise ou síndrome de Gilbert, que pode conduzir a resultados positivos falsos (por uma diminuição em haptoglobina ou um aumento da bilirrubina, respetivamente) deve ser tida em conta [48]. Da mesma forma, a hepatite aguda pode produzir falsos resultados positivos no índice de relação aspartato-para-plaquetas (APRI), índice Forns, ou testes FIB-4 ou Fibrometer®, uma vez que todos incluem níveis séricos de aminotransferases nas suas fórmulas.

Medição da rigidez hepática

Elastografia transitória

A fibrose do fígado pode ser estudada usando o ultrassom unidimensional TE (FibroScan (R), Echosens, Paris, França) [49], que mede a velocidade de uma onda de deformação elástica de baixa frequência (50 Hz) que se propaga através do fígado. Esta velocidade está diretamente relacionada com a rigidez do tecido, chamada módulo de elasticidade (expressa como $e = 3 \rho v^2$, em que v é a velocidade de deformação e ρ é a densidade do tecido, assumida como sendo constante). Quanto mais rígido o tecido, mais rapidamente a onda de deformação se propaga.

A TE é realizada com o doente deitado de costas e seu braço direito elevado a facilitar o acesso ao lobo direito do fígado. A ponta da sonda entra em contacto com a pele intercostal, com gel para contacto, do 9º ao 11º espaço intercostal, ao mesmo nível em que seria realizada uma biópsia do fígado. O operador, assis-

Tabela 3. Vantagens e desvantagens respetivas dos métodos não invasivos disponíveis atualmente em doentes com doença hepática crónica.

Biomarcadores séricos	Medição da rigidez hepática			
	Elastografia transitória	ARFI (pSWE)	2D-SWE	Elastografia MR
Vantagens				
<ul style="list-style-type: none"> Boa reprodutibilidade e alta aplicabilidade (95%) Sem nenhum custo e ampla disponibilidade (não patenteados) Bem validada Pode ser realizada em ambulatório 	<ul style="list-style-type: none"> Técnica amplamente utilizada e validada: padrão a ser batido Simplex (realizada à beira do leito; rápido, fácil de aprender) Gama de valores elevada (2-75 kPa) Crítérios de qualidade bem definidos Boa reprodutibilidade Desempenho elevado para a cirrose (AUROC > 0,9) Valor prognóstico na cirrose 	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser implementada numa máquina de US convencional ROI* menor do que TE, mas localização escolhida pelo operador Aplicabilidade maior do que TE (ascite e obesidade) Desempenho equivalente ao da TE para fibrose e cirrose significativas 	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser implementada numa máquina de US convencional ROI* pode ser ajustado à dimensão e localização e escolhido pelo operador Mede a rigidez hepática em tempo real Gama de valores elevada (2-150 kPa) Boa aplicabilidade Desempenho elevado para a cirrose 	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser implementada num aparelho normal de imagiologia de ressonância magnética Exame de todo o fígado Aplicabilidade maior do que TE (ascite e obesidade) Desempenho elevado para a cirrose
Desvantagens				
<ul style="list-style-type: none"> Não específico do fígado Incapaz de discriminar entre os graus intermédios da fibrose Desempenho não tão bom como a TE para a cirrose Custo e disponibilidade limitada (patenteado) Limitações (hemólise, síndrome de Gilbert, inflamação...) 	<ul style="list-style-type: none"> Requer um dispositivo especial ROI* não pode ser escolhido Incapaz de discriminar entre os graus intermédios da fibrose Aplicabilidade (80%) inferior ao biomarcador sérico: (obesidade, ascite, experiência do operador) Falso positivo em caso de hepatite aguda, colestase extra-hepática, congestão hepática, ingestão de alimentos e consumo excessivo de álcool 	<ul style="list-style-type: none"> Incapaz de discriminar entre os graus intermédios da fibrose Unidades (m/seg) diferentes das de TE (kPa) Intervalo de valores estreito (0,5-4,4 m/seg) Crítérios de qualidade não estão bem definidos Valor prognóstico na cirrose? 	<ul style="list-style-type: none"> Validação adicional garantida Incapaz de discriminar entre os graus intermédios da fibrose Crítérios de qualidade não estão bem definidos Curva de aprendizagem? Influência da inflamação? 	<ul style="list-style-type: none"> Validação adicional garantida especialmente em comparação com TE Não se aplica em caso de sobrecarga de ferro Requer uma instalação de Imagiologia de ressonância magnética Demorada Onerosa

(*) ROI (Região de Interesse).

tido por uma imagem que relaciona tempo-movimento, localiza uma parte do fígado com pelo menos 6 cm de profundidade e sem grandes estruturas vasculares. De seguida, o operador pressiona o botão da sonda para iniciar as medições ("disparos"). A TE mede a elasticidade hepática (LS- liver stiffness) num volume que se aproxima de um cilindro de 1 cm de largura e 4 cm de comprimento, compreendido entre 25 mm e 65 mm abaixo da superfície da pele. O software determina se cada medição é bem-sucedida ou não. Quando um "disparo" não é bem-sucedido, a máquina não mostra um valor. Todo o processo é considerado como tendo falhado quando nenhum valor é obtido após dez "disparos". O resultado final de uma sessão TE pode ser considerado válido se os seguintes critérios forem cumpridos: 1) um número de deformação válidos de, pelo menos, 10; 2) uma taxa de sucesso (rácio de "disparos" válidos para o número total de "disparos") superior a 60%; e 3) um intervalo interquartil (IQR, que reflete a variabilidade de medições) inferior a 30% do valor LS de medições da mediana (M) ($IQR / M \leq 0.30\%$) [50].

Os resultados são expressos em quilopascal (kPa), e variam de 1,5 a 75 kPa com valores normais de cerca de 5 kPa, mais elevados nos homens e em doentes com índice de massa corporal (IMC) baixo ou elevado (distribuição em forma de U) [51-54].

As vantagens da TE incluem um tempo curto do procedimento (<5 min), resultados imediatos e a capacidade de realizar o teste à beira do leito ou em ambulatório (Tabela 3). Finalmente, não é um procedimento difícil de aprender e pode ser realizado por um enfermeiro ou um técnico após formação mínima (cerca de 100 exames) [55]. No entanto, a interpretação clínica dos resultados TE deve estar sempre nas mãos de um médico especialista e deve ser feita com pleno conhecimento dos dados demográfi-

cos do doente, da etiologia da doença e dos parâmetros laboratoriais essenciais.

Embora a análise TE tenha um acordo excelente inter e intra-observador [56,57] (com um coeficiente de correlação intraclasse eficiente (TPI) de 0,98), a sua aplicabilidade não é tão boa como a dos biomarcadores. Na maior série TE relatada até ao momento (n = 13 369 exames), a falha em obter qualquer medição foi relatada em 3,1% dos casos e os resultados não fiáveis (que não cumpram as recomendações do fabricante) em 15,8% [58], principalmente devido à obesidade do doente ou à experiência limitada do operador. Resultados semelhantes foram relatados numa grande série de doentes asiáticos (n = 3205) com taxas de falha e de resultados não fiáveis de 2,7% e 11,6%, respetivamente [59].

Uma questão importante na prática clínica é se os resultados não fiáveis se traduzem em diminuição da precisão. Foi sugerido que entre as recomendações, o $IQR/M < 30\%$ é o parâmetro mais importante para uma boa precisão do diagnóstico [60,61]. Num estudo recente [62], em 1165 doentes com doença hepática crónica (798 com hepatite C crónica), tendo a biopsia do fígado como referência, a fiabilidade TE foi relacionada com duas variáveis em análise multivariada: a medida IQR/M e LS. Com efeito, a presença de um $IQR/M > 30\%$ e mediana LS medida $\geq 7,1$ kPa resultou numa precisão inferior (como determinado pela AUROC) do que a de toda a população do estudo e estes processos foram, portanto, considerados "pouco fiáveis". Por outro lado, a precisão mais elevada foi observada no grupo com uma $IQR/M \leq 10\%$, independentemente da medida LS. Além disso, um estudo recente relatou uma discrepância significativa, em até 20% dos casos, na avaliação de doentes sem cirrose, en-

tre os diferentes dispositivos FibroScan (402 vs. 502) [63]. Estes resultados exigem uma validação adicional antes que qualquer recomendação possa ser feita.

A fim de minimizar o número de doentes com resultados pouco fiáveis devido a obesidade, foi desenvolvida uma nova sonda (XL, transdutor de 2,5 MHz), que permite a medição de LS entre 35 a 75 mm de profundidade [64–68]. Myers *et al.* [66] mostrou que em 276 doentes com doença hepática crónica (hepatite vírica de 42%, 46% NAFLD) e um IMC > 28 kg/m², as falhas de medição foram significativamente menos frequentes com a sonda XL do que com a sonda M (1,1% vs. 16%; $p < 0,00005$). No entanto, foram ainda observados resultados não fiáveis com a sonda XL em 25% dos casos, em vez de 50% com a sonda M ($p < 0,00005$). Também é importante notar que os valores de rigidez obtidos com a sonda XL são mais baixos do que os obtidos com a sonda M (por uma mediana de 1,4 kPa).

Além dos doentes obesos, os resultados TE também podem ser difíceis de obter em doentes com espaço intercostal estreito e são quase impossíveis de obter em doentes com ascite [49]. Como o fígado é um órgão com um envólucro distensível mas não elástico (cápsula de Glisson), anormalidades do tecido que ocupam o espaço adicional, tais como edema, inflamação, colestase extra-hepática, ou congestão, podem interferir com as medições de LS, independentemente da fibrose. Com efeito, o risco de sobrestimar os valores LS tem sido relatado com outros fatores de confusão incluindo picos de alanina aminotransferase (ALT) [69–71], colestase extra-hepática [72], insuficiência cardíaca congestiva [73], consumo excessivo de álcool [74–76], e a ingestão de alimentos [77–80], sugerindo que a TE deve ser realizada em doentes em jejum (durante pelo menos 2 horas) e os resultados interpretados tendo sempre presente este potencial fator de confusão [81]. A influência da esteatose ainda é uma questão de debate, havendo resultados discrepantes: alguns estudos sugerem que a esteatose está associada a um aumento da LS [82–84], enquanto outros não [85,86].

Outras técnicas de imagem com base na elasticidade do fígado

Várias outras técnicas de imagem baseadas na elasticidade do fígado estão a ser desenvolvidas, incluindo técnicas baseadas em ultrassom e elastografia de ressonância magnética (RM) a 3-D [87]. A elastografia por ultrassom pode ser atualmente efetuada por diferentes técnicas, que se baseiam em dois princípios físicos: torção de deslocamento/imagem e imagem de ondas de deformação e quantificação [88].

Este último permite uma melhor estimativa da elasticidade/rigidez do tecido do fígado, e inclui elastografia de onda de deformação de ponto (pSWE), também conhecida como imagem de impulso da força de radiação acústica (ARFI) (Virtual touch tissue quantification™, Siemens; elastography point quantification, ElastPQ™, Philips) e elastografia de onda de cisalhamento 2-D (2D-SWE) (Aixplorer™ Supersonic Imagine, França). A pSWE / ARFI envolve excitação mecânica do tecido usando impulsos

acústicos de curta duração (~ 262 lsec) que propagam ondas de deformação e geram deslocamentos localizados no tecido [89]. A velocidade de onda de deformação (expressa em m/s) é medida numa região menor do que em TE (10 mm de comprimento e 6 mm de largura), mas o local exato em que são obtidas medições pode ser selecionado pelo operador na visualização no modo-B. Uma grande vantagem do pSWE/ARFI é que ele pode ser facilmente implementado em máquinas de ultrassom comerciais modificadas (Aacuson 2000/3000 Virtual Touch™ Tissue Quantification, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha; ElastPQ, iU22xMATRIX, Philips, Amsterdão, Países Baixos). A sua taxa de falha é significativamente menor do que a de TE (2,9% vs. 6,4%, $p < 0,001$), especialmente em doentes com ascite ou obesidade [90]. Também a sua reprodutibilidade é boa, com ICC variando entre 0,84 e 0,87 [91–93]. No entanto, como a TE, os resultados pSWE/ARFI são influenciados pela ingestão de alimentos [94], bem como pela atividade necro-inflamatória e os níveis séricos de aminotransferases [95], os quais levam a uma sobrestimação da fibrose do fígado e têm de ser tidos em conta na interpretação dos resultados. Os valores LS obtidos com pSWE/ARFI, em contraste com os valores TE, tem um intervalo estreito (0,5–4,4 m/seg). Isso limita as definições de valores do ponto de corte para discriminar certos graus de fibrose e, assim, tomar decisões de abordagem. Finalmente, ainda não foram definidos os critérios de qualidade para a interpretação correta dos resultados pSWE.

2D-SWE baseia-se na combinação de uma força de radiação induzida nos tecidos por feixes de ultrassons focalizados e uma sequência de imagens de ultrassons de taxa muito elevada capaz de capturar em tempo real a propagação transiente resultante das ondas de deformação [96]. O tamanho da região de interesse pode ser escolhido pelo operador. O 2D-SWE tem também a vantagem de ser implementado numa máquina comercial de ultrassons (Aixplorer®, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, França) com os resultados expressos em m/seg ou em kPa, num grande intervalo de valores (2–150 kPa). A sua taxa de falha é significativamente menor do que a de TE [97–99], particularmente em doentes com ascite [98,99], mas não em doentes obesos, quando a sonda XL é utilizada para TE (10,4% vs. 2,6%, respetivamente) [100]. Semelhante a pSWE/ARFI, ainda não foram definidos os critérios de qualidade para 2D-SWE.

A elastografia MR usa um método de contraste de fase modificado para a imagem das características de propagação da onda de corte no fígado [101]. A elasticidade é quantificada pela elastografia MR (expressa em kPa) usando uma fórmula que determina o módulo de deformação, o que é equivalente a um terço do módulo de Young usado na TE [102]. As vantagens teóricas da elastografia MR incluem a sua capacidade de analisar quase todo o fígado e a sua boa aplicabilidade em doentes com obesidade ou ascite. No entanto, a elastografia MR permanece atualmente demasiado dispendiosa e demorada para ser utilizada na prática de rotina e não pode ser executada em fígados de doentes com sobrecarga de ferro, por causa de limitações de sinal-ruído.

Recomendações

- Os testes não invasivos devem sempre ser interpretados por especialistas em doenças do fígado, de acordo com o contexto clínico, considerando-se os resultados de outros testes (bioquímicos, radiológicos e endoscópicos) e tendo em conta os critérios de qualidade recomendados para cada teste e suas possíveis contradições (A1)
- Os biomarcadores séricos podem ser utilizados na prática clínica devido à sua elevada aplicabilidade (> 95%) e boa reprodutibilidade interlaboratorial. No entanto, eles devem ser preferencialmente obtidos em doentes em jejum (particularmente os que incluem ácido hialurônico) e seguindo as recomendações do fabricante para os testes patenteados (A1)
- A TE é um procedimento fácil de aprender e rápido, simples, seguro que está amplamente disponível. A sua principal limitação é a impossibilidade de obtenção de resultados em caso de ascite ou obesidade mórbida e a sua aplicabilidade limitada em caso de obesidade e experiência limitada do operador (A1)
- A TE deve ser realizada por um operador experiente (> 100 exames) seguindo um protocolo padronizado com o doente em jejum de pelo menos 2 horas, em decúbito dorsal, o braço direito em abdução completa, na linha axilar média com a ponta da sonda colocada no 9º a 11º espaço intercostal com um mínimo de 10 tiros (A1)
- A interpretação correta dos resultados TE na prática clínica deve considerar os seguintes parâmetros:
 - IQR/valor médio (<30%),
 - Níveis séricos de aminotransferases (<5 x LSN),
 - IMC (uso de sonda XL acima de 30 kg/m² ou se distância cápsula-pele for > 25 mm),
 - Ausência de colestase extra-hepática,
 - Ausência de insuficiência cardíaca direita, ou outras causas de fígado congestivo
 - Ausência de ingestão contínua excessiva de álcool (A1)
- Embora as técnicas alternativas, como a pSWE / ARFI ou 2D-SWE pareçam superar as limitações de TE, os seus critérios de qualidade para a interpretação correta ainda não estão bem definidos (A1)
- Atualmente, a interpretação correta dos resultados pSWE / ARFI na prática clínica deve ter sistematicamente em conta o parâmetro potencial de confusão:
 - Jejum de pelo menos 2 horas, níveis de transaminases (<5 x LSN), ausência de colestase extra-hepática e ausência ou insuficiência cardíaca direita (B1)
- A elastografia MR é atualmente muito cara e demorada para a utilização da prática clínica de rotina e parece mais adequada para fins de investigação (A1)

Objetivos para estadiamento da fibrose do fígado

Em doentes com hepatite vírica e coinfeção VIH-VHC, os objetivos clinicamente relevantes são: (1) Detecção de fibrose significativa (METAVIR, F ou ≥ 2 Ishak, ≥ 3), o que indica que os doentes devem receber um tratamento antivírico. No entanto, com a disponibilidade de novos agentes antivíricos, capazes de obter taxas de resposta virológica sustentada (RVS) superiores a 90%, com efeitos secundários limitados, é provável que a fibrose significativa já não represente um parâmetro de tomada de decisão importante nos doentes infetados com VIH-VHC. (2) A detecção de cirrose (METAVIR, F4 ou Ishak, 5-6) indica que os doentes não devem ser apenas potencialmente tratados durante mais tempo/diferentes regimes para o VHC, mas também monitorizados devido a complicações relacionadas com a hipertensão portal (HTP) e regularmente vigiadas quanto ao carcinoma hepatocelular (CHC). Em NAFLD, que representa outra grande etiologia da doença hepática crónica, a presença de fibrose sig-

nificativa não representa um objetivo relevante na ausência de regimes de tratamento padronizados. No entanto, a deteção de fibrose-cirrose septal (avançada) parece clinicamente mais relevante em doentes NAFLD. Na doença hepática associada ao álcool (ALD), doenças hepáticas colestáticas, e outras etiologias, a cirrose representa o objetivo clínico mais relevante.

