

EVALUAREA NEINVAZIVĂ A HEPATOPATIILOR DIFUZE CU AJUTORUL ELASTOGRAFIEI TRANZITORII UNIDIMENSIONALE (FIBROSCAN®)

*Noninvasive evaluation of diffuse hepatopathies
with the help of unidimensional transient
elastography (Fibroscan®)*

As. Univ. Dr. Monica Lupșor, Prof. Dr. Radu Badea, Dr. Horia Ștefănescu
Clinica Medicală III, Universitatea de Medicină
și Farmacie Iuliu-Hațieganu, Cluj-Napoca

REZUMAT

Oricare ar fi natura agresiunii asupra ficatului, se pare că se respectă modelul inflamație → necroză → vindecare (fibroză) → regenerare (ciroză) → displazie → carcinom hepatocelular. În acest traseu, un element important este fibroza – un proces dinamic, cu potențial de reversibilitate.

Pentru moment, standardul de aur în evaluarea fibrozei hepatice este biopsia (PBH). Prin intermediul PBH se poate stabili cu certitudine diagnosticul, se poate evalua severitatea necroinflamatiei și fibrozei și se evidențiază posibilele afecțiuni concomitente hepatice.

Cuvinte cheie: hepatopatii, elastografie, necroinflamatie

ABSTRACT

No matter what the nature of the liver injury may be, it seems that the pattern inflammation - necrosis - cure (fibrosis) - regeneration (cirrhosis) - dysplasia - hepatocarcinoma is always the same.

Key words: hepatopathies, elastography, necroinflammation

Evoluția afecțiunilor hepatice difuze este variabilă dar, în general, destul de îndelungată. Chiar și formele mai severe de hepatită cronică au o tendință lent progresivă care necesită decade, adesea peste 20-30 de ani.

Oricare ar fi natura agresiunii asupra ficatului, se pare că se respectă modelul inflamație → necroză → vindecare (fibroză) → regenerare (ciroză) → displazie → carcinom hepatocelular. În acest traseu, un element important este fibroza – un proces dinamic, cu potențial de reversibilitate.

Pentru moment, standardul de aur în evaluarea fibrozei hepatice este biopsia (PBH). Posibilitățile de evaluare ale fibrozei sunt semicantitative și sunt structurate sub formă de scoruri: Knodell, Ishak, Desmet-Sheuer, Metavir. Scorul Metavir, frecvent

utilizat pentru stadializarea hepatitei cronice de tip C cuantifică fibroza astfel (4): stadiul I (F1, fibroză portală) – expansiune fibroasă ușoară a spațiilor porte; stadiul II (F2, fibroză periportală) – lanțuri fine de țesut conjunctiv în zona 1, cu rare septe portal-portale; stadiul III (F3, fibroză septală) – punți de țesut conjunctiv care leagă spațiile porte cu alte spații porte și cu venele centrolobulare, distorsionare minimă a arhitecturii, dar fără noduli regenerativi; stadiul IV (F4, ciroză) – fibroză în punți și noduli de regenerare.

Prin intermediul PBH se poate stabili cu certitudine diagnosticul, se poate evalua severitatea necroinflamatiei și fibrozei și se evidențiază posibilele afecțiuni concomitente hepatice. Dar, biopsia are, alături de virtuțile sale diagnostice, o

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Monica Lupșor, UMF „Iuliu Hațieganu, Str. Victor Babeș, Nr. 8, Cluj Napoca, Cod poștal 4012

serie de limitări care stimulează cercetările pentru evaluarea neinvazivă a fibrozei. Dezavantajele biopsiei sunt reprezentate de caracterul invaziv, cu posibile efecte secundare (durere în 30-40% dintre cazuri, hemoragie, peritonită biliară, penetrația viscerelor abdominale, pneumotorace - 3%, sau chiar deces - 2/10.000 dintre cazuri) (1, 2). În plus, în 24% dintre cazuri pot exista erori de eșantionare (fie datorită fragmentării specimenului recoltat, fie datorită mărimii inadecvate). De fapt, procesul de fibroză nu are întotdeauna o distribuție omogenă la nivelul ficatului, iar specimenul bioptic recoltat reprezintă, în medie, numai 1/125.000 din volumul total al ficatului. La aceasta se adaugă variabilitatea intra și interobservator (prezentă în 10-20% dintre cazuri). Se poate ajunge astfel la o rată de screening fals negativ a cirozei de 24% (3).

