

CONCORDANȚA CELOR MAI UTILIZATE METODE DE DIAGNOSTIC NEINVAZIV AL FIBROZEI HEPATICE ÎN HEPATITELE VIRALE CRONICE

Current noninvasive methods for liver fibrosis evaluation – agreement and disagreement in chronic hepatitis B and C

G. Gherlan, P. Calistru, M. Neata, C. Voinea, C. Szabo

Centrul Medical de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, București

REZUMAT

Introducere: Fibroscan (FS) și Fibrotest (FT) sunt cele mai validate două metode pentru evaluarea noninvasivă a fibrozei hepatice. Fiecare dintre ele au dovedit o sensibilitate și specificitate înaltă în identificarea gradului de fibroză, în studii comparative cu biopsia hepatică. Utilizate împreună, sensibilitatea și specificitatea cresc. Am urmărit concordanța lor în hepatitele virale cronice B și C.

Material și metodă: În studiu au fost incluși 230 pacienți, 100 cu hepatită cronică cu VHB, și 130 cu hepatită cronică cu virus C. Tuturor acestor pacienți li s-au efectuat Fibroscan (FS), Fibrotest (FT) (sau Fibromax) și hemoleucograma în aceeași zi. Au fost luate în considerare doar analizele valide conform specificațiilor producătorilor acestora. Pentru fiecare pacient au fost calculate, de asemenea, și scorurile APRI și FIB-4.

Rezultate: În studiul nostru, 163 dintre pacienții incluși au avut investigații (FS și FT) concordante (70.9%). S-au considerat concordante rezultatele cu diferență de maximum un grad. Corelația între cele două metode este semnificativă statistic pentru valorile transformate în scor Metavir, dar și pentru valorile absolute (elasticitate pentru FS și scor pentru FT) ($r=0,449$, $p<0,001$ și respectiv $r=0,422$, $p<0,0001$). Utilizând algoritmul propus în 2005 de Castera, în cazul studiului nostru, 65.6% dintre pacienți nu ar necesita biopsie hepatică. Predicția rezultatului FT de către FS măsurată prin AUROC este mai mare pentru gradele 3 și 4 de fibroză (0,823, CI 0,745-0,901 respectiv 0,659, CI 0,560-0,759), în vreme ce pentru gradele mai mici, corelația e mai redusă. Elasticitatea hepatică este semnificativ statistic influențată de valorile alfa2macroglobulinei, GGT, ALT, AST și trombocitelor ($r=0,251$, 0,445, 0,255, 0,372, -0,330, $p<0,0001$). Valoarea colesterolului influențează elasticitatea hepatică, însă semnificația statistică este puțin mai redusă ($r=-0,222$, $p=0,005$). Aceste corelații se mențin indiferent de etiologie. La pacienții cu infecție cu VHC s-a stabilit, de asemenea, o corelație semnificativă între elasticitatea hepatică și valorile glicemiei ($r=0,273$, $p<0,0001$). APRI și FIB-4 arată de asemenea o evoluție concordantă ($r=0,502$, $p<0,0001$). APRI este corelat cu FS și FT ($r=0,419$ și $r=0,519$, $p<0,0001$). FIB-4 este și mai bine corelat cu FS și FT ($r=0,478$, $r=0,724$, $p<0,0001$).

Concluzii: Studiul a arătat o concordanță satisfăcătoare între principalele metode de evaluare noninvasivă a fibrozei hepatice. O evaluare de genul celei propuse de Castera și colab. pare a fi o abordare mai realistă, iar împărțirea fibrozei în minimă/absentă (ne semnificativă), medie și severă, este de fapt ceea ce interesează pe clinician în stabilirea atitudinii terapeutice în infecțiile cronice cu virusuri B și C.

Cuvinte cheie: fibroză hepatică, fibroscan, fibrotest, hepatită

ABSTRACT

Background: Fibroscan (FS) and Fibrotest (FT) are the most validated two methods for noninvasive evaluation of liver fibrosis. Each of them has proved a good sensitivity and specificity for identifying liver fibrosis stage compared to liver biopsy. Used together their sensitivity and specificity raises. We compared their correlation in different types of viral hepatitis (B and C).