Recomendações

- Em doentes com hepatite viral (incluindo coinfeção HIV/HCV), há dois objetivos clinicamente relevantes: a deteção de fibrose significativa e a deteção de cirrose. No entanto, com a disponibilidade de novos agentes antivirais altamente eficazes, a fibrose significativa pode já não representar um objetivo relevante nos doentes infetados por VHC enquanto a deteção da cirrose ainda é importante para orientar o tratamento com novos agentes antivirais (A1)
- Em doentes com NAFLD, a deteção de cirrose representa o objetivo mais importante. A importância clínica na deteção de estádios mais leves da fibrose do fígado no NAFLD ainda não foi definida (A1)
- Em doentes com outras etiologias de doenças crónicas do fígado, a deteção da cirrose representa o objetivo clínico mais relevante (A1)
- A deteção de cirrose indica que os doentes devem ser monitorizados para complicações relacionadas com o PH e regularmente despistados para CHC (A1)

Desempenho de biomarcadores para estadiamento da fibrose do fígado

Os desempenhos do diagnóstico dos biomarcadores séricos de fibrose estão resumidos na Tabela 4. No geral, os biomarcadores são menos precisos na deteção de fases intermédias de fibrose do que de cirrose. Os mais amplamente utilizados e validados são o APRI (um índice grátis não patenteado) e o FibroTest® (Um ensaio patenteado que não está amplamente disponível), principalmente na hepatite viral C. Uma análise sistemática recente incluindo 172 estudos conduzidos na hepatite C [103] reportou AUROCs médias de 0,79 e 0,86 para o FibroTest® e de 0,77 e 0,84 para o APRI, para fibrose significativa e cirrose, respetivamente. Uma meta-análise pelo promotor [104], que analisou dados de 6378 indivíduos (dados individuais de 3282 indivíduos) que receberam o FibroTest® e biópsias (3501 com infeção com VHC e 1457 com VHB) descobriu que a AUROC padronizada média para o diagnóstico de fibrose significativa foi de 0,84, sem diferenças significativas entre doentes com VHC (0,85) e VHB (0,80). Outra meta-análise [105] analisou os resultados de 6.259 doentes VHC de 33 estudos; os valores AUROC médios de APRI no diagnóstico de fibrose significativa e cirrose foram 0,77 e 0,83, respetivamente. Outra meta-análise de APRI em 1.798 doentes com VHB encontrou valores AUROC médios de 0,79 e 0,75 para fibrose significativa e cirrose, respetivamente [106]. No maior estudo comparativo até ao momento (n = 510 doentes monoinfetados com hepatite B ou C correspondiam ao grau de fibrose), os desempenhos de diagnóstico das análises de sangue (FibroTest®, Fibrometer®, E HepaScore®) foram semelhantes entre hepatite B e C com a AUROC a variar entre 0,75 e 0,84 para fibrose significativa, 0,82-0,85 para fibrose extensa e 0,84 a 0,87 para cirrose, respetivamente [107].

Em doentes coinfectados com VIH e VHC, a realização de exa-

Tabela 4. Desempenho do diagnóstico de biomarcadores séricos de fibrose para fibrose significativa (F P2) e cirrose (F4) em doentes com doença hepática crônica.

Biomarcadores	Etiologias	Ano	Doentes (n)	F \geq 2 (%)	F4 (%)	Pontos de corte	AUROC	S (%)	E (%)	CC (%)
FibroTest® [21]	VHC	2001	339	80		>0,48	0,87	75	85	46
Índice Forns [22]	VHC	2002	476	26		<4,2 >6,9	0,81	30-94	51-95	45
APRI [23]	VHC	2003	270	50	17	$\leq 0,5 > 1,5$ $< 1,0 \geq 2,0$	0,80 0,89	41-91 57-89	47-95 75-93	44 72
FibroSpectII® [24]	VHC	2004	696	52		>0,36	0,83	77	73	75
MP3 [25]	VHC	2004	194	45		<0,3 >0,4	0,82	35-65	85-96	n.a.
FPI [26]	VHC	2005	302	48		$\leq 0,2 \geq 0,8$	0,77	42-85	48-98	40-49
Hepascore® [27]	VHC	2005	211	57	16	$\geq 0,5$ $> 0,84$	0,82 0,89	63 71	89 89	92 n.a.
Índice Lok [28]	VHC	2005	1141		38	<0,2 \geq 0,5	0,81	40-98	53-99	52
GUCI [29]	VHC	2005	179		12	>0,1	0,85	80	70	n.a.
Virahep-C [30]	VHC	2006	398	37		$\leq 0,22 > 0,55$	0,83	51-90	54-90	52
Fibroindex [31]	VHC	2007	360	50		$\leq 1,25 \geq 2,25$	0,83	30-40	97-97	35
FIB-4 [32]	VHC	2007	830		17*	<1,45 >3,25	0,85	38-74	81-98	68
Modelo HALT-C [33]	VHC	2008	512		38	<0,2 \geq 0,5	0,81	47-88	45-92	48
Pontuação Hui [36]	VHB	2005	235	25		$\leq 0,15 > 0,5$	0,79	37-88	50-88	49
Pontuação Zeng [37]	VHB	2005	372	58		<3,0 >8,7	0,77	40-98	28-90	35
SHASTA [38]	VIH-VHC	2005	95	27		<0,3 >0,8	0,87	15-88	72-100	42
FIB-4 [39]	VIH-VHC	2006	832		22*	<1,45 >3,25	0,76	70	97	62
ELF® [34]	Misto	2004 2005	1021/496**	40	12	0,102 n.a.	0,78 0,89	87 n.a.	51 n.a.	n.a. n.a.
Fibrometer® [35]	Misto	2007	598/503**	56		n.a.	0,89	80	84	82
NFS [40]	NAFLD	2008	733		27*	<-1,455 >0,676	0,82	43-77	97-97	68
Pontuação BARD [41]	NAFLD		669		30*	≥ 2	0,81	n.d.	n.d.	n.d.

VHC, hepatite C crônica; VHB, hepatite B crônica; NAFLD, doença hepática não-alcoólica; AUROC, área sob a curva ROC; S, sensibilidade; E, especificidade; CC, classificado corretamente: verdadeiro positivo e negativo; n.d., não está disponível.

* F3F4.

* Doentes VHC.

mes não patenteados (por exemplo, APRI, FIB-4, e o índice Forns) para prever a fibrose parece menos precisa do que em doentes VHC monoinfectados: eles apresentam precisão para o diagnóstico de cirrose, mas são relativamente imprecisos para o diagnóstico de fibrose significativa [108–110]. Quanto aos testes patenteados, como o FibroTest®, Fibrometer®, e HepaScore®, eles superam os testes não patenteados em coinfeção VIH-VHC, particularmente na fibrose significativa [111,112]. Mais importante, devemos estar cientes de resultados falsos positivos e com o APRI FIB-4 (relacionados com trombocitopenia induzida por VIH), bem como com o FibroTest® e o HepaScore® (relacionados com hiperbilirrubinemia induzida pelo uso do tratamento antirretroviral, como atazanavir) ou o FibroTest® e o Índice Forns (relacionados com o aumento na C-glutamyl transferase induzida por nevirapina) [111].

Em doentes com esteatose hepática, a pontuação de fibrose NAFLD [40] é atualmente o biomarcador mais estudado [85,113–118] e validado [119]. A pontuação da fibrose NAFLD parece ter um melhor desempenho em caucasianos do que em asiáticos, provavelmente relacionada com a diferença étnica na distribuição de gordura e a sua influência no IMC [102].

Recomendações

- Os biomarcadores séricos de fibrose estão bem validados em doentes com hepatite viral crônica (com mais evidência para VHC do que para VHB e coinfeção VIH/VHC). Eles estão menos bem validados na NAFLD e não validados noutras doenças crônicas do fígado (A1)
- O seu desempenho é melhor na deteção de cirrose do que na fibrose significativa (A1)
- É necessária precaução em doentes com coinfeção VIH-VHC por causa do risco de resultados falsos positivos relacionados com trombocitopenia induzida pelo VIH, hiperbilirrubinemia induzida pelo tratamento antirretroviral ou aumento dos níveis de soro de γ -glutamyl transferase (A2)
- A pontuação da fibrose dos testes patenteados e não patenteados FibroTest®, APRI e NAFLD são as mais utilizadas e validadas (A2)

Recomendações de Orientação Clínica

Desempenho comparativo de biomarcadores séricos patenteados e não patenteados para estadiamento da fibrose do fígado

Quando comparados e validados externamente em doentes com hepatite C [120–125], os diferentes testes patenteados apresentaram níveis semelhantes de desempenho no diagnóstico de fibrose significativa. No maior estudo independente (1370 doentes com hepatite vírica; 913 VHC e 284 doentes VHB), que compararam prospetivamente os testes patenteados utilizados (FibroTest®, Fibrometer®, E HepaScore®) com o teste não patentado (APRI), os valores AUROC para fibrose significativa variaram entre 0,72–0,78 sem diferenças significativas entre as pontuações [124]. Em doentes com cirrose, os valores AUROC foram mais elevados em todos os testes, variando entre 0,77 e 0,86, sem grandes diferenças entre os testes.

Embora os testes não patenteados, como o índice Forns, FIB-4 e APRI não fossem tão precisos quanto os testes patenteados [125], não há custos adicionais, são fáceis de calcular, e estão amplamente disponíveis.

Recomendações

- Quando comparado aos doentes com VHC, os diferentes testes patenteados têm níveis semelhantes de desempenho no diagnóstico da fibrose significativa e cirrose (A1)
- Embora os testes não patenteados possam ter menor precisão diagnóstica do que os testes patenteados, eles não estão associados a custos adicionais, são fáceis de calcular, e estão amplamente disponíveis (A2)

Desempenho de TE para estadiamento da fibrose do fígado

Os desempenhos da TE para diagnosticar fibrose significativa e cirrose estão resumidos na Tabela 5 (hepatite vírica) e Tabela 6 (hepatite não-vírica). Os dois estudos iniciais que sugerem o interesse da TE na avaliação da fibrose do fígado foram realizados em doentes com hepatite C crónica [126,127]. Valores LS fortemente correlacionados com os graus da fibrose METAVIR. No entanto, deve salientar-se que, apesar dos valores AUROC ele-

Tabela 5. Desempenho diagnóstico de TE para fibrose significativa (F P2) e cirrose (F4) em doentes com hepatite vírica B e C.

Autores	Etiologias	Ano	Doente (n)	F≥2 (%)	F4 (%)	Pontos de corte (kPa)	AUROC	S (%)	E (%)	CC (%)
Castera <i>et al.</i> [126]	BGC	2005	183	74		7,1 12,5	0,83 0,95	67 87	89 91	73 90
Arena <i>et al.</i> [86]	BGC	2008	150	56	19	7,8 14,8	0,91 0,98	83 94	82 92	83 92
Lupsor <i>et al.</i> [128]	HCV	2008	324	65	21	7,4 11,9	0,86 0,94	76 87	84 91	79 90
Wang <i>et al.</i> [134]	HCV	2009	214	42	19	9,5 12	0,82 0,93	70 79	83 85	n.a. n.a.
Degos <i>et al.</i> [124]	HCV	2010	913	62	14	5,2 12,9	0,75 0,90	90 72	32 89	57 87
Zarski <i>et al.</i> [125]	HCV	2012	382	47	14	5,2 12,9	0,82 0,93	97 77	35 90	64 88
Coco <i>et al.</i> [69]	HBV (HCV)	2007	228	62	50*	8,3 14,0	0,93 0,96	85 78	91 98	87 88
Oliveri <i>et al.</i> [130]	HBV	2008	188	26	20*	7,5 11,8	0,97 0,97	94 86	88 96	90 94
Marcellin <i>et al.</i> [131]	HBV	2009	173	50	8	7,2 11,0	0,81 0,93	70 93	83 87	76 94
Chan <i>et al.</i> [132]	HBV	2009	161		25	12–13,4 ^a	0,93	98	75	85
Kim <i>et al.</i> [133]	HBV	2009	91		43	9,7	0,80	82	59	62
Wang <i>et al.</i> [134]	HBV	2009	88	42	19	8,0 10,0	0,86 0,89	80 85	77 88	n.a. n.a.
Degos <i>et al.</i> [124]	HBV	2010	284	42	10	5,2 12,9	0,78 0,85	89 52	38 93	59 89
Sporea <i>et al.</i> [135]	HBV	2010	140	76	5	7,0 13,6	0,65 0,97	59 86	70 99	n.a. n.a.
Cardoso <i>et al.</i> [136]	HBV	2012	202	42	8	7,2 11,0	0,87 0,93	74 75	88 90	82 89
Goyal <i>et al.</i> [137]	HBV	2013	357	25	6	6,0 11	0,84 0,93	82 81	67 95	n.a. n.a.
Afdhal <i>et al.</i> [129]	HCV/HBV	2015	560**	66,7	14,8	8,4 12,8	0,73 0,90	58 76	75 85	70 80

VHC, hepatite C crónica; VHB, hepatite B crónica; AUROC, área sob a curva ROC; Se, sensibilidade; Sp, especificidade; CC, classificado corretamente; verdadeiro positivo e negativo; n.d., não está disponível.

* Mais de metade dos doentes com cirrose «clínica»; adaptado aos níveis de ALT.

** Coorte de validação: VHC 92%; VHB 8%.

^a Adaptado aos níveis LT.

Tabela 6. Desempenho diagnóstico de TE para F P2 e F4 na doença hepática crônica diferentes da hepatite vírica.

Autores	Etiologias	Ano	Doente (n)	F≥2 (%)	F4 (%)	Pontos de corte (kPa)	AUROC	S (%)	E (%)	CC (%)
Corpechot <i>et al.</i> [163]	CBPCEPCB	2006	95	60		7,3 17,3	0,92 0,96	84 93	87 95	75 95
Corpechot <i>et al.</i> [164]	Cirrose biliar	2012	103	50		8,8 14,5	0,91 0,99	67 0,99	100 99	84 98
Ganne-Carrie <i>et al.</i> [144]	Misto	2006	1007		15	14,6	0,95	79	95	92
Foucher <i>et al.</i> [162]	Misto	2007	354		13	17,6	0,96	77	97	n.d.
Fraquelli <i>et al.</i> [56]	Misto	2007	200	50		7,9 11,9	0,86 0,90	72 91	84 89	n.d. n.d.
Nguyen-Khac <i>et al.</i> [165]	ALD	2008	103	75		7,8 32	0,91 0,92	80 86	91 84	n.d. n.d.
Nahon <i>et al.</i> [151]	ALD	2008	147		54	22,7	0,87	84	83	n.d.
Yoneda <i>et al.</i> [156]	NAFLD	2008	97	50		6,6 9	0,86 0,99	88 100	74 97	n.d. n.d.
Nobili <i>et al.</i> [157]	NAFLD	2008	50	24		7,4	0,99	100	92	n.d.
Lupsor <i>et al.</i> [158]	NAFLD	2010	72	25		6,8	0,79	67	84	75
Wong <i>et al.</i> [85]	NAFLD	2010	246	41		7,0 10,3	0,84 0,95	79 92	76 88	n.d. n.d.
Gaia <i>et al.</i> [82]	NAFLD	2011	72	46		7,0 12,5	0,80 0,94	76 78	80 96	78 80
Petta <i>et al.</i> [159]	NAFLD	2011	169	47		7,25	0,79	69	70	70
Myers <i>et al.</i> [66]	NAFLD	2012	75	n.d.	n.d.	7,8 22,3	0,86 0,88	84 80	79 91	n.d. n.d.
Wong <i>et al.</i> [68]	NAFLD	2012	193	45		7,0 13	0,83 0,89	79 81	64 83	n.d. n.d.

CBP, colangite biliar primária; CEP, colangite esclerosante primária; NAFLD, doença hepática não-alcoólica; ALD, Doença hepática associada ao álcool. AUROC, área sob a curva ROC; S, sensibilidade; E, especificidade; CC, classificado corretamente: verdadeiro positivo e negativo; n.d., não está disponível.

vados, observou-se uma sobreposição substancial dos valores LS entre graus adjacentes da fibrose hepática, particularmente nos graus menores da fibrose. Desde então, muitos outros grupos confirmaram estes resultados [86,124,125,128,129], também em doentes com hepatite B [69,124,129-137], bem como em doentes com coinfeção VIH-VHC [138-143].