Se impune, așadar, punerea la punct a unor modalități alternative de diagnostic a fibrozei hepatice. Din acest punct de vedere există preocupări care au dus la elaborarea de metode,



Figura 1. Fibroscan

Vibratorul generează o vibrație indolentă care dă naștere unui tren de unde elastice ce vor fi transmise prin tegument, țesut celular subcutanat, până în ficat. În paralel cu activarea vibrației, transductorul realizează o serie de achiziții de ultrasunete, cu o frecvență de repetiție de 4 kHz. Prin compararea semnalelor ultrasonore succesive obținute în acest fel, se pot configura rapoartele de deformare ale țesuturilor, determinate de propagarea unei unde elastice și în final se poate măsura rigiditatea ficatului. Cu cât mediul este mai rigid, cu atât va fi mai mare viteza de propagare a trenului de unde (fig 3) (5).

fie serologice, fie imagistice, toate neinvazive, pentru determinarea prezenței fibrozei hepatice și cuantificarea acesteia. Noninvazivitatea este un principiu care merită aplicat în orice situație, dar cu atât mai mult în cadrul hepatopatiilor difuze, unde cuantificarea fibrozei are o valoare prognostică, permițând aprecierea riscului de progresiune spre ciroză și contribuind astfel la stabilirea deciziei terapeutice, respectiv la urmărirea eficacității tratamentului anti-fibrotic (4).

Ultima descoperire tehnologică în evaluarea fibrozei hepatice este Fibroscanul® (Echosens, Paris), un ecograf special adaptat care utilizează principiul elastografiei tranzitorii (ET) unidimensionale pentru măsurarea rigidității hepatice.

PRINCIPIUL ELASTOGRAFIEI TRANZITORII UNIDIMENSIONALE

Aparatul dispune de un transductor special, care este montat în axul unui vibrator mecanic. (fig. 1, 2)



Figura 2. Transductor montat în axul unui vibrator mecanic

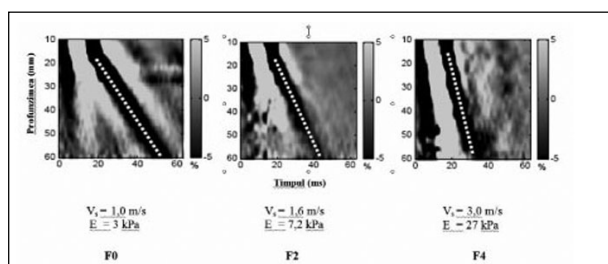


Figura 3. Rapoartele de deformare ale ficatului în diverse grade de fibroză. Suprafețele negre corespund compresiei, iar cele luminoase, întinderilor. Linia albă reprezintă viteza de propagare a unde elastice. Se observă că, pe măsură ce crește gradul fibrozei (de la F0 la F4), crește și viteza de propagare a trenului de unde, iar panta graficului scade.

crește și viteza de propagare a trenului de unde, iar panta graficului scade.

Rezultatele sunt exprimate în kiloPascali (kPa) și corespund valorii medii a 10 măsurători valide. Valorile pe care le poate determina echipamentul sunt cuprinse între 2,5 și 75 kPa. Tehnica ET măsoară elasticitatea unui volum echivalent cu un cilindru cu diametrul de 1 cm și lungimea de 4 cm (măsurătoarea se face pe o distanță cuprinsă între 25 și 45 mm față de tegument). Acest volum, reprezentând cca. 1/500 din volumul ficatului, este de cel puțin 100 de ori mai mare decât cel obținut prin intermediul unei biopsii hepatice și ca urmare este mult mai reprezentativ pentru întregul parenchim (5, 6).

Această metodă s-a dovedit a fi reproductibilă (coeficient de variație standardizat 3%), operator-independentă și bine corelată cu gradul fibrozei. Analiza multivariată a relației dintre valoarea rigidității hepatice și fibroză, activitatea necroinflamatorie și respectiv steatoză a arătat în unele studii o corelație semnificativă cu gradul de fibroză, dar lipsa corelației cu activitatea necroinflamatorie și, respectiv, steatoza (5).