Materials and methods: 230 patients were included in the study, 100 patients with chronic hepatitis B and 130 with chronic hepatitis C. All the patients had FS, Fibromax/FT and CBC performed in the same day. Only patients with valid investigations (according to their manufacturer's recommendations) were included in the study. APRI and FIB4 scores were also calculated for each patient.

Adresă de corespondență:

Dr. George Sebastian Gherlan, Centrul Medical de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu Nr. 281, Sector 3, București

e-mail: gherlanus@gmail.com

Results: FT and FS correlation: an overall correlation of 70.9% (163/230) was found if we accepted a maximum of one degree difference between the two methods. The correlation was statistically significant for the corresponding Metavir stage ($r=0.449$, $p<0.0001$) and for absolute values ($r=0.422$, $p<0.0001$). For the Castera algorithm 65.6% of the biopsies would be avoided. The prediction of FT by FS measured by AUROC is higher for F4 and F3 (0.823, CI 0.745-0.901 and 0.659, CI 0.560-0.759) while for lower grade is poor.

Liver stiffness is significantly influenced by alfa2macroglobulin, GGT, ALT, AST, platelets ($r=0.251$, 0.445, 0.255, 0.372, -0.330, $p<0.0001$) and cholesterol ($r=-0.222$, $p=0.005$). This correlation is valid regardless etiology. In the VHC group we also found a correlation of stiffness with glycemia ($r=0.273$, $p<0.0001$).

APRI and FIB4 are as well correlated with FT and respectively FS ($r=0.515$, 0.373, 0.725, 0.491, $p<0.0001$).

Conclusions: We found a satisfactory agreement between methods, regardless etiology. Using an algorithm like the one proposed by Castera and noninvasively classifying the fibrosis as none/mild, severe or cirrhosis seems more appropriate and accurate than trying to exactly stage the fibrosis according Metavir score, moreover, that this is actually the clinician's interest.

Key words: liver fibrosis, fibroscan, fibrotest, hepatitis

INTRODUCERE

Hepatitele cronice virale cu virus B sau C reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, prin incidența ridicată în rândul populației. La fel ca și în majoritatea afecțiunilor hepatice cronice, în evoluția hepatitelor virale cronice se produce acumularea în exces în matricea extracelulară a diverselor proteine, inclusiv colagen, cu constituirea fibrozei (1). Fibroza hepatică avansată conduce la apariția cirozei, a hepatocarcinomului și a insuficienței hepatice, fiind în cele din urmă cauza necesității transplantului hepatic. Încă din anii '70 există studii care susțin reversibilitatea fibrozei hepatice (2). Acestea li se adaugă studii mai noi, ce arată că cea mai eficientă cale de a reduce gradul fibrozei este înlăturarea cauzei (3).

Cunoștințele actuale în ceea ce privește mecanismele producerii fibrozei hepatice sunt semnificative. Rolul central este atribuit celulei hepatice stelate. O parte dintre mecanismele intime ale activării celulelor stelate, promovarea depunerii de proteine în matricea extracelulară, căile de semnalizare ce duc la inhibarea degradării matricei extracelulare sunt, de asemenea, cunoscute (1).

Evaluarea gradului de fibroză și a activității inflamatorii în aceste afecțiuni este indispensabilă pentru aprecierea severității afectării hepatice, prognosticului, oportunității unui tratament, dar și în monitorizarea rezultatelor terapeutice.

În momentul de față, puncția biopsie hepatică este considerată ca fiind metoda de elecție pentru aprecierea acestor parametri. Puncția hepatică este grevată însă, pe lângă potențialul evident de a dovedi aspectele histopatologice cu cea mai mare acuratețe, de o serie de aspecte negative:

- este o manevră invazivă, mai greu acceptată de pacienți
- există posibilități de eroare fie datorate fragmentului recoltat (dimensiune insuficientă,

zonă nerelevantă – cunoscută fiind heterogenitatea distribuției fibrozei), fie subiectivității persoanei care efectuează examenul anatomopatologic (variabilitatea interobservator) (4,5,6).

- posibile incidente/accidente secundare biopsiei sau anesteziei (durere, reacții vago-vagale cu hipotensiune, puncționarea accidentală a altor organe, hemoragii, inclusiv deces) (7).
- există numeroase contraindicații ale PBH (tulburări de coagulare, hemangioame, chisturi hidatice intrahepatice, ascită etc.), precum și situații în care nu poate fi efectuată (obezitate morbidă, alergii la anestezic etc.).