A TE é um método fiável no diagnóstico de cirrose em doentes com doença hepática crónica, melhor a excluir do que a incluir (valores preditivo negativo e positivo preditivo 96% e 74% respetivamente) [144]. A TE deteta com maior precisão a cirrose (valores AUROC, 0,80-0,99; classificação correta varia entre 80% a 98%) do que a fibrose significativa (valores AUROC, 0,65-0,97; classificação correta variando de 57% a 90%) (Tabela 5 e Tabela 6). Várias meta-análises [145-149] confirmaram o melhor desempenho de diagnóstico da TE para a cirrose do que para a fibrose, com valores médios de AUROC 0,94 e 0,84, respetivamente [147]. Numa recente meta-análise de 18 estudos, incluindo 2772 doentes VHB [150], os valores médios AUROC para o diagnóstico de cirrose e fibrose significativa foram 0,93 e 0,86, respetivamente. No entanto, ainda falta uma meta-análise de dados de doentes individuais.

Diferentes pontos de corte têm sido propostos para a cirrose de acordo com etiologias variando de 9,7 kPa em VHB [133] a 22,7 kPa em ALD [151].

No entanto, não esquecer que esses valores de ponto de corte foram definidos numa única população que utiliza curvas ROC, a fim de maximizar a sensibilidade e especificidade - e não aplicado a um coorte de validação. A diferença entre pontos de corte pode estar simplesmente relacionada com a diferença na preva-

lência de cirrose nas populações estudadas (variando de 8% a 54%; Tabelas 5 e 6), conhecida como viés de espectro [16,17]. Com base numa meta-análise, alguns autores têm proposto um ponto de corte ideal de 13 kPa para o diagnóstico de cirrose [147]. No entanto, a escolha do ponto de corte também deve considerar a probabilidade de cirrose previamente ao teste na população alvo (variando de menos de 1% na população geral a 10% a 20% em centros de referência terciários). Por exemplo, demonstrou-se que numa população com uma probabilidade pré-teste de 13,8%, num ponto de corte <7 kPa, a probabilidade de cirrose variou de 0% a 3%, enquanto num ponto de corte >17 kPa a probabilidade de cirrose foi de 72% [124].

Quando comparados, os desempenhos de TE têm mostrado ser semelhantes entre os doentes com VHB e VHC [135,136]. Os níveis séricos de aminotransferases devem sempre ser tidos em conta na interpretação dos resultados de TE, especialmente em doentes com hepatite B (que podem ter exacerbações) [152]. Para evitar o risco de resultados falsos positivos, alguns autores têm proposto adaptar os pontos de corte TE com base nos níveis de ALT [132], uma estratégia que pode não se aplicar a doentes com níveis flutuantes de ALT ou exacerbações de hepatite (Tabela 5). Por outro lado, nos doentes com hepatite e antígeno E (AgHBe) negativo com níveis normais de ALT, os métodos não invasivos, particularmente o TE, poderiam ser utilizados como ferramentas auxiliares para medir o ADN de VHB, para seguir portadores inativos ou identificar melhor os doentes que necessitam de biopsia do fígado (aqueles com atividade da doença em curso ou fibrose significativa, apesar dos níveis normais de ALT) [130,153-155].

A TE também tem sido investigada em doentes NAFLD mas num menor número de estudos [66,68,82,85,156-159] (Tabela 6). Como na hepatite vírica, os desempenhos TE são melhores para a cirrose do que para a fibrose significativa com as AUROC variando de 0,94 a 0,99 e de 0,79-0,99, respetivamente. No entanto, o desempenho da TE na NAFLD merece vários comentários: Em primeiro lugar, estes estudos têm sido realizados em populações heterogêneas e especiais, como doentes asiáticos ou crianças com baixo IMC (<28 kg/m²); em segundo lugar, a maioria apresenta amostra de pequeno tamanho (<100 doentes) e muito poucos doentes com cirrose; em terceiro lugar, os sistemas de pontuação histológicos, tais como os propostos por Brunt *et al.* [160] ou Kleiner *et al.* [161] e os objetivos (fibrose significativa ou fibrose avançada) foram heterogêneos na maioria dos estudos que avalia a fibrose pela TE na NAFLD. Estas diferenças nos desenhos de estudo são provavelmente a explicação para as diferenças observadas entre os pontos de corte propostos para um dado objetivo (por exemplo, variando de 10,3-22,3 kPa para a cirrose) (Tabela 6), conhecido como viés de espectro [16,17]. Finalmente, todos estes estudos foram realizados em centros de referência terciária com uma maior proporção de doentes com fibrose avançada do que na população em geral, tornando difícil extrapolar o desempenho da TE na deteção da cirrose em grandes populações. No entanto, a TE poderia interessar para excluir de forma segura a fibrose avançada e cirrose com alto valor preditivo negativo (cerca de 90%) em doentes NAFLD [85].

A TE também foi avaliada numa variedade de doenças crónicas do fígado [56,144,162], assim como na colangite biliar primária (CBP) e na colangite esclerosante primária (CEP) [163,164], e ALD [151,165] (Tabela 6). No entanto, nesta última tem sido sugerido por vários grupos que a presença de hepatite alcoólica pode influenciar os resultados LS [74-76] e, portanto, a TE deve ser idealmente realizada após a retirada do álcool, a fim de melhorar a precisão diagnóstica.

Recomendações

- A TE pode ser considerada o padrão não-invasivo para a medição de LS (A1)
- A TE é bem validada na hepatite viral com desempenho equivalente na hepatite B e C e na coinfeção pelo VIH-VHC (A1)
- A TE é menos bem validada na NAFLD e noutras doenças crónicas do fígado (A1)
- A TE obtém melhores resultados na deteção da cirrose do que na deteção de fibrose significativa (A1)
- A TE é um método fiável para o diagnóstico de cirrose em doentes com doenças crónicas do fígado, e geralmente obtém melhores resultados a excluir a cirrose do que a incluir (com valor preditivo negativo superior a 90%) (A1)

Desempenho de outras técnicas de estadiamento da fibrose do fígado

Elastografia da onda de deformação que usa a quantificação do impulso da força da radiação acústica

Os desempenhos do pSWE/ARFI (Siemens) para o diagnóstico de fibrose significativa e cirrose estão resumidos na Tabela

7. A maioria dos estudos avaliou doentes com doença hepática crónica mista com a hepatite vírica como doença predominante [166-177]. Semelhante à TE, o pSWE/ARFI deteta com maior precisão a cirrose (valores AUROC: 0,81-0,99) do que a fibrose significativa (valores AUROC: 0,77-0,94). O maior estudo a avaliar o pSWE/ARFI para estadiamento da hepatite C crónica foi uma análise retrospectiva agrupada de 914 dados internacionais de doente [178], parte dos quais foram publicados em pequenos estudos de um único centro anteriormente [166.167.170.171.174.179]. A sensibilidade e especificidade relatada do pSWE/ARFI para o diagnóstico de fibrose significativa foi de 0,69 e 0,80 e para o diagnóstico de cirrose hepática de 0,84 e 0,76, respetivamente [178].

Meta-análises confirmaram um melhor desempenho diagnóstico de pSWE/ARFI para a cirrose do que para a fibrose [180,181]. Numa meta-análise conjunta incluindo 518 doentes individuais com doença hepática crónica (83% com hepatite vírica), as AUROCs médias foram 0,87 para o diagnóstico de fibrose significativa, e 0,93 para o diagnóstico de cirrose hepática [180]. Numa meta-análise de 36 estudos (21 publicações de artigos completos e 15 resumos) compreendendo 3951 doentes, as AUROCs médias foram 0,84 (relação de probabilidades de diagnóstico [DOR]: 11,54) para o diagnóstico de fibrose significativa, e 0,91 (DOR: 45,35) para o diagnóstico de cirrose hepática [181]. Os valores do ponto de corte sugeridos nas duas meta-análises foram 1,34-1,35 m/seg para o diagnóstico de fibrose significativa e 1,80-1,87 m/seg para o diagnóstico de cirrose. Apenas alguns estudos avaliaram o pSWE/ARFI na hepatite B crónica [182,183] e relataram resultados comparáveis quanto à hepatite C crónica e à doença hepática crónica mista.

Em alguns estudos, o pSWE/ARFI também foi investigado na NAFLD [184-187]. Tal como na hepatite vírica, os desempenhos do pSWE/ARFI são melhores para a fibrose avançada e cirrose do que para a fibrose significativa com AUROCs que variam entre 0,91-0,98 e 0,66-0,86, respetivamente. Curiosamente, 80% dos doentes com IMC entre 30 e 40 kg/m² e 58% dos doentes com IMC > 40 kg/m² pôde ser avaliada com sucesso usando o pSWE/ARFI [186]. Finalmente, o pSWE/ARFI também foi avaliado numa variedade de doenças crónicas do fígado (ALD, Cirrose biliar primária, CEP, e hepatite autoimune (HAI)). No entanto, uma vez que a maioria dos estudos incluiu doenças hepáticas crónicas mistas com hepatite predominantemente vírica, o valor de pSWE/ARFI para etiologias menos comuns de doença hepática crónica exige uma avaliação mais aprofundada.

Elastografia de onda de cisalhamento 2D (2D-shear-wave)

Apenas alguns estudos [96,97,188,189] avaliaram a elastografia de onda de cisalhamento 2D para o estadiamento de fibrose do fígado, dois dos quais usaram a biopsia do fígado como método de referência [97,189]. Num estudo piloto em 121 doentes com hepatite C crónica (grau de fibrose METAVIR F0/F1 41%, F2 27%, F3 12%, e F4 20%), as AUROCs da elastografia de onda de cisalhamento 2D para o diagnóstico de fibrose significativa e cirrose foram 0,92 e 0,98, respetivamente [189]. Num outro estudo realizado em 226 doentes com hepatite B crónica (grau de fibrose METAVIR F0 17%, F1 23%, F2 25%, F3 20%, e F4 15%), a elastografia da onda de cisalhamento 2D tinha AUROCs de 0,88 e 0,98 para o diagnóstico de fibrose significativa e cirrose, respetivamente [97]. As sensibilidades e especificidades foram de 85% e 92% para o diagnóstico de fibrose significativa usando um ponto de corte de 7,1 kPa, e de 97% e 93% para o diagnóstico

Tabela 7. Desempenho diagnóstico do pSWE usando ARFI para F \geq 2 e F4 na doença hepática crônica.

Autores	Etiologias	Ano	Doentes (n)	F \geq 2 (%)	F4 (%)	Pontos de corte (m/s)	AUROC	S (%)	E(%)	CC (%)
Fierbinteanu-Braticevici <i>et al.</i> [166]	VHC	2009	100	87		1,22 1,94	0,91 0,99	100 100	71 98	96 99
Friedrich-Rust <i>et al.</i> [167]	VHC, VHB	2009	106	59		1,37 1,75	0,82 0,91	69 83	92 90	78 91
Lupsor <i>et al.</i> [168]	VHC	2009	112	59		1,34 2,11	0,86 0,94	68 80	93 95	78 89
Goertz <i>et al.</i> [169]	VHC, VHB	2010	79	39		1,24 1,73	0,85 0,87	86 100	70 78	76 82
Takahashi <i>et al.</i> [170]	Misto	2010	80	64		1,34 1,81	0,94 0,96	91 94	80 87	87 89
Palmeri <i>et al.</i> [186]	NAFLD	2011	172		30*	4,24**	0,91	90	90	90
Piscaglia <i>et al.</i> [171]	Misto	2011	122	64		1,63 1,87	0,79 0,91	59 81	100 91	74 87
Rizzo <i>et al.</i> [172]	VHC	2011	146	63		1,31 2,11	0,86 0,89	81 83	70 86	77 85
Rifai <i>et al.</i> [173]	Misto	2011	122	n.a.		1,60	0,82	80	92	n.a.
Sporea <i>et al.</i> [174]	Misto	2011	114	61		1,27 1,71	0,89 0,93	89 93	68 87	81 89
Sporea <i>et al.</i> [175]	Misto	2011	223	52		1,41 1,82	0,77 0,92	71 100	78 88	74 88
Toshima <i>et al.</i> [176]	Misto	2011	103	66		1,52 1,79	0,81 0,87	75 86	76 79	75 81
Colombo <i>et al.</i> [177]	Misto	2012	91	35		1,44 1,71	0,81 0,93	84 100	70 77	75 80
Friedrich-Rust <i>et al.</i> [180]	VHB	2013	131	24		1,39	0,73	50	90	80

VHC, hepatite C crônica; VHB, hepatite B crônica; NAFLD, doença hepática não-alcoólica; AUROC, área sob a curva ROC; S, sensibilidade; E, especificidade; CC, classificado corretamente: verdadeiro positivo e negativo; n.d., não está disponível.

* F3-F4.

** Transformados em kPa.

de cirrose com um ponto de corte de 10,1 kPa.

Estão disponíveis outros métodos de elastografia, como a elastografia por deformação tecidual (strain), uma técnica quasi-estática, mas os dados para o estadiamento da fibrose do fígado são insuficientes e parecem sugerir que a elastografia por deformação tecidual tem um desempenho de diagnóstico pior quando comparada à elastografia de onda de cisalhamento 2D [190].

Elastografia transitória vs. outras técnicas

Os estudos que comparam TE e pSWE usando ARFI mostram resultados variados. Enquanto muitos estudos reportaram resultados comparáveis para ambos os métodos [167,174,179,191,192], outros relatam melhores resultados para ARFI [172] e outros melhores resultados para TE [168,174], respectivamente. Numa meta-análise recente [90], incluindo 13 estudos (n = 1163 doentes) comparando pSWE usando ARFI com TE (11 artigos completos e dois resumos), não foram encontradas diferenças significativas no DOR entre ARFI e TE. As sensibilidades e especificidades resumidas para o diagnóstico de fibrose significativa foram 0,74 e 0,83 para ARFI e 0,78 e 0,84 para TE, respectivamente, e 0,87 e 0,87 para ARFI e 0,89 e 0,87 para TE para o diagnóstico de cirrose, respectivamente.

A elastografia de onda de cisalhamento 2D foi comparada à TE em apenas três estudos [97,100,189]. Na hepatite C crônica [189], as AUROCs da elastografia de onda de cisalhamento 2D foram significativamente maiores do que com a TE no diagnóstico de fibrose significativa (0,92 vs. 0,84, respectivamente; p

= 0,002), mas não para a cirrose (0,98 vs. 0,96, p = 0,48). Na hepatite B crônica, as AUROCs para a elastografia de onda de cisalhamento 2D foram significativamente mais elevadas tanto na fibrose significativa (0,88 vs. 0,78) como na cirrose (0,98 vs. 0,92) [97]. Em 349 doentes com doença hepática crônica [100], a elastografia de onda de cisalhamento 2D tinha uma precisão maior do que a TE para o diagnóstico de fibrose avançada (\geq F3) (p = 0,0016), e uma maior precisão do que o pSWE usando ARFI para o diagnóstico de fibrose significativa (\geq F2) (p = 0,0003).

A elastografia MR tem sido comparada à TE em doentes com doença hepática crônica em três estudos com resultados discrepantes [193–195].

Dois estudos (um estudo piloto belga [193] e um estudo retrospectivo japonês [195] em 96 e 113 doentes com doença hepática crônica) sugeriu que a elastografia MR pode ser mais precisa do que a TE no diagnóstico de fibrose significativa, enquanto outro estudo da Holanda [194] em 85 doentes com hepatite vírica relatou uma precisão semelhante para a fibrose significativa. São necessários dados adicionais para avaliar se a elastografia MR tem uma precisão superior na detecção da fibrose significativa e cirrose, em comparação com TE, pSWE/ARFI, ou a elastografia de onda de cisalhamento 2D

Recomendações

- O pSWE / ARFI tem um desempenho melhor na detecção de cirrose do que na fibrose significativa e é melhor validado na hepatite C crônica do que na hepatite B, coinfeção VIH-VHC, esteatose hepática e outras doenças do fígado (A1)
- O pSWE/ARFI mostra um desempenho equivalente à TE na detecção de fibrose significativa e cirrose (A1)
- A elastografia de onda de cisalhamento 2D é uma técnica promissora que está atualmente sob exame. Parece ser, pelo menos, equivalente à TE e pSWE/ARFI no estadiamento não invasivo da fibrose hepática na hepatite viral (B1)
- A comparação entre elastografia MR e TE apresentou resultados discrepantes. São necessários mais dados (A1)

Comparação do desempenho de TE e biomarcadores séricos para o estadiamento da fibrose do fígado

Muitos estudos têm comparado o desempenho da TE e dos biomarcadores séricos, principalmente na hepatite vírica [124-126,143,196-203], mas também na NAFLD e ALD [85,165]. A TE e os biomarcadores séricos demonstraram ter um desempenho equivalente na detecção da fibrose significativa [124-126], mas a TE supera os biomarcadores séricos na detecção da cirrose [124,196,199]. No entanto, dada a aplicabilidade inferior da TE (80% vs. 95% de biomarcadores séricos), o desempenho poderia não diferir numa análise com intenção de diagnóstico [125].