Cu toate acestea însă, autorii conceptului inițial au recunoscut, prin studii in vitro, că este puțin probabil ca un singur parametru fizic (rigiditatea) să descrie în totalitate un sistem biologic complex în care fibroza reprezintă doar o parte (7). Într-un studiu prospectiv pe 324 pacienți biopsiați cu infecție virală C în care au fost analizate modificările histopatologice care influențează rigiditatea hepatică, noi am găsit o corelație puternică între rigiditate și fibroză ($r=0.759$, $p<0.0005$), dar, în același timp, o corelație medie cu activitatea necroinflamatorie ($r=0.378$, $p<0.0005$) și una slabă, dar semnificativă statistic, cu steatoza ($r=0.255$, $p<0.0005$) (8). Important este să ne dăm

seama care este gradul steatozei și respectiv a inflamației de la care acestea au o influență asupra rigidității hepatice.

APLICAȚII CLINICE ALE ET

Hepatitele cronice

Primele afecțiuni care au beneficiat de elastografia tranzitorie unidimensională (EUT) au fost hepatitele cronice de etiologie virală C (HCV) (9).

Utilizarea practică a metodei se bazează pe stabilirea unor valori prag ale rigidității hepatice pentru fiecare stadiu de fibroză. Diagnosticul stadiului $F = 2$, $F = 3$ și respectiv $F = 4$ de fibroză se face pe baza valorilor rigidității hepatice de 7,1-8,8 kPa, 9,5-9,6 kPa și respectiv 12,5-14,6 kPa (4, 10).

În general, atât timp cât valoarea rigidității hepatice este sub 7 kPa, se poate considera că nu există fibroză sau că fibroza este minimă (stadiul F0-F1 după scorul Metavir). La valori mai mari de 10 kPa, fibroza este cu probabilitate severă (F3-F4), iar peste 14 kPa, existența unei ciroze este certă.

Valorile cutoff au fost definite utilizând curbele ROC astfel încât să maximalizeze suma între sensibilitate și specificitate. Diferențele între valorile cutoff pot fi date și de diferențele în prevalența fiecărui stadiu al fibrozei în loturile studiate. Ca urmare, deși valorile cutoff definite într-o anumită populație pot fi relevante, s-ar putea ca ele să nu poată fi aplicate în alte populații unde prevalența este diferită. De aceea, corect este ca fiecare centru care posedă un astfel de echipament să realizeze propriile studii de validare. În tabelul 1 ilustrăm valorile cutoff obținute în 2 studii pilot la pacienți cu infecție virală C, alături de valorile obținute în Clinica Medicală III Cluj-Napoca (tabelul 1) (4, 8, 10).

Tabelul 1 – Performanța diagnostică a Fibroscanului în evaluarea fibrozei în hepatita virală C

		Rigiditate (kPa)	Sn (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUROC
F ≥ 1	Ziol (2005)	-	-	-	-	-	-
	Castera (2005)	-	-	-	-	-	-
	Lupsor (2008)	4,9	87,54	92,31	99,63	24,00	0,936
F ≥ 2	Ziol (2005)	8,8	56	91	88	56	0,79
	Castera (2005)	7,1	67	89	95	48	0,83
	Lupsor (2008)	7,4	75,96	83,64	89,77	64,79	0,862
F ≥ 3	Ziol (2005)	9,6	86	85	71	93	0,91
	Castera (2005)	9,5	73	91	87	81	0,90
	Lupsor (2008)	9,1	86,79	83,96	73,02	92,71	0,910
F = 4	Ziol (2005)	14,6	86	96	78	97	0,97
	Castera (2005)	12,5	87	91	77	95	0,91
	Lupsor (2008)	11,8	86,96	90,76	72,29	96,17	0,938

Rezultate similare cu cele obținute în hepatita cronică C s-au înregistrat și în alte hepatopatii cronice virale. Pe loturi mari de pacienți cu hepatită cronică B s-a constatat o valoare diagnostică a ET similară cu cea obținută la pacienții cu hepatită C, ariile de sub curba ROC pentru F2, F3 și respectiv F4 la acești pacienți fiind de 0,81; 0,92 și respectiv 0,90 (11). În studii multicentrice pe pacienți cu coinfecție virală C și HIV s-a constatat că rigiditatea hepatică se corelează de asemenea semnificativ cu stadiul fibrozei, aria de sub curba ROC fiind de 0,72 pentru diagnosticul F2 și respectiv 0,97 pentru diagnosticul F4 (12).