Puncția biopsie hepatică arată situația la un moment dat, repetarea ei fiind însă mai puțin indicată pentru aprecierea evoluției afecțiunilor hepatice.

METODELE NEINVAZIVE DE EVALUARE A FIBROZEI – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Elastografia unidimensională tranzitorie hepatică (Fibroscan)

Metoda introdusă de firma Echosens din anul 2003 în studiul neinvaziv al fibrozei hepatice a fost validată de-a lungul timpului prin numeroase studii, în ceea ce privește concordanța cu rezultatele puncției hepatice, atât în cazul hepatitei cronice cu virus C (8,9,10,11), cât și în cazul hepatitei cronice cu virus B (12,13,14).

Tehnica constă în măsurarea elasticității țesutului hepatic cu ajutorul unei sonde speciale cilindrice, care, în afară de emiterea ultrasunetelor produce și o vibrație (undă mecanică) ce se propagă prin ficat. Cu ajutorul fasciculului de ultrasunete este măsurată viteza de propagare a undei mecanice prin ficat (deformare), aceasta fiind ulterior convertită în kilopascali (Kpa – elasticitate). Cu cât durezza

organului este mai crescută, cu atât viteza de propagare este mai mare. Transformarea din KPa în grade de fibroză Metavir se face pe baza unor grafice de corespondență puse la dispoziție de către producător, sau, în diverse centre, pe rezultate ale unor studii sau metaanalize, neexistând încă un consens clar în ceea ce privește limitele cut-off pentru diversele grade.

Fibrotest/Actitest (Fibrosure)

Prezent în evaluarea fibrozei și activității inflamatorii hepatice încă din anul 2001, Fibrotest/Actitest și-a dovedit deja aplicabilitatea atât în hepatita cronică cu virus C, cât și în hepatita cronică cu virus B. Testul a fost patentat în anul 2001 de către o echipă de la AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris), în urma cumulării datelor a 339 de pacienți (inițial). FibroTest a fost ulterior evaluat folosind ca referință puncția-biopsie hepatică, pe un important număr de pacienți cu hepatită cronică B (n=1.580) și utilizat în practica clinică la peste 350.000 de pacienți (16). FibroTest a fost validat luându-se ca referință puncția-biopsie hepatică, pe un important număr de pacienți cu hepatită cronică cu VHC (n=4.600) și utilizat în practica clinică la peste 350.000 de pacienți (16).

Testul utilizează markeri serici: Alfa2-Macroglobulină, Haptoglobină, Apolipoproteină A1, Gama-glutamil transpeptidază (GGT), Bilirubină totală, TGP / ALAT, care introduși într-un algoritm permit calcularea unui scor statistic de fibroză și activitate inflamatorie.

O metaanaliză ce înglobează 38 de studii (7.985 de pacienți) arată o concordanță a fibrotest cu PBH de 84% (16), însă, la fel ca și în cazul elastografiei, rezultatele sunt mai bine corelate în cazul gradelor mari de fibroză (F3, F4 METAVIR).

Alte metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice

Numeroase alte scoruri bazate pe markeri serici au fost dezvoltate, însă nici unul nu s-a bucurat de marketingul și validarea pe scară atât de largă ca și Fibrotest. Exemple de astfel de scoruri sunt: APRI (18), Forns (17), FIB-4, Fibrospect, ELF, Fibrometer, Hepascore.

Elastografia RMN arată rezultate comparabile cu elastografia tranzitorie (Fibroscan), însă costurile sunt mai ridicate.

ARFI (Acoustic Radiation Force Imaging), o tehnică elastografică în timp real disponibilă pe unele ecografe (Hitachi, Siemens), arată rezultate promițătoare.

MATERIAL ȘI METODĂ

În studiu au fost incluși 230 de pacienți, 100 cu hepatită cronică cu VHB și 130 cu hepatită cronică cu virus C. Studiul s-a desfășurat pe durata a 3 ani, din 2008 până în 2010. Tuturor acestor pacienți li s-au efectuat Fibroscan (FS), Fibrotest (FT) (sau Fibromax) și hemoleucogramă în aceeași zi. Au fost luate în considerare doar analizele valide conform specificațiilor producătorilor acestora. Pentru fiecare pacient au fost calculate, de asemenea, și scorurile APRI și FIB-4.