Recomendações

- A TE e os biomarcadores séricos têm um desempenho equivalente na detecção de fibrose significativa em doentes com hepatite vírica (A1)
- A TE é o método não invasivo mais preciso na detecção de cirrose em doentes com hepatite vírica (A1)

Algoritmos que combinam testes diferentes (LS e/ou biomarcadores séricos)

Desde a primeira proposta de uma estratégia que combina a TE e o FibroTest® para aumentar a precisão diagnóstica em doentes com hepatite C [126], têm sido propostos muitos algoritmos que combinam tanto a TE associada a biomarcadores séricos [125,143,198-200,202,204,205] como a associação de vários biomarcadores [122,206-210], principalmente em doentes com hepatite vírica. Embora estes algoritmos sejam mais eficazes na detecção de fibrose significativa do que os testes individuais, eles não aumentam a precisão do diagnóstico de cirrose [125,196,199]. No entanto, dadas as implicações clínicas importantes, em termos das decisões de prognóstico, monitorização e tratamento que seguem o diagnóstico de cirrose, parece justificável confirmar um diagnóstico de cirrose através de dois testes concordantes, mas não relacionados. O ultrassom e outros métodos de imagem têm uma especificidade elevada no diagnóstico de cirrose no presente contexto, e podem ser úteis como um método não relacionado.

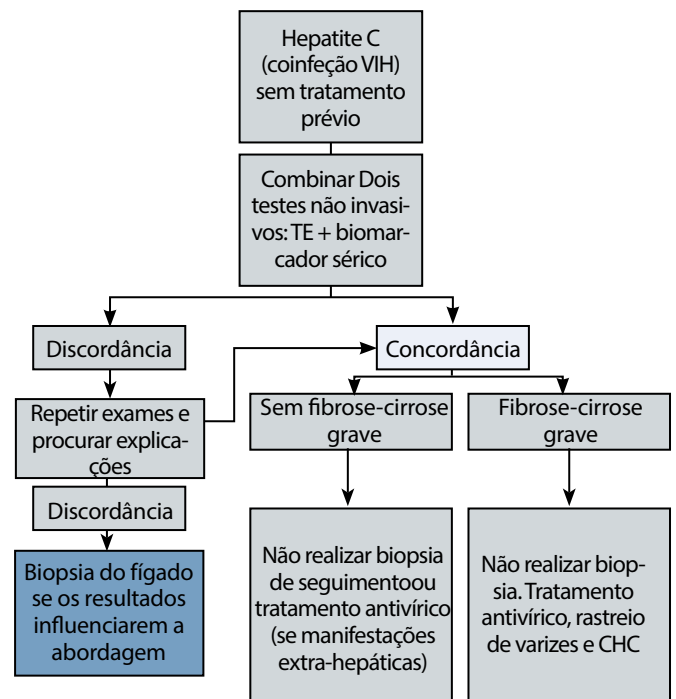


Fig. 1. Algoritmo proposto para o uso de testes não invasivos no tratamento de doentes sem tratamento prévio com hepatite C com ou sem coinfeção VIH.

A vantagem da combinação de dois métodos não relacionados, como a TE e os biomarcadores séricos, em relação à combinação de dois marcadores séricos, é que a TE fornece a medição mais direta da estrutura do fígado do que os biomarcadores, e não existe qualquer relação entre a aplicabilidade da TE (taxa de sucesso e intervalo interquartil) e a de um biomarcador [204,211]. Além disso, a combinação da TE e dos biomarcadores séricos pode ser mais eficaz do que a combinação de dois biomarcadores na detecção de fibrose significativa (um número significativamente maior de biopsias hepáticas evitadas) [200,212]. No entanto, esta estratégia só foi validada em estudos de doentes com hepatite C, é mais dispendiosa, e pode ser dificultada pela aplicabilidade inferior da TE, em comparação com os biomarcadores. Mais importante ainda, em caso de discordância inexplicável de testes não invasivos, deve ainda ser realizada uma biopsia do fígado.

Recomendações

- Entre as diferentes estratégias disponíveis, os algoritmos que combinam a TE e os biomarcadores séricos parecem ser os mais atraentes e validados (A2)
- Em doentes com hepatite viral C, quando os resultados da TE e dos biomarcadores séricos estão de acordo, a precisão do diagnóstico aumenta na detecção da fibrose significativa, mas não da cirrose. Em casos de discordância inexplicável, deve ser realizada uma biopsia do fígado desde que os resultados mudem a abordagem do doente. Esta estratégia continua por ser validada em doentes com hepatite B e NAFLD (A1)

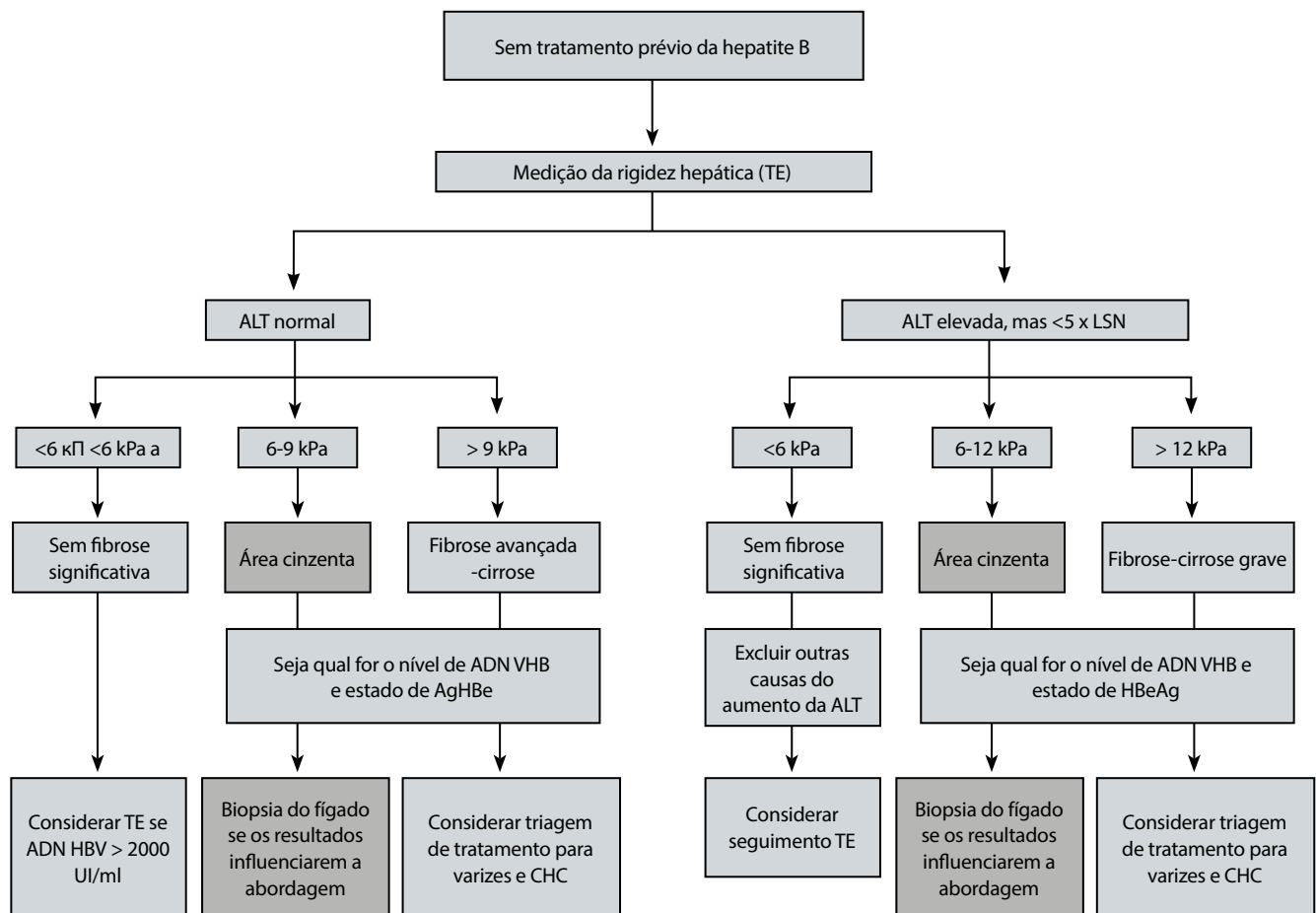


Fig. 2. Algoritmo proposto para a utilização da elastografia transitória em doentes sem tratamento prévio com Hepatite B.

Indicações para testes não invasivos para estadiamento da doença hepática na hepatite vírica

VHC incluindo VIH-VHC

Na abordagem clínica de doentes VHC, incluindo os coinfectados com VIH, existem várias indicações específicas onde o médico pode usar testes não invasivos para auxiliar na abordagem da doença. Quer sozinhos ou combinados, estes testes permitem estadiamentos rápidos da doença hepática sem necessidade de uma biopsia do fígado. O padrão de ouro atual para utilização de testes não invasivos para teste da doença hepática é combinar um biomarcador sérico com a TE. A chave para a precisão é ter concordância entre os testes, o que aumenta a precisão do diagnóstico (Fig. 1). Todos os doentes com infeção crónica de VHC devem fazer pelo menos um estadiamento da doença do fígado uma vez por testes não invasivos. Assim que tiver sido estabelecido um diagnóstico de cirrose, as recomendações de orientação da AASLD e da EASL recomendam que os doentes devem ser avaliados para hipertensão portal e CHC [213,214]. Portanto, todos os doentes VHC precisam de estadiamento como parte dos cuidados de VHC de rotina para excluir cirrose. A precisão do diagnóstico por TE para a cirrose foi confirmada por vários estudos e meta-análises e provou ser superior à relatada pelos biomarcadores séricos.

Recomendações

- Todos os doentes VHC devem ser avaliados para excluir cirrose por TE, se disponível. Os biomarcadores séricos podem ser utilizados na ausência de TE (A1)
- Os doentes VHC que foram diagnosticados com cirrose com base no diagnóstico não invasivo devem ser submetidos a vigilância para CHC e Hipertensão portal e não precisam de biopsia de fígado confirmatória (A1)

VHB

Na hepatite B crónica, a TE geralmente tem uma AUROC maior em comparação com os biomarcadores séricos para fibrose do fígado avançada [198,202].

Entre os portadores inativos com transaminases normais, a TE também tem menos flutuação ao longo do tempo em comparação com o FibroTest® ou a pontuação APRI [155]. LS <5-6 kPa muitas vezes indica fibrose do fígado ausente ou mínima [132,153]. Por outro lado, LS de >12-14 kPa frequentemente indica cirrose hepática (Tabela 5). Entre os doentes com medições LS intermédias, a precisão do estadiamento é menor. Em caso de dúvida, a biopsia do fígado é recomendada (Fig. 2). Entre os doentes com hepatite B crónica com níveis elevados de ALT ou exacerbações de ALT, a interpretação da medida LS deve ser feita com cautela. A LS pode ser enganosamente alta entre os doentes com exacerbação aguda grave da hepatite B crónica, até 3-6 meses após a ALT ter normalizado [215].

Para os doentes AgHBe-positivos, especialmente entre aqueles com mais de 35 anos de idade, com níveis de ALT normais altos, a avaliação não invasiva da fibrose do fígado é útil para diferenciar se os doentes estão em fase de tolerância imunológica ou já têm fibrose do fígado significativa secundária à clearance imunológica [216].

Em doentes AgHBe negativos, a fase replicativa baixa é indicada pelo nível normal de ALT e baixo ADN VHB (< 2000 UI/ml). Por outro lado, a fase de reativação é caracterizada por níveis elevados de ADN VHB com a elevação intermitente dos níveis de ALT. Os doentes com reativação repetida e prolongada têm maiores riscos de desenvolver cirrose hepática [217]. A avaliação não invasiva da fibrose do fígado é preferível à biópsia do fígado em doentes com AgHBe negativo baixo (< 2000 UI/ml) ou ADN VHB limítrofe (> 2000 a 20 000 UI/mL) e níveis de ALT normais, pois os riscos de fibrose avançada e cirrose nesses doentes estão geralmente abaixo de 10% [218].

Recomendações

- A TE tem melhor acuidade na fibrose avançada do fígado e cirrose do que os biomarcadores séricos na hepatite B crónica (**B1**)
- A TE é mais usada para determinar a fibrose do fígado em doentes com hepatite B com viremia ativa (ADN VHB > 2000 UI/ml), mas ALT normal (**A1**)
- A TE pode ser utilizada para excluir fibrose grave e cirrose em portadores inativos (AgHBe negativos, baixa carga viral (ADN VHB < 2000 UI/ml) e ALT normal). A biópsia do fígado deve ser considerada apenas em casos duvidosos após TE (**A1**)
- A medição LS deve ser interpretada com cautela entre os doentes com ALT elevada, e não deve ser utilizada em doentes com níveis de ALT muito elevados (> 10 x LSN) (**A1**)

Utilização de testes não invasivos para estadiamento da doença hepática em NAFLD

A esteatose hepática é uma patologia muito comum com prevalência de cerca de 20% em diferentes partes do mundo [219,220]. A esteatose simples não aumenta a mortalidade. A fibrose é o fator de prognóstico mais importante na NAFLD e está correlacionada com os resultados relacionados com o fígado e com a mortalidade [2,221]. A fibrose avançada, conforme determinada pelo biomarcador sérico não invasivo, tem demonstrado prever complicações relacionadas com o fígado e com a mortalidade [222,223]. Nem todos os doentes NAFLD desenvolverão fibrose avançada. Séries de biópsias sugeriram uma prevalência da fibrose avançada em 50% dos doentes NAFLD [222], mas um estudo de base populacional em Hong Kong revelou que apenas 3,7% dos 264 doentes NAFLD tinha fibrose avançada [224]. Foi demonstrado que os doentes NAFLD com síndrome metabólica e aqueles com diabetes mellitus tipo 2 estão em maior risco de ter fibrose do fígado nas coortes ocidentais e asiáticas [220,225]. A progressão da fibrose é possível entre os doentes com esteatose simples ou esteatohepatite não alcoólica; cerca de 25% a 37% dos doentes terão progressão da fibrose em 3-5 anos [226-228]

[229]. A inflamação histológica e talvez os fatores metabólicos estão associados ao maior risco de progressão da fibrose entre os doentes com esteatose simples ou esteatohepatite [230].

Entre os diferentes biomarcadores séricos estudados na NAFLD, apenas o NFS e o FIB-4 foram validados externamente mais do que uma vez, em diferentes populações NAFLD e com resultados consistentes [119]. Estes testes têm melhor desempenho ao excluir fibrose avançada-cirrose (com valores preditivos negativos > 90%) e poderiam, portanto, ser utilizados como uma primeira linha de triagem para identificar doentes com risco reduzido de fibrose avançada. A TE tem uma excelente precisão de diagnóstico para a cirrose, com uma maior taxa de resultados falsos positivos do que de resultados falsos negativos e valores preditivos negativos mais elevados do que positivos. Assim, a sua capacidade para determinar a decisão na fibrose avançada-cirrose pode ser insuficiente e pode exigir confirmação histológica.

Recomendações

- É recomendado o rastreio da fibrose hepática em doentes NAFLD, especialmente entre doentes com síndrome metabólica ou diabetes mellitus tipo 2, os quais têm maior risco de fibrose hepática (**A1**)
- A avaliação não invasiva incluindo os biomarcadores séricos ou a TE pode ser usada como procedimento de primeira linha para a identificação de doentes com baixo risco de fibrose/cirrose (**A1**)
- A identificação de fibrose significativa é menos precisa com testes não invasivos em comparação com a biópsia do fígado e pode necessitar, de acordo com o contexto clínico, de confirmação histológica (**A1**)
- A avaliação de seguimento tanto por biomarcadores séricos ou por TE para a progressão da fibrose do fígado deve ser realizada entre os doentes NAFLD num intervalo de 3 anos (**B1**)

O uso de testes não invasivos para estadiamento da doença hepática noutras doenças hepáticas

Doença hepática associada ao álcool

Embora a utilização de testes não invasivos em ALD tenha sido explorada, a qualidade metodológica dos estudos existentes é consideravelmente heterogénea sem avaliação em grandes coortes de doentes ALD. A informação existente sobre a utilidade dos biomarcadores séricos foi recentemente resumida nas orientações EASL para ALD e em revisões recentes [231-233]. Embora tenha sido relatado um bom desempenho para a utilização de FibroTest® na deteção de fibrose significativa e cirrose (AUROC = 0,84 para F2-F4, AUROC = 0,95 para o diagnóstico de cirrose), o APRI teve um uso limitado num quadro de ALD. De notar que o Fibrometer® e o HepaScore® têm mostrado precisão de diagnóstico semelhantes ao FibroTest® [234] com AUROC à volta de 0,80 para a fibrose significativa e 0,90 para a cirrose. Além disso, o ELF® também provou ser útil na avaliação da fibrose em ALD [34]. Curiosamente, os dados disponíveis sugerem que os biomarcadores séricos da fibrose também podem prever os resultados clínicos [234,235].

As informações sobre técnicas baseadas em elasticidade, principalmente TE, na ALD estão limitadas devido à escassez de

estudos de etiologia única. Uma recente revisão sistemática da Cochrane Collaboration, com base em cinco estudos retrospectivos e nove estudos prospectivos de coorte com um total de 834 doentes, sugere que a TE pode ser usada como um método de diagnóstico para excluir a fibrose avançada ou a cirrose em doentes com ALD usando pontos de corte de 9,5 e 12,5 kPa, respetivamente [236]. No entanto, os autores apontam o risco de resultados que reportam viés, bem como cuidado com a utilização dos pontos de corte atualmente recomendados pois eles estão insuficientemente validados e porque existe o risco de sobreavaliação dos valores LS em doentes que não são abstinentes no consumo de álcool.