Metoda are o eficiență comparabilă cu testele serologice de evaluare a fibrozei (10). Astfel, acuratețea diagnostică a Fibroscanului și Fibrotestului este asemănătoare în screeningul pacienților care urmează să fie tratați (F=2) și la cei cu fibroză severă (F=3). Dintre 3 metode folosite în etapa actuală pentru evaluarea neinvazivă a fibrozei hepatice (Fibroscan – FS, Fibrotest – FT și APRI – raportul între ASAT și trombociti), s-a constatat că utilizarea combinată a Fibroscanului (FS) și FibroTestului (FT) au oferit cea mai bună performanță diagnostică, atât pentru fibroza semnificativă (F=2), cât și pentru fibroza severă/ciroză (F3-F4). Atunci când rezultatele FS și FT sunt concordante, biopsia hepatică confirmă diagnosticul de fibroză în 84% dintre cazuri pentru stadiile semnificative (F=2), în 95% dintre cazuri pentru fibroza severă (F=3) și în 94% pentru ciroză (F = 4). În baza acestor rezultate s-a propus un algoritm de management clinic utilizând combinația FS + FT ca primă linie de abordare și apoi apelând la PBH doar în cazurile în care rezultatele FS și FT sunt în dezacord. Respectând acest algoritm, PBH poate fi evitată la 77% dintre pacienții cu fibroză semnificativă (10).

Principalul avantaj al elastografiei comparativ cu markerii fibrozei și scorurile biochimice este acela că măsoară cantitativ parametri fizici direct la nivelul ficatului și nu există interferențe cu afecțiuni extrahepatice. Elastografia reprezintă o cu totul altă abordare și astfel ar putea fi o metodă complementară față de markerii fibrozei și scorurile biochimice pentru o mai bună evaluare a fibrozei hepatice, în absența biopsiei hepatice (13).

Ciroza hepatică

Un alt domeniu de aplicație al elastografiei este diagnosticul imediat, noninvaziv al cirozei. La pacientul cirotic, indiferent de etiologie, rigiditatea ficatului variază între 12,5/14,5 și 75,5 kPa. ET reprezintă o metodă rapidă, neinvazivă pentru

detectarea cirozei, importanța practică fiind reprezentată de faptul că uneori ciroza compensată este subdiagnosticată dacă se folosesc doar criteriile clinice sau ecografice. Combinația dintre ultrasonografia convențională și ET crește însă acuratețea diagnosticului de ciroză până la 94,4% ceea ce constituie practic o înlocuire a PBH (14). Pe de altă parte, utilizând această metodă se poate verifica dacă o ecostructură inomogenă, de tip „dezorganizare structurală” are ca substrat real ciroza sau orientează spre căutarea altei patologii, cum ar fi de exemplu o infiltrare în cadrul unei afecțiuni hematologice (15).

Semnificația prognostică a valorilor rigidității hepatice este în curs de evaluare. Unii autori au indicat, cu o valoare predictivă negativă de peste 90%, valorile prag sugestive pentru prezența unor complicații (16):

- 27, 5 kPa pentru varice esofagiene gradul 2/3;
- 37,5 kPa pentru ciroza în stadiul Child B sau C;
- 49,1 kPa pentru ascită;
- 53,7 kPa pentru hepatocarcinom;
- 62,7 kPa pentru sângerare din varicele esofagiene.

În practica clinică însă, riscul de ciroză decompensată se poate exclude la pacienții cu rigiditatea ficatului <27 kPa.