Valorile cut-off folosite pentru transformarea elastografiei din KPa în scor Metavir au fost F1>5.5 KPa, F2>7.1 KPa, F3>9.5 KPa, F4>14.5 KPa (20). Criteriile de validare a elastografiei: IQR<30% din rezultatul final, rata de succes minim 60%, minimum 10 măsurători valide.

Pentru Fibrotest, rezultatele sunt generate și interpretate (validate) automat de firma Biopredictive.

Formulele de calcul ale APRI și FIB-4 sunt:

- $APRI = [(AST/limita\ superioară\ a\ normal) / trombocite\ (10^9/L)] \times 100$ (18).
- $FIB-4 = vârstă\ (ani) \times AST\ [U/L] / (trombocite\ (10^9/L) \times (ALT\ (U/L))^{1/2})$ (21).

REZULTATE

Caracteristici demografice

În total au fost incluși în studiu 230 de pacienți, 100 cu infecție cronică cu VHB, 130 cu infecție cronică cu VHC. În grupul cu VHB au fost 39 de femei și 61 de bărbați, iar în grupul cu VHC au fost 61 de femei și 69 de bărbați. Vârstele pacienților au fost între 18 și 76 de ani.

Concordanța principalelor două metode (Fibroscan și Fibrotest)

Diverse studii au arătat că, pentru o cât mai precisă încadrare a gradului de fibroză, este utilă folosirea a două metode neinvazive de evaluare. Concordanța acestora – considerată ca și diferența de maxim un grad Metavir între cele două metode (dacă nici una nu indică F4) – face ca sensibilitatea diagnosticului să fie peste 90%. Relativ frecvent însă, în practica medicală ne întâlnim cu cazuri discordante, uneori chiar una dintre investigații indică prezența cirozei, iar cealaltă fibroză absentă sau minimă. În aceste cazuri, pentru stabilirea gradului corect se impune efectuarea puncției hepatice (PBH).

Gradele de fibroză conform elastografiei și fibrotest în lotul studiat sunt redată în figura 1 și figura 2.

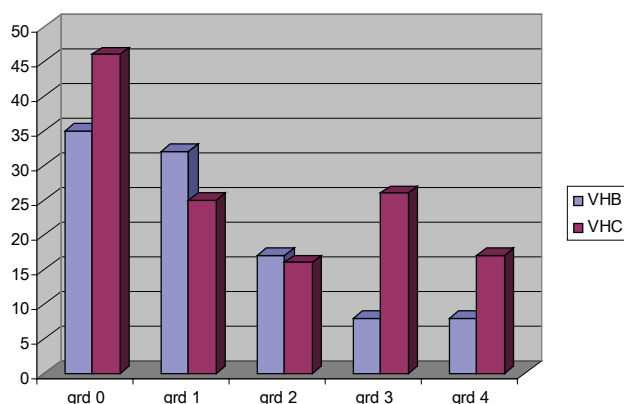


Figura 1. Gradele de fibroză conform Fibroscan

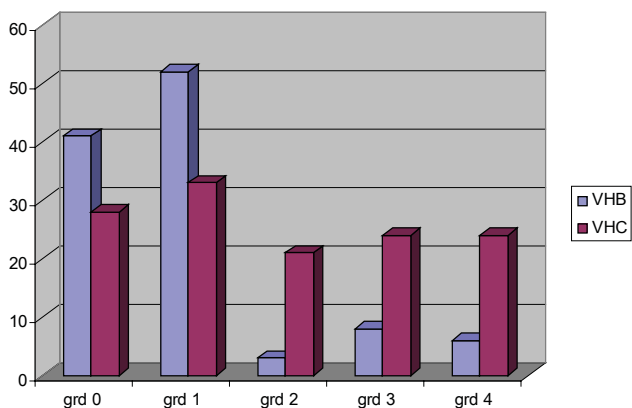


Figura 2. Gradele de fibroză conform Fibrotest

În studiul nostru, 163 dintre pacienții incluși au avut investigații (FS și FT) concordante (70,9%).

Corelația între cele două metode este semnificativă statistic pentru valorile transformate în scor Metavir, dar și pentru valorile absolute (elasticitate pentru FS și scor pentru FT) ($r = 0,449$, $p < 0,0001$ și respectiv $r = 0,422$, $p < 0,0001$).