Doença hepática colestática

A informação disponível sobre o uso de testes não invasivos em doenças colestáticas é de facto mais limitada do que na hepatite vírica e na NAFLD. Isto deve-se ao facto dos doentes com estas doenças fazerem geralmente parte de coortes de doença hepática crónica e dos dados específicos da doença sobre o desempenho dos testes não invasivos não serem relatados separadamente. No caso da cirrose biliar primária, embora a evidência histológica da doença já não seja considerada obrigatória para fazer o diagnóstico, a avaliação do grau da doença continua a ser útil para avaliar os prognósticos (os doentes com doença mais avançada têm sobrevida mais reduzida do que aqueles no grau anterior) e por razões terapêuticas (doentes com grau histológico inferior respondem mais favoravelmente à administração de UDCA e nos doentes com doença avançada está indicada a vigilância de CHC) [237]. Assim, os doentes com cirrose biliar primária são muitas vezes submetidos a uma biopsia do fígado e o uso de testes não invasivos de fibrose do fígado pode ser vantajoso neste cenário. Vários estudos têm avaliado a utilidade dos biomarcadores séricos da fibrose do fígado, incluindo os níveis séricos do ácido hialurónico, procolágeno III pró-peptídeo amino-terminal, colagéneo IV e FibroTest® em doentes com cirrose biliar primária [238–240]. Enquanto estudos anteriores não forneceram estimativas de precisão de diagnóstico para avaliar rapidamente o desempenho clínico, resultados mais recentes fornecem os valores da AUC de curvas ROC que, na maioria dos casos, estão abaixo de 0,8. Assim, a evidência atual permite a conclusão de que nenhuma medição sérica única tem a capacidade de diferenciar entre a fibrose inicial e a avançada na CBP [241]. No caso de CEP, não existem estudos específicos a este respeito. Os dados relatados sobre a utilização de TE na cirrose biliar primária é encorajador. O estudo de Corpechot *et al.* de duas coortes de doentes com cirrose biliar primária avaliados com TE mostrou que esta técnica é atualmente uma das melhores alternativas na avaliação da fibrose hepática nesta doença [164].

Estes dados estão de acordo com as descobertas do grupo de Floreani na Itália [242] e com um estudo anterior de Gomez-Dominguez em Espanha [243]. Além disso, a TE pode ser útil para monitorizar a progressão da cirrose biliar primária. De facto, os dados prospectivos de Corpechot *et al.* mostram que a progressão da LS ao longo do tempo é preditiva de pior evolução da doença [164]. Quanto a CEP, um estudo recente do mesmo grupo [244] mostrou que a TE diferencia de forma eficiente os graus avançados dos não-avançados na fibrose hepática e que a medição basal LS e o aumento ao longo do tempo são capazes de prever o desfecho da doença. Assim, a TE parece ser um método não invasivo fiável para avaliar a fibrose biliar nos doentes CEP [163,244]. No entanto, a estenose dominante não tratada do ducto biliar comum ou dos ductos hepáticos primários deve

ser descartada em doentes CEP, visto que a colestase obstrutiva influencia a avaliação LS [72]. Finalmente, com a disponibilidade de sondas pequenas (S1, S2), a utilização da TE foi recentemente testada em crianças com atresia biliar, uma doença onde a monitorização da fibrose pode ajudar a prever os resultados antes da cirurgia [245]. No entanto, são necessários mais dados sobre a avaliação não invasiva da fibrose em doentes com doença hepática colestática para fazer recomendações sobre o uso da TE nesta doença.

Hepatite autoimune

A HAI pode ter um início insidioso numa significativa proporção dos casos, o que resulta num grande número de casos (30% a 80%) poder se encontrar em fase cirrótica na altura do diagnóstico. Uma vez que um número significativo de casos pode ser diagnosticado sem a realização de uma biopsia do fígado [246], os testes não invasivos podem ter uma função no estadiamento da doença do fígado. Os testes não invasivos podem também ser úteis para monitorizar a resposta ao tratamento imunossupressor na HAI, uma vez que, neste caso, a fibrose e a cirrose podem ser reversíveis. [247,248]. No entanto, são poucos os dados específicos dos marcadores séricos da fibrose ou das técnicas de imagem para fazer recomendações. É de destacar que foram relatados resultados desproporcionalmente elevados de TE [249] em doentes com HAI, o que está provavelmente relacionado com a atividade inflamatória, considerando que os valores diminuíram rapidamente após indução de remissão da doença.

Recomendações

- A TE pode ser usada para excluir a fibrose avançada ou a cirrose nos doentes com ALD (B2)
- A avaliação não invasiva da fibrose usando TE deve ser considerada em doentes com CBP ou CEP (B2)
- A avaliação de seguimento da fibrose hepática com TE deve ser realizada na cirrose biliar primária e CEP visto que o agravamento da LS prevê a progressão da doença. São necessários mais dados para definir o intervalo de tempo ideal entre o exame repetido (B1)
- A estenose dominante não tratada do ducto biliar comum ou ductos hepáticos primários deve ser excluída em doentes CEP visto que a colestase obstrutiva influencia a avaliação LS (A1)
- Nenhuma recomendação pode ser feita com evidência atual sobre o uso de testes não invasivos na HAI (A1)

Uso de métodos não invasivos no momento de decidir o tratamento na hepatite vírica

VHC incluindo VIH-VHC

As recomendações atuais para o tratamento do VHC variam significativamente entre países e sistemas de saúde de acordo com a disponibilidade da terapêutica. No entanto, as Recomendações de orientação da EASL e da AASLD são claras quanto à priorização do tratamento com base no grau da doença [213,214]. Há alguma controvérsia sobre a melhor maneira de usar testes não invasivos nas decisões terapêuticas no VHC. Em países onde o tratamento antivírico só é indicado em doentes com fibrose

avançada ou cirrose, tanto a TE como os biomarcadores séricos são eficazes - isoladamente ou combinados - para avaliar a fibrose do fígado. No entanto, a controvérsia está na fibrose significativa, onde todos os parâmetros de estadiamento temporário, incluindo testes não invasivos e biópsia do fígado tem a maior discordância e risco de imprecisão. Uma vez que a precisão de diagnóstico dos testes não invasivos na diferenciação entre grau F1 e F2 tem a maior variabilidade, isto representa um desafio para os médicos [17,18]. Apesar de terem sido sugeridos pontos de corte nos testes TE e séricos para a fibrose significativa, eles não foram bem validados e num grande estudo controlado de biópsia prospectiva nos EUA em mais de 700 doentes com VHC, TE, APRI e FIB-4 tiveram piores resultados na fibrose significativa [129]. A combinação de biomarcadores séricos com TE pode melhorar marginalmente a diferenciação de F0-F1 de F2-F4, mas nunca foi validada em diferenciar realmente entre os graus únicos de F1 a partir de F2.

Em doentes coinfectados com VIH e VHC, foi dada prioridade ao tratamento de todos os doentes, uma vez que esta população especial mostra uma progressão mais rápida da doença, por isso o estadiamento da doença é menos importante para as decisões terapêuticas. No entanto, em alguns países o tratamento anti VHC nos doentes coinfectados com VIH/VHC segue as mesmas Recomendações de orientação da mono-infecção VHC. Pode haver uma precisão diagnóstica reduzida dos biomarcadores séricos para a fibrose nos doentes com VIH-VHC e deve ser escolhido a TE.

Há sugestões de que a terapêutica se torna mais simples e mais eficaz com o advento dos novos agentes antiviricos de ação direta (DAA) e um aumento do rastreio do VHC, que os médicos com generalistas, os médicos de doenças infecciosas e os internos podem tratar o VHC [250].

Deste modo, o papel dos testes não invasivos também é muito importante na determinação do encaminhamento adequado dos doentes com doença hepática avançada para especialistas para a monitorização adequada da doença [81].

Recomendações

- Os testes não invasivos, usando TE ou biomarcadores séricos, são adequados para o diagnóstico de fibrose avançada/cirrose em doentes coinfectados com VHC e VIH-VHC e podem ser usados para priorizar doentes para a terapêutica do VHC com base no estadiamento da doença (A1)
- No diagnóstico de fibrose significativa, uma combinação de testes com concordância pode fornecer a mais elevada precisão de diagnóstico (A2)
- Os testes não invasivos devem ser utilizados antes da terapêutica e utilizados por não-especialistas para se garantir que os doentes com fibrose avançada/cirrose são encaminhados para a avaliação adequada da doença por um especialista específico (A1)

VHB

A cirrose hepática é o fator de risco mais importante nas complicações relacionadas com o fígado e CHC na hepatite B crónica. De acordo com todas as normas de orientação regionais, os doentes com cirrose hepática e viremia significativa (ADN VHB

> 2000 UI/ml) devem receber tratamento antivirico, independentemente dos níveis de ALT [251–253]. Assim, a avaliação não invasiva da fibrose do fígado pode ser considerada em todos os doentes nos quais se suspeita de cirrose hepática. Entre os doentes com hepatite B que apresentam níveis elevados de ALT, mas ainda não atingiram duas vezes o LSN, a avaliação da fibrose do fígado pode ajudar na decisão do tratamento antivirico. Os doentes com fibrose do fígado significativa e ADN VHB > 2000 UI/ml devem ser considerados para o tratamento antivirico mesmo que os seus níveis de ALT estejam duas vezes abaixo do LSN [251,252]. Entre os doentes que têm persistentemente ALT elevado > 2 vezes o LSN e ADN VHB > 2000 UI/ml, todas as normas de orientação regionais recomendam o início do tratamento antivirico e a avaliação da fibrose do fígado pode não ser necessária.

Recomendações

- A avaliação não invasiva da fibrose do fígado, usando biomarcadores séricos ou TE, deve ser considerada nos doentes com viremia significativa (ADN VHB > 2000 UI/ml), quando há suspeita de cirrose hepática (A1)
- Entre os doentes com ADN VHB > 2000 UI/ml, deve ser considerado o tratamento antivirico nos doentes com fibrose avançada ou cirrose, conforme determinado por avaliação não invasiva da fibrose do fígado, quer por biomarcadores séricos ou TE, independentemente dos níveis de ALT (A1)

Uso de métodos não invasivos para monitorização da resposta de tratamento na hepatite vírica

VHC incluindo VIH-VHC

Uma grande vantagem dos exames não invasivos, comparados com a biópsia do fígado, é que eles podem ser facilmente repetidos ao longo do tempo em doentes tratados com tratamento antivirico e poderiam ser utilizados para monitorizar a resposta ao tratamento e para avaliar a regressão da fibrose. Vários estudos relataram uma diminuição significativa nos valores de LS e dos biomarcadores, em comparação com os valores basais, em doentes com VHC que alcançaram RVS [254–263], consistente com a significativa melhoria histológica documentada em estudos de biópsias hepáticas emparelhadas de doentes VHC que alcançaram RVS [264,265]. No entanto, a alteração dos níveis de ALT e a inflamação de doentes VHC tratados com sucesso podem confundir os resultados de TE ou dos biomarcadores. De facto, o principal componente da diminuição significativa observada nos valores de LS e dos biomarcadores não é apenas a reversão de fibrose, mas também a redução na lesão hepática, no edema e inflamação do fígado.

Há duas questões clínicas importantes sobre o uso de testes não invasivos após o tratamento antivirico. Em primeiro lugar, qual é a evidência da reversão da fibrose e, particularmente, da cirrose por testes não invasivos? A reversão da cirrose tem consequências importantes na medida em que pode alterar o prognóstico a longo prazo, especialmente na ocorrência de CHC em doentes VHC e mudar a abordagem no rastreio e vigilância de CHC após RVS. Isto leva à segunda questão, quais são os limites do ponto de corte pós RVS para determinação da diminuição do risco de resultados relacionados com o fígado?

No VHC, existe apenas um estudo que examinou a reversão da cirrose em 33 doentes com cirrose com biopsias do fígado antes e após tratamento e TE após RVS [266]. Houve reversão da cirrose através da biopsia em 19 doentes, com 11 dos 19 sendo METAVIR F3 e os restantes F1 ou F2. Usando um ponto de corte de 12 kPa, a TE teve uma sensibilidade de 61% e uma especificidade de 95%. A baixa sensibilidade torna a TE numa ferramenta fraca para ser utilizada clinicamente como evidência da regressão da cirrose. Mostrou-se que os testes não invasivos, incluindo a TE e os biomarcadores séricos, preveem os resultados relacionados com o fígado em doentes VHC [267,268]. Nestes dois estudos, os pontos de corte clínicos de LS entre 9,5 e 10,5 kPa conseguiram estratificar doentes com risco aumentado de consequências clínicas relacionados com o fígado. O melhor momento para a avaliação repetida de LS após a terapêutica ainda não foi estabelecido.

Recomendações

- O uso rotineiro de exames não invasivos durante o tratamento ou após RVS em doentes não cirróticos não contribui para a abordagem clínica da doença (A1)
- O uso rotineiro de exames não invasivos após RVS em doentes com cirrose VHC tem uma elevada taxa de falsos negativos e não pode ser utilizado para determinar que doentes já não precisam de rastreio do CHC ou para o diagnóstico de reversão da cirrose (A2)
- O uso rotineiro de exames não invasivos após RVS ainda não estabeleceu limiares que possam prever o baixo risco de eventos relacionados com o fígado (A1)

VHB

O tratamento antivirico prolongado está associado com a resolução da fibrose do fígado e a regressão da cirrose hepática

[269–271]. Os testes não invasivos são uma estratégia atraente para monitorizar as alterações na fibrose. Tem sido relatada uma significativa diminuição nos valores LS e biomarcadores, em comparação com os valores basais, em doentes infetados por VHB tratados com análogos [272–281]. No entanto, como nos doentes com VHC, a melhoria de LS em doentes com VHB que iniciam o tratamento antivirico quando ALT está elevado pode estar relacionada com a normalização de ALT em vez da melhoria da fibrose [274]. Neste caso, é recomendada uma medição LS poucos meses após o início do tratamento e a normalização de ALT como linha basal para monitorizar as alterações na fibrose do fígado. O valor dos testes não invasivos para prever a ocorrência de complicações ou a sobrevida em doentes com ADN VHB indetetável e a cirrose antes do tratamento antivirico ainda não foi determinado [282–284].

Recomendações

- A avaliação não invasiva, quer com biomarcadores séricos ou TE, pode ser utilizada para monitorizar a melhoria na fibrose hepática durante o tratamento antivirico. A correlação da melhoria da fibrose prevista pela medição não invasiva com a histologia ainda tem de ser determinada (B2)
- O impacto da normalização de ALT sob tratamento antivirico tem de ser considerado na interpretação dos resultados da avaliação não invasiva da fibrose hepática (A1)

O uso de testes não invasivos para monitorização da progressão de doença

Hipertensão portal

Existe evidência substancial que indica que a TE pode ser bastante eficaz na deteção de doentes com um elevado risco de ter (ou não ter) desenvolvido clinicamente elevações significativas

Tabela 8. Desempenho prognóstico da TE para prever o desenvolvimento de CHC em doentes com doença hepática crónica.

Autores	Etiologias	Ano	Total de doentes (n)	CHC doentes (n)	Região	Design	Tempo de seguimento (meses)	AUROC	Cortar valor (kPa)
Masuzaki <i>et al.</i> [312]	VHC	2008	265	85	Ásia	Transversal	-	0,805	25
Nahon <i>et al.</i> [313] ^a	Misto	2010	265	66	Europa	Transversal	-	n.d.	n.d.
Kuo <i>et al.</i> [311]	Misto	2013	435	106	Ásia	Transversal	-	0,736	24
Feier <i>et al.</i> [310]	VHC	2009	144	72	Europa	Transversal	-	0,680	38,5
Masuzaki <i>et al.</i> [317]	VHC	2011	866	77	Ásia	Prospetivo longitudinal	36,0	n.d.	25
Akima <i>et al.</i> [314]	VHC*	2013	157	41 (10) **	Ásia	Prospetivo longitudinal	40,7	0,787	12,5
Wang <i>et al.</i> [319]	VHC	2013	198	10	Ásia	Prospetivo longitudinal	47,8	n.d.	12
Narita <i>et al.</i> [318]	VHC [†]	2011	151	9	Ásia	Prospetivo longitudinal	30,7	n.d.	8
Jung <i>et al.</i> [316]	VHB	2012	1130	57	Ásia	Prospetivo longitudinal	30,7	0,789	n.d.
Chon <i>et al.</i> [315]	VHB [†]	2011	1126	63	Ásia	Prospetivo longitudinal	35,0	n.d.	10
Fung <i>et al.</i> [275]	VHB	2012	528	7	Ásia	Prospetivo longitudinal	27,8	0,722	19
Kim <i>et al.</i> [321]	VHB	2013	128	13	Ásia	Prospetivo longitudinal	24,0	0,736	12
Kim Do <i>et al.</i> [320]	VHB [†]	2011	162	12	Ásia	Prospetivo longitudinal	24,0	0,837	21,1
Robic <i>et al.</i> [322]	Misto	2012	100	4	Europa	Prospetivo longitudinal	28,7	0,870	10,5
Klibansky <i>et al.</i> [267]	Misto	2014	667	16	EUA	Prospetivo longitudinal	144	0,860	50
Poynard <i>et al.</i> [323]	VHC	2014	3927	84	Europa	Prospetivo longitudinal	144	0,860	50

^aA cirrose hepática com Child-Pugh classe A. * Principalmente VHC com 85,4%. ** 41 doentes com CHC no momento da inscrição, 10 doentes desenvolveram CHC durante o seguimento.