În ceea ce privește corelația dintre rigiditatea hepatică (determinată prin ET) și prezența varicelor esofagiene, s-a constatat că la pacienții cu ciroză confirmată histologic valoarea rigidității hepatice crește odată cu creșterea gradului varicelor esofagiene. O valoare a rigidității sub 19 kPa se corelează cu lipsa varicelor esofagiene de grad mare (Se-84%, PPV-47%, NPV-93%, AUROC-0,83) ceea ce sugerează că s-ar putea evita endoscopia digestivă superioară în cca. 50% dintre situații (17). La valori prag ceva mai joase – de peste 17,6 kPa, deși corelația cu varicele esofagiene este pozitivă, valoarea predictivă pozitivă și respectiv negativă pentru detectarea acestora este de numai 66% și respectiv 77% fără o relație clară cu gradul varicelor (18). De asemenea, există o corelație directă și între rigiditatea hepatică și gradientul presional venos porto – hepatic, dar nu se poate spune cu siguranță că elastografia poate fi un substitut pentru această tehnică invazivă. Totuși, ET este utilă pentru identificarea pacienților cu hipertensiune portală, mai ales când este suspectată clinic, precum și pentru identificarea pacienților cu risc de recurență a hepatitei C posttransplant. (18)

Sunt necesare studii prospective pe loturi mari de pacienți care să confirme dacă elastografia poate sau nu să fie folosită pentru stratificarea riscului sau pentru screeningul complicațiilor cirozei, pe termen lung.

Hepatitele acute

Studiile efectuate în ultimul an au demonstrat că modificările tisulare asociate unei hepatite acute duc la o creștere semnificativă a rigidității hepatice, uneori până la valori de rang cirotic, datorită intumescenței celulare marcate (19, 20). Contribuția acestor modificări non-fibrotice asupra rigidității a fost demonstrată prin reducerea progresivă a rigidității în paralel cu scăderea transaminazelor. Din punct de vedere practic, este important deci ca valorile rigidității la pacienții cu hepatite acute să fie interpretate cu atenție. La acești pacienți, nu vom putea pune cu certitudine diagnosticul de fibroză severă sau ciroză. Corect este să se aștepte normalizarea transaminazelor și de-abia în momentul îndepărtării aportului potențial al inflamației asupra rigidității vom putea vedea starea de fond a fibrozei și vom putea spune dacă a fost vorba de o hepatită acută sau de o hepatită cronică cu fibroza preexistentă, în puseu de acutizare!

AVANTAJELE EVALUĂRII FIBROZEI HEPATICE FOLOSIND TEHNICA ELASTOGRAFIEI UNIDIMENSIONALE TRANZITORII

Față de alți indicatori diagnostici sau modele predictive bazate pe teste de laborator, evaluarea fibrozei pe baza elastografiei prezintă câteva avantaje importante (21, 22):

- este ușor de folosit; este neinvazivă, indoloră, nu necesită anestezie sau spitalizare fiind implicit ușor acceptată de pacient;
- este rapidă, timpul total necesar examinării fiind foarte scurt;
- nu este influențată de mișcările cardiace sau respiratorii;
- nu este influențată de afecțiuni concomitente;
- este operator independentă;
- volumul hepatic din care se evaluează fibroza este de 150-400 ori mai mare decât cel obținut prin intermediul unei biopsii hepatice.

LIMITĂRI TEHNICE

La 5-8% dintre cazuri nu poate fi evaluată fibroza hepatică cu ajutorul ETU (Fibroscan®). Dintre posibilele cauze amintim:

- obezitatea (eventual, utilizarea unui ecograf pentru a găsi fereastra optimă de abordare ar putea crește abilitatea de a evalua rigiditatea la pacienții supraponderali);
- spațiu intercostal îngust;
- ascita (în această situație existența ascitei demonstrează deja o ciroză decompensată)
- calitatea parenchimului hepatic și ale structurilor intrahepatice;
- structuri vasculare largi în fereastra de achiziție (pot da rezultate false).

În prezent se caută soluții tehnice, care țin de construcția sondei, pentru a putea fi depășite aceste neajunsuri.

Eșecul ETU se întâlnește în 4,5% dintre cazuri, singurul factor asociat cu eșecul măsurătorii fiind indicele de masa corporală mai mare sau egal cu 28 (23). De amintit că metoda nu s-a aplicat pacienților cu ascită, din moment ce ascita este una din limitările tehnice ale acestei metode.

CONCLUZII

Evaluarea rigidității hepatice cu ajutorul elastografiei tranzitorii unidimensionale (Fibroscan®) poate fi o alternativă la biopsia hepatică în cazul în care parametrul care se dorește a fi evaluat este fibroza.