În 2005, Laurent Castera propune un algoritm bazat pe cele mai frecvent utilizate dintre metodele neinvazive (8), fibrotest și fibroscan, pentru identificarea sau excluderea fibrozei semnificative (>2) și stabilirea atitudinii terapeutice consecutiv. Studiul propune ca, dacă cele două metode nu sunt concordante, să se efectueze PBH pentru stabilirea gradului de fibroză, iar dacă sunt concordante, să se stabilească atitudinea terapeutică pe baza gradului de fibroză, împărțind severitatea acesteia în: ușoară/absentă ($FS < 7,1$ KPa, $FT < 2$), moderată ($FS > 7,1$ KPa, $FT > 2$) și severă ($FS > 9,5$ KPa, $FT > 3$). Utilizând acest algoritm, în cazul studiului nostru, 65,6% dintre pacienți nu ar necesita biopsie hepatică.

Predicția rezultatului FT de către FS măsurată prin AUROC este mai mare pentru gradele 3 și 4 de fibroză (0,823, CI 0,745-0,901 respectiv 0,659, CI 0,560-0,759), în vreme ce pentru gradele mai mici, corelația e mai redusă (fig. 3 și fig. 4).

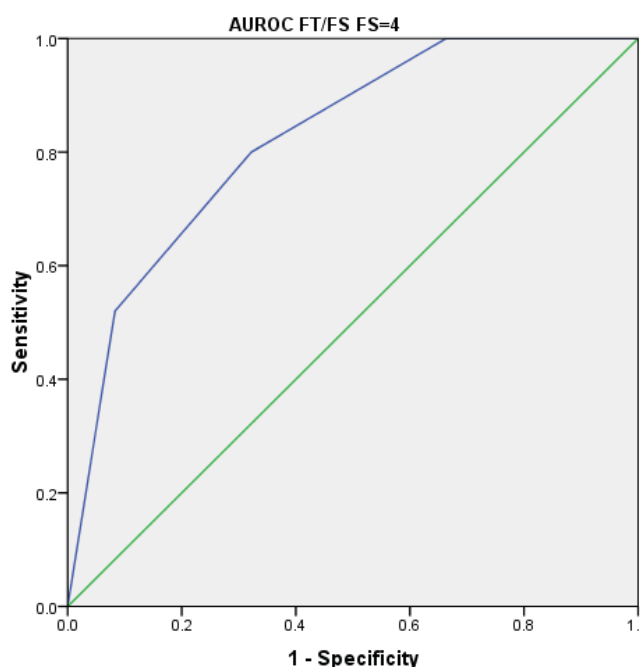


Figura 3. Corelația FT/FS, FS=4

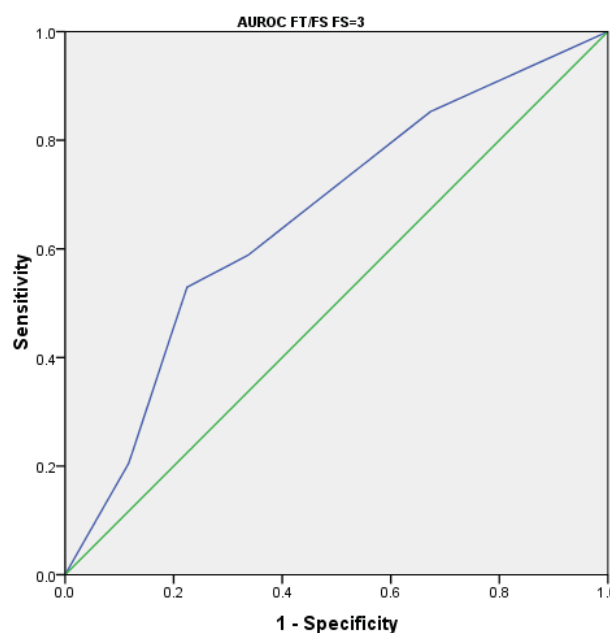


Figura 4. Corelația FT/FS, FS = 3

Cele două metode au fost corelate semnificativ statistic indiferent de etiologie, însă corelația a fost mai puternică în grupul pacienților cu hepatită cronică cu VHC decât în cel al pacienților cu infecție VHB ($r = 0,516$, $p < 0,0001$ vs. $r = 0,278$, $p = 0,005$).