[†] Todos os doentes tratados com interferão; [‡]Todos os doentes eram AgHBs-negativos; [§]Todos os doentes concluíram o tratamento entecavir de 2 anos.

TE, elastografia transitória; CHC, carcinoma hepatocelular; AUROC, área sob a curva ROC; kPa, quilopascal; VHC, Vírus de hepatite C; VHB, Vírus de hepatite B; n.d., não está disponível.

do gradiente da pressão venosa hepática (HVPG) ou varizes. Vários estudos têm mostrado que existe uma boa correlação entre os valores de LS e HVPG em doentes com doença hepática avançada em situações tanto de pré como de pós-transplante [285–288]. De acordo com uma recente meta-análise, o desempenho do diagnóstico da TE para prever a HTP clinicamente significativa (HTPCs, HVPG ≥ 10 mmHg) no caso dos doentes com doença hepática crônica compensada/cirrose é excelente, com uma AUROC de 0,93 [289]; um ponto de corte de sensibilidade de 90% para diagnóstico HTPCs é de 13,6 kPa, e um ponto de corte específico de 90% neste cenário é de 21 kPa. Estes pontos de corte têm mostrado permitir uma correta estratificação da presença/ausência de HTPCs em doentes com cirrose compensada e CHC potencialmente operável, reduzindo assim a necessidade de avaliação invasiva hemodinâmica [290]. No entanto, enquanto a correlação é excelente para valores HVPG entre 5 e 10 a 12 mmHg (típico de cirrose, sem manifestações clínicas evidentes relacionadas com a HTP), ela dificilmente atinge significância estatística para valores acima de 12 mmHg [286]. Isto porque, com a progressão da cirrose, os mecanismos da HTP diminuem e tornam-se menos dependentes da resistência intra-hepática para o fluxo portal, devido à fibrose do tecido e progressivamente mais dependentes de fatores extra-hepáticos (ou seja, circulação hiperdinâmica, vasodilatação esplâncnica) [291]. Esta observação define uma limitação chave para a utilização de medições LS como um substituto não invasivo de HVPG, além da predição de HTP clinicamente significativo (HVPG ≥ 10 mmHg) e grave (HVPG ≥ 12 mmHg), e, consequentemente, a TE do fígado é improvável que seja útil no acompanhamento da resposta hemodinâmica à administração de bloqueadores beta ou à progressão de doença na fase descompensada. Por outro lado, as medições LS repetidas poderiam ser úteis durante o primeiro ano após o transplante hepático para identificar doentes com recidiva da hepatite C caracterizada por uma progressão rápida para a cirrose [292]; Além disso, um LS $> 8,7$ kPa um ano após transplantação do fígado ortotópica está associado a um pior prognóstico neste caso [293].

Mais incerta e controversa é a possibilidade de prever a presença e o tamanho das varizes do esôfago (VE) com base nos valores LS. A correlação entre os valores LS e a presença de VE tem sido relatada em vários estudos [196,286–288,294–296] com AUROCs que variam entre 0,74–0,85 e pontos de corte de 13,9 a 21,5 kPa. Embora a sensibilidade para a predição da presença de VE fosse elevada (76–95%), a especificidade era, em geral, não satisfatória (43–78%). Independentemente disso, as características gerais destes estudos, ou seja, retrospectivos num único centro, etiologia heterogênea da cirrose e graus da progressão da doença, avaliação subjetiva do tamanho das VE, não permitem qualquer conclusão sólida sobre a utilidade da avaliação LS em prever a presença de VE e o rastreio dos doentes cirróticos sem endoscopia [297].

Recentemente, estudos que empregam diferentes abordagens técnicas destacaram a utilidade da avaliação potencial da rigidez do baço (SpS) para prever a presença de VE e o grau de HTP em doentes cirróticos [298–302]. Em particular, o estudo de Colechia e de colegas [300] mediu a SpS e LS pela TE em 100 doentes consecutivos com cirrose associada ao VHC. Todos os doentes foram também submetidos a medidas de HVPG e endoscopia digestiva alta.

A capacidade de SpS e LS preverem a HTP clinicamente significativa e a presença de VE foi comparada à dos métodos anteriormente propostos, ou seja, o diâmetro do baço, LS para a pontua-

ção da relação de plaquetas (PEL) e as plaquetas para o diâmetro do baço [303–305]. SpS e LS foram mais precisos do que outros parâmetros não invasivos na identificação de doentes com VE e diferentes graus de HTP. É necessária uma validação adicional antes e o papel da SpS na prática clínica poder ser definido.

Vários parâmetros biológicos têm sido propostos para a detecção não invasiva de HTPCs, incluindo o tempo de protrombina [287], uma pontuação que combina plaquetas e bilirrubina total [306], e FibroTest® [307]. Em particular, uma pontuação que combina as plaquetas com bilirrubina total teve uma AUROC de 0,91 para prever CSHTP com sensibilidade de 88% e especificidade de 86%, num ponto de corte de - 1.0.

Da mesma forma, vários métodos não invasivos têm sido propostos para a detecção de VE, incluindo parâmetros biológicos de rotina [308], FibroTest® [309], e a combinação de parâmetros biológicos e de ultrassom simples [303]. No maior estudo até à data, que compara retrospectivamente um painel de marcadores séricos (plaquetas, razão AST/ALT, APRI, índice Forns, índice Lok, FIB-4 e Fibroindex) em mais de 500 doentes com doença hepática crônica, a combinação do índice Lok (ponto de corte = 1,5) e índice Forns (ponto de corte = 8,8) teve o melhor desempenho diagnóstico (AUROC de 0,80 e valor preditivo negativo de 90%) para prever clinicamente VE relevantes [308].

Em conclusão, a evidência acumulada até agora indica que tanto o HVPG como a endoscopia digestiva alta não podem ser substituídos por métodos não invasivos, embora uma primeira abordagem não invasiva possa ser útil na seleção de doentes nos quais estes processos estão indicados com um certo nível de urgência.

Carcinoma hepatocelular

Até à data, vários estudos transversais [310–313] identificaram que o valor LS elevado medido pela TE está associado de forma significativa ao risco da presença de CHC (Tabela 8). No entanto, estes estudos transversais descrevem apenas o fenómeno “estático” que os doentes com CHC têm valores LS mais elevados do que aqueles sem CHC, não considerando a associação “dinâmica” entre a progressão ou regressão da fibrose do fígado e o risco de desenvolvimento de CHC no futuro. Para superar esta limitação, foram recentemente publicados vários estudos prospectivos longitudinais [267,314–323] (Tabela 8).

Um grande estudo prospetivo de coorte na hepatite C crônica (866 doentes) foi realizado no Japão [317]. Juntamente com a idade, sexo masculino, e cirrose clínica, os valores estratificados LS foram identificados como um fator de risco independente para o desenvolvimento de CHC. Em comparação com os doentes com valores LS ≤ 10 kPa, os doentes com valores LS mais elevados estavam em significativamente maior risco de desenvolver carcinoma hepatocelular (valores LS, 10,1–15 kPa, taxa de risco [HR], 16,7; valores LS, 15,1–20 kPa, RH, 20,9; valores LS, 20,1–25 kPa, RH, 25,6; e valores LS, > 25 kPa, RH, 45,5). Além disso, as taxas de incidência cumulativa de CHC mostraram um aumento progressivo de acordo com a estratificação dos valores LS ($p < 0,001$ pelo teste de log-rank). Além disso, Jung *et al.* [316] validaram a utilidade da TE na previsão do desenvolvimento de CHC em doentes com hepatite B crônica ($n = 1130$). Em comparação com os doentes com valores LS ≤ 8 kPa, doentes com valores LS mais elevados estavam em significativamente maior risco de desenvolver CHC (valores LS, 8,1–13 kPa, HR, 3,07; valores LS, 13,1–18 kPa, HR, 4,68; valores LS, 18,1–23 kPa, HR, 5,55; e valores LS, > 23 kPa, HR, 6,60). Além disso, alterações do

risco de desenvolvimento de CHC de acordo com o padrão de alterações no LS medido também foram demonstradas no estudo, sugerindo um potencial papel para a medição LS em série como um método de monitorização dinâmica na estimativa do risco de desenvolvimento de CHC em doentes com hepatite B crónica.

Todos estes resultados permitem concluir que a TE é útil para estimar o risco de desenvolvimento de CHC em doentes com doença hepática crónica de qualquer etiologia, apesar de diferentes mecanismos carcinogénicos de VHC e VHB.

Com base na estreita relação entre TE e o risco de desenvolvimento de CHC, vários estudos têm tentado desenvolver e validar modelos de previsão baseados em LS para o desenvolvimento de CHC [310,320,324]. Wong *et al.* [324] avaliaram a precisão da pontuação LSCHC, refinada da sua pontuação CU-CHC anterior [325] em 1555 doentes asiáticos com hepatite B crónica. A AUROC de pontuação LSCHC foi maior do que a pontuação CU-CHC ao prever o desenvolvimento CHC (0,83 vs. 0,75 a 3 anos, 0,89 vs. 0,81 a 5 anos). Mais recentemente, Kim *et al.* [320] também introduziu um modelo preditivo baseado num modelo Cox de riscos proporcionais utilizando idade, sexo masculino, o valor LS e ADN VHB em doentes com hepatite B crónica. Este modelo mostrou boa capacidade de discriminação, com uma AUROC de 0,806 (95% CI 0,738-0,874) e a AUROC manteve-se praticamente inalterada entre as iterações, com um valor médio de 0,802 (IC 95% 0,791-0,812). O risco previsto de ocorrência CHC foi bem calibrado com o risco observado, com um coeficiente de correlação de 0,905 ($p < 0,001$).

De acordo com todos os resultados relativos aos marcadores não invasivos, pode-se concluir que os métodos não invasivos não são meramente uma alternativa à biópsia para estadiamento da fibrose, mas também de previsão da incidência de complicações relacionadas com a fibrose do fígado, incluindo o desenvolvimento de CHC. No entanto, mais estudos sobre diversas etiologias da doença hepática crónica, como a ALD ou NAFLD, são necessários para expandir a utilidade de prognóstico clínico dos métodos não invasivos. Além disso, devem ser criados valores de ponto de corte ideais no que diz respeito às diferentes etiologias da doença hepática crónica para avaliar o risco de desenvolvimento de CHC em posteriores estudos prospetivos longitudinais maiores. Apesar de várias limitações, os métodos não invasivos para avaliar e monitorizar o risco de desenvolvimento de CHC irão ajudar os médicos a estabelecer estratégias de tratamento ideais. Deve ser investigado se a precisão da estratégia de vigilância pode ser melhorada, se estes métodos não invasivos são incorporadas na estratégia de vigilância de rotina.

Recomendações

- Os testes não invasivos não podem substituir o HVPG na avaliação detalhada da HTP e a endoscopia digestiva alta na deteção de varizes (A1)
- No entanto, em locais onde o HVPG não estiver disponível, a TE poderia ser considerada para estratificar o risco de HTPcs (A2)
- Embora a TE possa ser útil para identificar doentes em risco de desenvolvimento de CHC, são necessários mais dados antes de poder ser integrada num programa de vigilância de CHC (A1)

Determinação do prognóstico

Há cada vez mais evidência no valor prognóstico dos testes não invasivos em doentes com doença hepática crónica. Vários estudos recentes têm mostrado que, em doentes com doença hepática crónica, o LS também poderia prever a descompensação clínica, bem como a sobrevida [244,268,282,321,322,326,327,328]. Por exemplo, Robic *et al.* [322] descobriu que a TE foi tão eficaz como a HVPG na previsão das descompensações clínicas em 100 doentes com doença hepática crónica com um seguimento de 2 anos. Tanto o HVPG ≥ 10 mmHg como o LS $\geq 21,1$ kPa tinham 100% VPN para complicações da hipertensão portal. Da mesma forma, numa coorte de 128 doentes coreanos com cirrose VHB ativa, o LS num ponto de corte de 19 kPa teve uma taxa de risco de 7 para o desenvolvimento de descompensação clínica [321]. Numa coorte de 1457 doentes VHC, os valores LS e FibroTest® apresentaram os valores preditivos mais elevados para prever a sobrevida e morte relacionada com o fígado aos 5 anos, que não se alteraram após o ajuste para a resposta ao tratamento, a idade do doente, e estimativas de grau necro-inflamatório [268]. Curiosamente, Corpechot *et al.* [244] demonstraram em 168 doentes com CEP que, não apenas aqueles com valor basal elevado, mas também aqueles com aumento dos valores LS ($> 1,5$ kPa/ano) estavam em risco muito elevado (cerca de 10 vezes o risco estimado no outro grupo) de morte, transplante hepático, ou complicações hepáticas dentro de um período de 4 anos. Noutro estudo realizado em 1025 doentes com hepatite C crónica, o prognóstico de doentes com LS entre 7 e 14 kPa na inclusão foi significativamente prejudicado quando foi observado um aumento ≥ 1 kPa/ano [263].

Finalmente, tem sido recentemente sugerido que a SpS pode prever a ocorrência de complicações [329]. Assim, o potencial de valores LS para prever os resultados clínicos parece ser maior do que o da biópsia do fígado, provavelmente o LS mede os processos patofisiológicos em curso e as funções que a biópsia não consegue.

Da mesma forma, os biomarcadores séricos como o FibroTest® [154,234,330], ELF® [235,239], APRI e FIB-4 [222,331], bem como os modelos baseados em análises laboratoriais padrão [332,333] demonstraram ter valor prognóstico em várias doenças crónicas do fígado.

Recomendações

- Há cada vez mais evidências para o valor prognóstico dos testes não invasivos, particularmente a medição LS usando a TE, em doentes com cirrose (A1)
- O aumento dos valores LS ao longo do tempo pode ser associado a um pior prognóstico em doentes com fibrose ou cirrose (A2)

Conflito de interesses

Laurent Castera:

- Financiamento e apoio à investigação: nenhum
- Conselhos consultivos: nenhum
- Falar e ensinar: Abbvie, Biopredictive, Bristol-Myers Squibb, Echosens, Gilead, Merck e Janssen

Henry Lik Yuen Chan:

- Financiamento e apoio à investigação: donativo incondicional da Roche
- Conselhos consultivos: Abbvie, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck, Novartis, Roche
- Falar e ensinar: Abbvie, Bristol Myers Squibb, Echosens, Gilead, Glaxo-Smith-Kline, Merck, Novartis, Roche

Marco Arrese:

- Financiamento e apoio à investigação: Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT 1110455) and the Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (financiamento PFB 12/2007, Basal Centre for Excellence in Science and Technology) do governo do Chile
- Conselhos consultivos: nenhum
- Falar e ensinar: nenhum

Nezam Afdhal:

- Financiamento e apoio à investigação: Merck, Vertex, Gilead, Abbvie, BMS
- Conselhos consultivos: Merck, Gilead, Echosens, Glaxo Smith Kline, Ligand, Springbank, Kadmon, Janssen, Abbvie, Achillion, Sandhill Scientific
- Falar e ensinar: nenhum

Pierre Bedossa:

- Financiamento e apoio à investigação: nenhum
- Conselhos consultivos: nenhum
- Falar e ensinar: Gilead, Genfit, Echosens, INTERCEPT

Mireen Friedrich-Rust:

- Financiamento e apoio à investigação: Echosens, Siemens Medical, Supersonic Imagem
- Conselhos consultivos: nenhum
- Falar e ensinar: Echosens, Siemens Medical

Kwang-Hyub Han:

- Financiamento e apoio à investigação: Medigen co., Eisai co. e KOWA co.
- Conselhos consultivos: Eisai co. and KOWA co.
- Falar e ensinar: nada a revelar

Massimo Pinzani:

- Financiamento e apoio à investigação: nenhum
- Conselhos consultivos: Intercept, Abbvie, USB Cell Tech, Silence Therapeutics
- Falar e ensinar: Gilead, BMS, Jansen, Norgine, Gore, MSD, Echosens

Referências

- [1] Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, *et al.* The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334–1340.
- [2] Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, *et al.* Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011;53:1874–1882.
- [3] Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994;20:15–20.
- [4] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. *Hepatology* 1996;24: 289–293.
- [5] Tsochatzis E, Bruno S, Isgro G, Hall A, Theodoridou E, Manousou P, *et al.* Collagen proportionate area is superior to other histological methods for subclassifying cirrhosis and determining prognosis. *J Hepatol* 2014;60: 948–954.
- [6] D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, *et al.* A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:532–543.
- [7] Gailhouste L, Le Grand Y, Odin C, Guyader D, Turlin B, Ezan F, *et al.* Fibrillar collagen scoring by second harmonic microscopy: a new tool in the assessment of liver fibrosis. *J Hepatol* 2010;52:398–406.
- [8] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22: 696–699.
- [9] Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614–2618.
- [10] Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–1457.
- [11] Brunetti E, Silini E, Pistorio A, Cavallero A, Marangio A, Bruno R, *et al.* Coarse vs. fine needle aspiration biopsy for the assessment of diffuse liver disease from hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Hepatol* 2004;40: 501–506.
- [12] Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saint-Andre JP, *et al.* Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005;41:257–264.
- [13] Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344: 495–500.
- [14] Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165–173.
- [15] Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol* 2009;50:36–41.
- [16] Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med* 1978;299:926–930.
- [17] Poynard T, Halfon P, Castera L, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Ratziu V, *et al.* Standardization of ROC curve areas for diagnostic evaluation of liver fibrosis markers based on prevalences of fibrosis stages. *Clin Chem* 2007;53:1615–1622.
- [18] Sebastiani G, Castera L, Halfon P, Pol S, Mangia A, Di Marco V, *et al.* The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1202–1216.
- [19] Obuchowski NA. An ROC-type measure of diagnostic accuracy when the gold standard is continuous-scale. *Stat Med* 2006;25:481–493.
- [20] Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, *et al.* GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719–725.
- [21] Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069–1075.
- [22] Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, *et al.* Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986–992.
- [23] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38: 518–526.
- [24] Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, *et al.* 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;41:935–942.
- [25] Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, *et al.* 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;99:271–279.
- [26] Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, *et al.* Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004;39:1239–1247.
- [27] Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, *et al.* Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51:1867–1873.