Metoda a fost dezvoltată ca o procedură de stadializare a bolii. Nu poate determina cauza afecțiunii hepatice și nu poate formula diagnostice diferențiale subtile, cum ar fi cel dintre steatoză și steatohepatita nonalcoolică. De asemenea, nu poate grada activitatea necroinflamatorie și, ca urmare, nu va putea suplini determinarea transaminazelor, dar ar putea substitui în schimb biopsia hepatică în evaluarea progresiei afecțiunii spre ciroză.

Această tehnică diferențiază foarte bine pacienții fără fibroză sau cu fibroză ușoară (F0-F1) față de cei cu fibroza importantă (F2-F4), diferențiere care reprezintă un factor de prognostic important și care face indicația de terapie pentru majoritatea ghidurilor internaționale (pentru hepatita cronică virală C).

Acuratețea diagnostică a ET este foarte bună, nu numai pentru screeningul fibrozei severe respectiv al cirozei în hepatita cronică virală C, ci și pentru multe alte cauze de hepatopatii cronice, mai ales atunci când biopsia hepatică este dificilă sau chiar imposibilă: pacienți aflați sub tratament, hemofilici, consumatori de droguri, pacienți transplantați, copii, screeningul cirozei în populația

generală, evaluarea eficacității tratamentului antifibrotic, stabilirea unor grupe de severitate la pacienții cu ciroză.

Este important însă ca interpretarea rezultatelor să se facă de către un medic cu experiență, în

context clinic, luând în considerare parametrii demografici, etiologia bolii și analizele de laborator. În acest fel, chiar dacă elastografia nu va putea suplini întotdeauna biopsia hepatică, cu siguranță va reduce numărul de biopsii.

BIBLIOGRAFIE

1. **Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K** – The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000; 33(1): 196-200.
2. **Poynard T, Ratziu V, Bedossa P** – Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol*. 2000; 14(6): 543-548.
3. **Nord HJ** – Biopsy diagnosis of cirrhosis: blind percutaneous versus guided direct vision techniques—a review. *Gastrointest Endosc*. 1982; 28(2): 102-104.
4. **Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al** – Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005; 41(1): 48-54.
5. **Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al** – Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003; 29(12): 1705-1713
6. **Bravo AA, Sheth SG, Chopra S** – Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001; 344(7): 495-500.
7. **Yeh WC, Li PC, Jeng YM, et al** – Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol*. 2002; 28(4): 467-474.
8. **Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al** – Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *In curs de publicare*.
9. **Nguyen-Khac E, Capron D** – Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan). *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 18(12): 1321-1325
10. **Castera I, Vergniol J, Foucher J, 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
11. **Marcellin P, de Ledinghen V, Dhumeaux D, et al** – Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B by Fibroscan.[abstract] *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 895
12. **de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A** – Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 41(2): 175-179
13. **Lupsor M, Badea R, Ștefănescu H** – New perspectives in the noninvasive evaluation of liver fibrosis: ultrasonic transient elastography (FibroScan®). *Romanian Journal of Hepatology*. 2007; 3(1): 39-49
14. **Coco B, Oliveri F, Colombatto P, et al** – Monitoring liver elasticity: a new tool to measure liver fibrosis during therapy. *EASL* 2005
15. **Lupsor M, Badea R** – Elastografia unidimensională tranzitorie. În Badea R, Dudea S, Mircea PM, Stamate M. *Tratat de ultrasonografie clinică*, vol III. Ed. Medicală, București, 2008. pag 675-685
16. **Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al** – Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006; 55(3): 403-408.
17. **Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, et al** – Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol*. 2006; 45(2): 230-235.
18. **Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al** – Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007; 45(5): 1290-1297.
19. **Coco B, Oliveri F, Maina AM, et al** – Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat*. 2007; 14(5): 360-369.
20. **Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al** – Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 2008; 47(2): 380-384.
21. **Blanc JF, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Desmouliere A** – Investigation of liver fibrosis in clinical practice. *Hepatol Res*. 2005; 32(1): 1-8.
22. **Kelleher TB, Afdhal N** – Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Clin Liver Dis*. 2005; 9(4): 667-683.
23. **Foucher J, Castera L, Bernard PH, et al** – Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 18(4): 411-412.