- [28] Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK, *et al.* Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005;42: 282–292.
- [29] Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:867–872.
- [30] Fontana RJ, Kleiner DE, Bionick R, Terrault N, Afdhal N, Belle SH, *et al.* Modeling hepatic fibrosis in African American and Caucasian American patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2006;44: 925–935.
- [31] Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:297–306.
- [32] Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, *et al.* FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32–36.
- [33] Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Naishadham D, Sterling RK, *et al.* Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;47:789–798.
- [34] Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, *et al.* Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704–1713.
- [35] Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, *et al.* A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373–1381.
- [36] Hui AY, Chan HL, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, *et al.* Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 2005;100:616–623.
- [37] Zeng MD, Lu LG, Mao YM, Qiu DK, Li JQ, Wan MB, *et al.* Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model. *Hepatology* 2005;42:1437–1445.
- [38] Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, *et al.* Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: The SHASTA index. *J Hepatol* 2005;43:78–84.
- [39] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, *et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317–1325.
- [40] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–854.
- [41] Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57: 1441–1447.
- [42] Poynard T, Munteanu M, Deckmyn O, Ngo Y, Drane F, Messous D, *et al.* Applicability and precautions of use of liver injury biomarker FibroTest. A reappraisal at 7 years of age. *BMC Gastroenterol* 2011;11:39.
- [43] Imbert-Bismut F, Messous D, Thibaut V, Myers RB, Piton A, Thabut D, *et al.* Intra-laboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest) and reference ranges in healthy blood donors. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:323–333.
- [44] Cales P, Veillon P, Konate A, Mathieu E, Ternisien C, Chevailler A, *et al.* Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem* 2008;41:10–18.
- [45] Fraser JR, Gibson PR. Mechanisms by which food intake elevates circulating levels of hyaluronan in humans. *J Intern Med* 2005;258:460–466.
- [46] Volpi N, Schiller J, Stern R, Soltes L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem* 2009;16: 1718–1745.
- [47] Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, *et al.* Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998;27:1213–1219.
- [48] Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, *et al.* Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004;10:10.
- [49] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705–1713.
- [50] Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835–847.
- [51] Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606–613.
- [52] Kim SU, Choi GH, Han WK, Kim BK, Park JY, Kim do Y, *et al.* What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver Int* 2010;30:268–274.
- [53] Colombo S, Belloli L, Zaccanelli M, Badia E, Muletto C, Buonocore M, *et al.* Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors. *Dig Liver Dis* 2011;43:231–236.
- [54] Das K, Sarkar R, Ahmed SM, Mridha AR, Mukherjee PS, Dhali GK, *et al.* "Normal" liver stiffness measure (LSM) values are higher in both lean and obese individuals: a population-based study from a developing country. *Hepatology* 2012;55:584–593.
- [55] Boursier J, Konate A, Guilly M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E, *et al.* Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:693–701.
- [56] Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, *et al.* Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968–973.
- [57] Boursier J, Konate A, Gorea G, Reaud S, Quemener E, Oberti F, *et al.* Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1263–1269.
- [58] Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, *et al.* Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828–835.
- [59] Wong GL, Wong VW, Chim AM, Yiu KK, Chu SH, Li MK, *et al.* Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:300–305.
- [60] Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, *et al.* Factors of accuracy of transient elastography (fibrosan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;1083–1089.
- [61] Myers RP, Crotty P, Pomier-Layrargues G, Ma M, Urbanski SJ, Elkashab M. Prevalence, risk factors and causes of discordance in fibrosis staging by transient elastography and liver biopsy. *Liver Int* 2010;30:1471–1480.
- [62] Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebail B, *et al.* Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013;57:1182–1191.
- [63] Parra-Ruiz J, Sanjuan C, Munoz-Medina L, Vinuesa D, Martinez-Perez MA, Hernandez-Quero J. Letter: accuracy of liver stiffness measurement – a comparison of two different FibroScan devices. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1434–1435.
- [64] Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, Herrmann E, Sircar I, Kau A, *et al.* Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol* 2010;20:2390–2396.
- [65] de Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajji F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int* 2010;30:1043–1048.
- [66] Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, *et al.* Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012;55:199–208.
- [67] de Ledinghen V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chu SH, *et al.* Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan(R). *J Hepatol* 2012;56:833–839.
- [68] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, *et al.* Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862–1871.
- [69] Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, *et al.* Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14:360–369.
- [70] Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2007;47:592–595.
- [71] Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, *et al.* Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380–384.
- [72] Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Buchler MW, *et al.* Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008;48:1718–1723.
- [73] Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, *et al.* Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010;52:206–210.
- [74] Bardou-Jacquet E, Legros L, Soro D, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Le Lan C, *et al.* Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. *World J Gastroenterol* 2013;19:516–522.
- [75] Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, *et al.* Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:966–972.
- [76] Trabut JB, Thepot V, Nalpas B, Lavielle B, Coscinea S, Corouge M, *et al.* Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36:1407–1411.
- [77] Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, *et al.* Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2009;29:1500–1506.
- [78] Arena U, Lupson Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, *et al.* Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology* 2013;58:65–72.
- [79] Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Siramolpiwat S, Abalde JG, Garcia-Pagan JC, *et al.* Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrho-

sis and portal hypertension. *PLoS One* 2013;8:e58742.

- [80] Lemoine M, Shimakawa Y, Njie R, Njai HF, Nayagam S, Khalil M, *et al*. Food intake increases liver stiffness measurements and hampers reliable values in patients with chronic hepatitis B and healthy controls: the PROLIFICA experience in The Gambia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:188–196.
- [81] Bonder A, Tapper EB, Afdhal NH. Contemporary assessment of hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2015;19:123–134.
- [82] Gaia S, Carenzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, *et al*. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011;54:64–71.
- [83] Boursier J, de Ledinghen V, Sturm N, Amrani L, Bacq Y, Sandrini J, *et al*. Precise evaluation of liver histology by computerized morphometry shows that steatosis influences liver stiffness measured by transient elastography in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2014;49:527–537.
- [84] Macaluso FS, Maida M, Camma C, Cabibbo G, Cabibi D, Alduino R, *et al*. Steatosis affects the performance of liver stiffness measurement for fibrosis assessment in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:523–529.
- [85] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, *et al*. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454–462.
- [86] Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, *et al*. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut* 2008;57:1288–1293.
- [87] Berzigotti A, Castera L. Update on ultrasound imaging of liver fibrosis. *J Hepatol* 2013;59:180–182.
- [88] Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, *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.
- [89] Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:227–235.
- [90] Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, *et al*. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* 2013;33:1138–1147.
- [91] Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, Costachescu D. Intra- and interoperator reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography—preliminary results. *Ultrasound Med Biol* 2012;38: 1103–1108.
- [92] Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Dib N, Lebigoit J, *et al*. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1074–1084.
- [93] Guzman-Aroca F, Frutos-Bernal MD, Bas A, Lujan-Mompean JA, Reus M, Berna-Serna Jde D, *et al*. Detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid obesity before bariatric surgery: preliminary evaluation with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur Radiol* 2012;22: 2525–2532.
- [94] Popescu A, Bota S, Sporea I, Sirli R, Danila M, Raceanu S, *et al*. The influence of food intake on liver stiffness values assessed by acoustic radiation force impulse elastography—preliminary results. *Ultrasound Med Biol* 2013;39: 579–584.
- [95] Bota S, Sporea I, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, *et al*. The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: a retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis* 2013;45:762–768.
- [96] Muller M, Gennisson JL, Defieux T, Tanter M, Fink M. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:219–229.
- [97] Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM, *et al*. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology* 2013; 269:910–918.
- [98] Poynard T, Munteanu M, Luckina E, Perazzo H, Ngo Y, Royer L, *et al*. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *J Hepatol* 2013;58:928–935.
- [99] Elkrif L, Rautou PE, Ronot M, Lambert S, Dioguardi Burgio M, Francoz C, *et al*. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology* 2014;141210.
- [100] Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, *et al*. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan(R). *J Hepatol* 2014;61:550–557.
- [101] Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 1995;269:1854–1857.
- [102] Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology* 2008;47:332–342.
- [103] Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:807–820.
- [104] Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert Bismut F, *et al*. Meta-analyses of Fibrotest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
- [105] Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, *et al*. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726–736.
- [106] Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2012;12:14.
- [107] Leroy V, Sturm N, Faure P, Trocme C, Marlu A, Hilleret MN, *et al*. Prospective evaluation of FibroTest(R), FibroMeter(R), and HepaScore(R) for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:28–34.
- [108] Macias J, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Merino D, Cano P, Mira JA, *et al*. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut* 2006;55:409–414.
- [109] Loko MA, Castera L, Dabis F, Le Bail B, Winnock M, Coureau G, *et al*. Validation and comparison of simple noninvasive indexes for predicting liver fibrosis in HIV-HCV-coinfecting patients: ANRS CO3 Aquitaine cohort. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1973–1980.
- [110] Macias J, Gonzalez J, Ortega E, Tural C, Cabrero E, Burgos A, *et al*. Use of simple noninvasive biomarkers to predict liver fibrosis in HIV/HCV coinfection in routine clinical practice. *HIV Med* 2010;11:439–447.
- [111] Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Perronne C, *et al*. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibrovis study—ANRS HC02. *J Hepatol* 2008;48: 765–773.
- [112] Cales P, Halfon P, Batisse D, Carrat F, Perre P, Penaranda G, *et al*. Comparison of liver fibrosis blood tests developed for HCV with new specific tests in HIV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2010;53:238–244.
- [113] Cales P, Laine F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, *et al*. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009;50:165–173.
- [114] McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265–1269.
- [115] Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617–649.
- [116] Qureshi K, Clements RH, Abrams GA. The utility of the “NAFLD fibrosis score” in morbidly obese subjects with NAFLD. *Obes Surg* 2008;18: 264–270.
- [117] Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1104–1112.
- [118] Wong VW, Wong GL, Chim AM, Tse AM, Tsang SW, Hui AY, *et al*. Validation of the NAFLD fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1682–1688.
- [119] Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:666–675.
- [120] Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44: 462–474.
- [121] Halfon P, Bacq Y, De Muret A, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D, *et al*. Comparison of test performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:395–402.
- [122] Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, *et al*. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:775–782.
- [123] Cales P, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J, *et al*. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008;28:1352–1362.
- [124] Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, *et al*. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013–1021.
- [125] Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T, *et al*. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol* 2012;56:55–62.
- [126] Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, *et al*. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
- [127] Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, *et al*. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48–54.
- [128] Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Serban A, *et al*. Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:155–163.
- [129] Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, *et al*. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in

- patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:e773.
- [130] Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, Colombatto P, Romagnoli V, Cherubini B, *et al*. 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;14:6154–6162.
 - [131] Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, *et al*. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242–247.
 - [132] Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, *et al*. 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.
 - [133] Kim do Y, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, *et al*. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2009;54:1758–1763.
 - [134] Wang JH, Changchien CS, Hung CH, Eng HL, Tung WC, Kee KM, *et al*. FibroScan and ultrasonography in the prediction of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44:439–446. Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curesc
 - [135] u M, *et al*. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs. HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2010;16:4832–4837.
 - [136] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, *et al*. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612–621.
 - [137] Goyal R, Mallick SR, Mahanta M, Kedia S, Shalimar, Dhingra R, *et al*. Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1738–1745.
 - [138] de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, *et al*. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/ hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:175–179.
 - [139] Vergara S, Macias J, Rivero A, Gutierrez-Valencia A, Gonzalez-Serrano M, Merino D, *et al*. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007;45:969–974.
 - [140] Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, Spoler C, Fisher C, Allen D, *et al*. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;48:963–972.
 - [141] Pineda JA, Recio E, Camacho A, Macias J, Almodovar C, Gonzalez-Serrano M, *et al*. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:445–449.
 - [142] Sanchez-Conde M, Montes-Ramirez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellon JM, Ramirez M, *et al*. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat* 2010;17:280–286.
 - [143] Castera L, Winnock M, Pambrun E, Paradis V, Perez P, Loko MA, *et al*. Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfecting patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration. *HIV Med* 2014;15:30–39.
 - [144] Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, *et al*. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44: 1511–1517.
 - [145] Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2589–2600.
 - [146] Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic Fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1214–1220.
 - [147] Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, *et al*. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960–974.
 - [148] Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, *et al*. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:214–219.
 - [149] 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;54:650–659.
 - [150] Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim do Y, Han KH, *et al*. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e44930.
 - [151] Nahon P, Kettaneh A, Tenger-Barna I, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, *et al*. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008;49:1062–1068.
 - [152] Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, *et al*. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J Hepatol* 2011;54:621–628.
 - [153] Maimone S, Calvaruso V, Pleguezuelo M, Squadrito G, Amadeo G, Jacobs M, *et al*. An evaluation of transient elastography in the discrimination of HBeAg-negative disease from inactive hepatitis B carriers. *J Viral Hepat* 2009;16:769–774.
 - [154] Ngo Y, Benhamou Y, Thibault V, Ingiliz P, Munteanu M, Lebray P, *et al*. An accurate definition of the status of inactive hepatitis B virus carrier by a combination of biomarkers (FibroTest-ActiTest) and viral load. *PLoS One* 2008;3:e2573.
 - [155] Castera L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, *et al*. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455–465.
 - [156] Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, *et al*. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40:371–378.
 - [157] Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abbrades JG, Marra F, Pietrobattista A, *et al*. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;48: 442–448.
 - [158] Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Serban A, Radu C, *et al*. Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:53–60.
 - [159] Petta S, Di Marco V, Camma C, Butera G, Cabibi D, Craxi A. Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1350–1360.
 - [160] Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467–2474.
 - [161] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, *et al*. Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–1321.
 - [162] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, *et al*. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403–408.
 - [163] Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, *et al*. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118–1124.
 - [164] Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, *et al*. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198–208.
 - [165] Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, *et al*. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with 7 non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;1188–1198.
 - [166] Fierbinteanu-Braticevici C, Andronescu D, Usvat R, Cretoiu D, Baicus C, Marinoschi G. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009;15: 5525–5532.
 - [167] Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, *et al*. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009;252:595–604.
 - [168] Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, *et al*. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18: 303–310.
 - [169] Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, Heide R, Janson C, Strobel D, *et al*. Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall Med* 2010;31:151–155.
 - [170] Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, Eguchi T, Kitajima Y, Kawaguchi Y, *et al*. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver Int* 2010;30:538–545.
 - [171] Piscaglia F, Salvatore V, Di Donato R, D'Onofrio M, Gualandi S, Gallotti A, *et al*. Accuracy of VirtualTouch Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging for the diagnosis of cirrhosis during liver ultrasonography. *Ultraschall Med* 2011;32:167–175.
 - [172] Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S, *et al*. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver Fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2112–2120.
 - [173] Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, Bahr MJ, Wedemeyer H, Malinski P, *et al*. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Dig Liver Dis* 2011;43:491–497.
 - [174] Sporea I, Sirli RL, Deleanu A, Popescu A, Focsa M, Danila M, *et al*. Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient elastography and liver biopsy in patients with chronic hepatopathies. *Ultraschall Med* 2011;32:S46–S52.
 - [175] Sporea I, Badea R, Sirli R, Lupsor M, Popescu A, Danila M, *et al*. How efficient is acoustic radiation force impulse elastography for the evaluation of liver stiffness? *Hepat Mon* 2011;11:532–538.
 - [176] Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, *et al*. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J Gas-*

troenterol 2011;46:705–711.

- [177] Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A, Jamoletti C, Elia S, Mattiello M, *et al.* Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2012;47:461–469.
- [178] Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, *et al.* Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol* 2012;81:4112–4118.
- [179] Ebinuma H, Saito H, Komuta M, Ojiro K, Wakabayashi K, Usui S, *et al.* Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan((R)). *J Gastroenterol* 2011;46:1238–1248.
- [180] Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, *et al.* Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19:e212–e219.
- [181] Nierhoff J, Chavez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2013;23:3040–3053.
- [182] Friedrich-Rust M, Buggisch P, de Knecht RJ, Dries V, Shi Y, Matschenz K, *et al.* Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2013;20:240–247.
- [183] Sporea I, Sirli R, Bota S, Popescu A, Sendroiu M, Jurchis A. Comparative study concerning the value of acoustic radiation force impulse elastography (ARFI) in comparison with transient elastography (TE) for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:1310–1316.
- [184] Fierbinteanu Braticevici C, Sporea I, Panaiteanu E, Tribus L. Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:1942–1950.
- [185] Friedrich-Rust M, Romen D, Vermehren J, Kriener S, Sadet D, Herrmann E, *et al.* Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Eur J Radiol* 2012;81:e325–e331.
- [186] Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B, *et al.* Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;55:666–672.
- [187] Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010;256:640–647.
- [188] Bavu E, Gennison JL, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, *et al.* Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol* 2011;37:1361–1373.
- [189] Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 2012;56:2125–2133.
- [190] Piscaglia F, Marinelli S, Bota S, Serra C, Venerandi L, Leoni S, *et al.* The role of ultrasound elastographic techniques in chronic liver disease: current status and future perspectives. *Eur J Radiol* 2014;83:450–455.
- [191] Crespo G, Fernandez-Varo G, Marino Z, Casals G, Miquel R, Martinez SM, *et al.* ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol* 2012;57:281–287.
- [192] Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) – A new modality for the evaluation of liver fibrosis. *Med Ultrasonography* 2010;12:26–31.
- [193] Huwart L, Sempoux C, Vicaute E, Salameh N, Annet L, Danse E, *et al.* Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135:32–40.
- [194] Bohte AE, de Niet A, Jansen L, Bipat S, Nederveen AJ, Verheij J, *et al.* Non-invasive evaluation of liver fibrosis: a comparison of ultrasound-based transient elastography and MR elastography in patients with viral hepatitis B and C. *Eur Radiol* 2014;24:638–648.
- [195] Ichikawa S, Motosugi U, Morisaka H, Sano K, Ichikawa T, Tatsumi A, *et al.* Comparison of the diagnostic accuracies of magnetic resonance elastography and transient elastography for hepatic fibrosis. *Magn Reson Imaging* 2015;33:26–30.
- [196] Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, *et al.* Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009;50:59–68.
- [197] Cross TJ, Calvaruso V, Maimone S, Carey I, Chang TP, Pleguezuelo M, *et al.* Prospective comparison of Fibroscan, King's score and liver biopsy for the assessment of cirrhosis in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2010;17:546–554.
- [198] Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chan HL. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1095–1103.
- [199] Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP, Rousselet MC, Sturm N, Foucher J, *et al.* A new combination of blood test and fibroscan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1255–1263.
- [200] Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP, Fouchard-Hubert I, Gallois Y, Oberti F, *et al.* Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. *Hepatology* 2012;55:58–67.
- [201] Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY, *et al.* Prospective validation of FibroTest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012;7:e35825.
- [202] Wong GL, Chan HL, Choi PC, Chan AW, Yu Z, Lai JW, *et al.* Non-invasive algorithm of enhanced liver fibrosis and liver stiffness measurement with transient elastography for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:197–208.
- [203] Tremblant PM, Lampertico P, Parkes J, Tanwar S, Vigano M, Facchetti F, *et al.* Performance of Enhanced Liver Fibrosis test and comparison with transient elastography in the identification of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2014;21:430–438.
- [204] Poyndar T, Ingiliz P, Elkrif L, Munteanu M, Lebray P, Morra R, *et al.* Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PLoS One* 2008;3:e3857.
- [205] Boursier J, Vergnol J, Sawadogo A, Dakka T, Michalak S, Gallois Y, *et al.* The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int* 2009;29:1507–1515.
- [206] Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, *et al.* Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:686–693.
- [207] Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007;13:525–531.
- [208] Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, *et al.* SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1821–1827.
- [209] Bourliere M, Penaranda G, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, Portal I, *et al.* Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. *J Viral Hepat* 2006;13:659–670.
- [210] Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Mangia A, Di Marco V, Pirisi M, *et al.* Comparison of three algorithms of non-invasive markers of fibrosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:92–104.
- [211] Poyndar T, de Ledinghen V, Zarski JP, Stanciu C, Munteanu M, Vergnol J, *et al.* Relative performances of FibroTest, Fibroscan, and biopsy for the assessment of the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a step toward the truth in the absence of a gold standard. *J Hepatol* 2012;56:541–548.
- [212] Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52: 191–198.
- [213] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392–420.
- [214] AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C; 2015 <<http://www.hcvguidelines.org>> p. Accessed February 19.
- [215] Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, *et al.* Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24: 1002–1007.
- [216] Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, *et al.* Clinical factors associated with liver stiffness in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7: 227–233.
- [217] Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, *et al.* Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3071–3081.
- [218] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196–202.
- [219] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.
- [220] Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia – As common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10: 307–318.
- [221] Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, *et al.* Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2014. [http:// dx.doi.org/10.1002/hep.27368](http://dx.doi.org/10.1002/hep.27368).
- [222] Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, Mills PR, Barrera F, *et al.* Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145: e784.
- [223] Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357–1365.

- [224] Wong VW, Chu WC, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Ong A, *et al.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012;61:409–415.
- [225] Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91–100.
- [226] Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009;51:371–379.
- [227] Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs. nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643–654, e9.
- [228] Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, *et al.* Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969–974.
- [229] McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosis-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148–1155.
- [230] Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, *et al.* A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550–556.
- [231] European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57: 399–420.
- [232] Chrostek L, Panasiuk A. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:8018–8023.
- [233] Parkes J, Guha IN, Harris S, Rosenberg WM, Roderick PJ. Systematic review of the diagnostic performance of serum markers of liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Comp Hepatol* 2012;11:5.
- [234] Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, *et al.* Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49: 97–105.
- [235] Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J, *et al.* Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010;59:1245–1251.
- [236] Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, *et al.* Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010542.
- [237] EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–267.
- [238] Farkkila M, Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Niemela O. Serological markers for monitoring disease progression in noncirrhotic primary biliary cirrhosis on ursodeoxycholic acid therapy. *Liver Int* 2008;28:787–797.
- [239] Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS, *et al.* Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatology* 2008;48:1549–1557.
- [240] Talwalkar JA. Current and emerging surrogate markers of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2008;28:761–763.
- [241] Voumvouraki A, Koulentaki M, Notas G, Sfakianaki O, Kouroumalis E. Serum surrogate markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2011;22:77–83.
- [242] Floreani A, Cazzagon N, Martinez D, Cavalletto L, Baldo V, Chemello L. Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2011; 43:887–892.
- [243] Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, *et al.* Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:441–447.
- [244] Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, *et al.* Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146: 970–979, quiz e915–e976.
- [245] Shin NY, Kim MJ, Lee MJ, Han SJ, Koh H, Namgung R, *et al.* Transient elastography and sonography for prediction of liver fibrosis in infants with biliary atresia. *J Ultrasound Med* 2014;33:853–864.
- [246] Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9: 57–63.
- [247] Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127:981–985.
- [248] Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Nasser-Moghaddam S, Rakhshani N, Tavangar SM, Sohrabpour AA, *et al.* Reversibility of cirrhosis in autoimmune hepatitis. *Am J Med* 2004;117:125–129.
- [249] Romanque P, Stickel F, Dufour JF. Disproportionally high results of transient elastography in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2008;28:1177–1178.
- [250] Afdhal NH, Zeuzem S, Schooley RT, Thomas DL, Ward JW, Litwin AH, *et al.* The new paradigm of hepatitis C therapy: integration of oral therapies into best practices. *J Viral Hepat* 2013;20:745–760.
- [251] EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
- [252] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661–662.
- [253] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, *et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012;6:531–561.
- [254] Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziv V, Chevret S, Jardel C, Moussalli J, *et al.* Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat* 2002;9:128–133.
- [255] Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003;38:481–492.
- [256] Fontana RJ, Bonkovsky HL, Naishadham D, Dienstag JL, Sterling RK, Lok AS, *et al.* Serum fibrosis marker levels decrease after successful antiviral treatment in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:219–226.
- [257] Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Res* 2009;83:127–134.
- [258] Vergniol J, Foucher J, Castera L, Bernard PH, Tournan R, Terrebbonne E, *et al.* Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *J Viral Hepat* 2009;16:132–140.
- [259] Martinez SM, Fernandez-Varo G, Gonzalez P, Sampson E, Bruguera M, Navasa M, *et al.* Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:138–148.
- [260] Hezode C, Castera L, Roudot-Thoraval F, Bouvier-Alias M, Rosa I, Roulot D, *et al.* Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:656–663.
- [261] Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, Thabut D, Lebray P, Rudler M, *et al.* Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59: 675–683.
- [262] Stasi C, Arena U, Zignego AL, Corti G, Monti M, Triboli E, *et al.* Longitudinal assessment of liver stiffness in patients undergoing antiviral treatment for hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2013;45:840–843.
- [263] Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, *et al.* Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014;60:65–76.
- [264] Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, *et al.* Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303–1313.
- [265] Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, *et al.* Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132: 517–524.
- [266] D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, Rumi MG, Donato MF, Paradis V, *et al.* The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol* 2013;59:251–256.
- [267] Klibansky DA, Mehta SH, Curry M, Nasser I, Challies T, Afdhal NH. Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2012;19:e184–e193.
- [268] Vergniol J, Foucher J, Terrebbonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, *et al.* Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1970–1979, 1979, e1971–e1973.
- [269] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, *et al.* Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886–893.
- [270] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, *et al.* Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743–1751.
- [271] Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, *et al.* Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468–475.
- [272] Poynard T, Zoulim F, Ratziv V, Degos F, Imbert-Bismut F, Deny P, *et al.* Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1970–1980.
- [273] Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis S, Ratziv V, Benhamou Y. Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTest-ActiTest) in patients infected by hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2009;16:203–213.
- [274] Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, *et al.* On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. *Antivir Ther* 2011;16:165–172.
- [275] Fung J, Lai CL, Wong DK, Seto WK, Hung I, Yuen MF. Significant changes in

liver stiffness measurements in patients with chronic hepatitis B: 3-year follow-up study. *J Viral Hepat* 2011;18:e200–e205.

- [276] Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, Tanai H, *et al.* Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. *Hepatol Res* 2011;41:1178–1188.
- [277] Enomoto M, Mori M, Ogawa T, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, *et al.* Usefulness of transient elastography for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: regression of liver stiffness during entecavir therapy. *Hepatol Res* 2010;40:853–861.
- [278] Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S, *et al.* Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2011;46:1324–1334.
- [279] Lim SG, Cho SW, Lee YC, Jeon SJ, Lee MH, Cho YJ, *et al.* Changes in liver stiffness measurement during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2011;58:539–545.
- [280] Kuo YH, Lu SN, Chen CH, Chang KC, Hung CH, Tai WC, *et al.* The changes of liver stiffness and its associated factors for chronic hepatitis B patients with entecavir therapy. *PLoS One* 2014;9:e93160.
- [281] Poyndar T, Vergnol J, Ngo Y, Foucher J, Thibault V, Munteanu M, *et al.* Staging chronic hepatitis B into seven categories, defining inactive carriers and assessing treatment impact using a fibrosis biomarker (FibroTest(R)) and elastography (FibroScan(R)). *J Hepatol* 2014;61:994–1003.
- [282] de Ledinghen V, Vergnol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, *et al.* Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:979–988.
- [283] Lee HW, Yoo EJ, Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim do Y, *et al.* Prediction of development of liver-related events by transient elastography in hepatitis B patients with complete virological response on antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1241–1249.
- [284] Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, *et al.* Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology* 2015. [http:// dx.doi.org/10.1002/hep.27735](http://dx.doi.org/10.1002/hep.27735).
- [285] Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1791–1798.
- [286] Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, *et al.* Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290–1297.
- [287] Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, *et al.* Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261–1268.
- [288] Lemoine M, Katsahian S, Ziolo M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F, *et al.* Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1102–1110.
- [290] Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, *et al.* Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013;33:62–71.
- [289] Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, *et al.* Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *J Hepatol* 2012;56:103–108.
- [291] Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Pinter M, Homoncik M, Peck-Radosavljevic M. Non-selective beta-blockers improve the correlation of liver stiffness and portal pressure in advanced cirrhosis. *J Gastroenterol* 2012;47:561–568.
- [292] Carrion JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, *et al.* Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2010;51:23–34.
- [293] Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrion JA, Marino Z, Londono MC, *et al.* Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. *Am J Transplant* 2014;14:375–383.
- [294] Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, *et al.* Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006;45:230–235.
- [295] Nguyen-Khac E, Saint-Leger P, Tramier B, Coevoet H, Capron D, Dupas JL. Noninvasive diagnosis of large esophageal varices by fibroscan: strong influence of the cirrhosis etiology. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34: 1146–1153.
- [296] Pritchett S, Cardenas A, Manning D, Curry M, Afdhal NH. The optimal cut-off for predicting large oesophageal varices using transient elastography is disease specific. *J Viral Hepat* 2011;18:e75–e80.
- [297] Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012;56:696–703.
- [298] Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:164–170.
- [299] Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, *et*

al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology* 2012;144:e102.

- [300] Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, *et al.* Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:646–654.
- [301] Sharma P, Kirnake V, Tyagi P, Bansal N, Singla V, Kumar A, *et al.* Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1101–1107.
- [302] Calvaruso V, Bronte F, Conte E, Simone F, Craxi A, Di Marco V. Modified spleen stiffness measurement by transient elastography is associated with presence of large oesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus cirrhosis. *J Viral Hepat* 2013;20:867–874.
- [303] Giannini E, Botta F, Borro P, Rizzo D, Romagnoli P, Fasoli A, *et al.* Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52:1200–1205.
- [304] Giannini EG, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, *et al.* Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2511–2519.
- [305] Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik YH, *et al.* A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 1382–1390.
- [306] Park SH, Park TE, Kim YM, Kim SJ, Baik GH, Kim JB, *et al.* Non-invasive model predicting clinically-significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1289–1293.
- [307] Thabut D, Imbert-Bismut F, Cazals-Hatem D, Messous D, Muntenau M, Valla DC, *et al.* Relationship between the Fibrotest and portal hypertension in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:359–368.
- [308] Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, Castera L, Halfon P, Bourliere M, *et al.* Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol* 2010;53:630–638.
- [309] Thabut D, Trabut JB, Massard J, Rudler M, Muntenau M, Messous D, *et al.* Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int* 2006;26:271–278.
- [310] Feier D, Lupsor Platon M, Stefanescu H, Badea R. Transient elastography for the detection of hepatocellular carcinoma in viral C liver cirrhosis. Is there something else than increased liver stiffness? *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:283–289.
- [311] Kuo YH, Lu SN, Hung CH, Kee KM, Chen CH, Hu TH, *et al.* Liver stiffness measurement in the risk assessment of hepatocellular carcinoma for patients with chronic hepatitis. *Hepatol Int* 2010;4:700–706.
- [312] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Yoshida H, Sato S, Kato N, *et al.* Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:839–843.
- [313] Nahon P, Kettaneh A, Lemoine M, Seror O, Barget N, Trinchet JC, *et al.* Liver stiffness measurement in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21: 214–219.
- [314] Akima T, Tamano M, Hiraishi H. Liver stiffness measured by transient elastography is a predictor of hepatocellular carcinoma development in viral hepatitis. *Hepatol Res* 2011;41:965–970.
- [315] Chon YE, Jung ES, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Han KH, *et al.* The accuracy of noninvasive methods in predicting the development of hepatocellular carcinoma and hepatic decompensation in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:518–525.
- [316] Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim do Y, Park JY, *et al.* Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885–894.
- [317] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, *et al.* Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49: 1954–1961.
- [318] Narita Y, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Ishikawa S, *et al.* Prediction of liver stiffness hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based anti-viral therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:137–143.
- [319] Wang HM, Hung CH, Lu SN, Chen CH, Lee CM, Hu TH, *et al.* Liver stiffness measurement as an alternative to fibrotic stage in risk assessment of hepatocellular carcinoma incidence for chronic hepatitis C patients. *Liver Int* 2013;33:756–761.
- [320] Kim do Y, Song KJ, Kim SU, Yoo EJ, Park JY, Ahn SH, *et al.* Transient elastography-based risk estimation of hepatitis B virus-related occurrence of hepatocellular carcinoma: development and validation of a predictive model. *Oncotargets Ther* 2013;6:1463–1469.
- [321] Kim SU, Lee JH, Kim do Y, Ahn SH, Jung KS, Choi EH, *et al.* Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. *PLoS One* 2012;7:e36676.
- [322] Robic MA, Procopet B, Metivier S, Peron JM, Selves J, Vinel JP, *et al.* Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients

- with chronic liver disease: A prospective study. *J Hepatol* 2011;55: 1017–1024.
- [323] Poynard T, Vergniol J, Ngo Y, Foucher J, Munteanu M, Merrouche W, *et al.* Staging chronic hepatitis C in seven categories using fibrosis biomarker (Fibro-Test) and transient elastography (FibroScan(R)). *J Hepatol* 2014;60: 706–714.
- [324] Wong GL, Chan HL, Wong CK, Leung C, Chan CY, Ho PP, *et al.* Liver stiffness- based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2014;60:339–345.
- [325] Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, *et al.* Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010;28:1660–1665.
- [326] Merchant N, Rivero-Juarez A, Tellez F, Merino D, Jose Rios-Villegas M, Marquez-Solero M, *et al.* Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:228–238.
- [327] Macias J, Camacho A, Von Wichmann MA, Lopez-Cortes LF, Ortega E, Tural C, *et al.* Liver stiffness measurement versus liver biopsy to predict survival and decompensations of cirrhosis among HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Aids* 2013;27:2541–2549.
- [328] Pang JX, Zimmer S, Niu S, Crotty P, Tracey J, Pradhan F, *et al.* Liver stiffness by transient elastography predicts liver-related complications and mortality in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2014;9:e95776.