La fibrotest s-au obținut valori mai mari în hepatita cu VHC față de VHB (mediana 0,47 vs. 0,29, $p < 0,0001$), și elastografia arată valori mai mari ale fibrozei în hepatita cu VHC (mediana 9,7 vs. 8,17 kPa, dar fără semnificație statistică $p = 0,203$).

Influența markerilor biochimici asupra elasticității țesutului hepatic

Elasticitatea hepatică este semnificativ statistic influențată de valorile alfa2macroglobulinei, GGT, ALT, AST și trombocitelor ($r = 0,251, 0,445, 0,255, 0,372, - 0,330, p < 0,0001$). Valoarea colesterolului influențează elasticitatea hepatică, însă semnificația statistică este puțin mai redusă ($r = - 0,222, p = 0,005$).

Corelația pozitivă între alfa2macroglobulină, ALT, AST și GGT este explicabilă prin faptul că aceste teste sunt modificate în inflamația ficatului. Inflamația ficatului, organ cu o capsulă puțin extensibilă, duce la creșterea durtății organului. Corelația inversă cu numărul trombocitelor și colesterolemia probabil că are legătură cu gradul fibrozei hepatice, ceea ce induce și un anumit nivel de hipertensiune portală, hipersplenism și insuficiență hepatică.

Aceste corelații se mențin indiferent de etiologie.

La pacienții cu infecție cu VHC s-a stabilit, de asemenea, o corelație semnificativă între elasticitatea hepatică și valorile glicemiei ($r = 0,273, p < 0,0001$), lucru explicabil prin faptul că între infecția VHC și diabet există o asociere cunoscută, asociere care este mai pronunțată cu vechimea bolii.

În mod remarcabil, toate aceste corelații sunt valabile doar în grupul pacienților care au FS concordant cu FT, nu și la cei discordanți.

Nu au fost identificate diferențe semnificative statistic între grupurile în care cele două investigații sunt concordante sau discordante, în ceea ce privește parametrii analizați în studiul nostru (vârstă, sex, markeri biochimici, etiologia hepatopatiei).

Alte metode

Am analizat, de asemenea, concordanța unor scoruri biochimice mai puțin validate (APRI, FIB-4) – însă la care accesul este gratuit – cu elastografia, fibrotest-ul și între ele.

S-a stabilit, astfel, existența unei corelații semnificative a APRI cu FS și FT ($r = 0,419$ și $r = 0,519, p < 0,0001$). FIB-4 este și mai bine corelat cu FS și FT ($r = 0,478, r = 0,724, p < 0,0001$).

Cele două metode (APRI și FIB-4) arată, de asemenea, o evoluție concordantă ($r = 0,502, p < 0,0001$).

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Luând în calcul variabilitatea interobservator și lungimea fragmentului hepatic biopsiat, corectitudinea aprecierii fibrozei este de 65% (pentru fragmente de 15 mm) și de 75% (pentru fragmente de 25 mm). Elastografia și fibrotest-ul, având o concordanță de 70,9%, ar putea avea aceeași relevanță în aprecierea corectă a gradului de fibroză atunci când sunt folosite împreună. Prin urmare, este recomandabilă utilizarea a două metode neinvazive, preferabil una imagistică și una biochimică pentru un diagnostic cât mai corect.

O evaluare de genul celei propuse de Castera și colab. (8) pare a fi o abordare mai realistă, iar împărțirea fibrozei în minimă/absentă (ne semnificativă), medie și severă, este, de fapt, ceea ce interesează pe clinician în stabilirea atitudinii terapeutice în infecțiile cronice cu virusuri B și C.

În anumite centre, unde fibrotest-ul nu este disponibil, APRI, sau mai ales FIB-4, ar putea fi utilizate în evaluarea severității afectării hepatice.

BIBLIOGRAFIE

1. **Bataler R., Brenner D.A.** – Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005 February 1; 115(2): 209-218 doi: 10.1172/JCI200524282
2. **Soyer M.T., Ceballos R., Aldrete J.S.** – Reversibility of severe hepatic damage caused by jejunioileal bypass after re-establishment of normal intestinal continuity. *Surgery.* 1976 May; 79(5):601-604
3. **Michael J., Arthur P.** – Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002 May; 122(5): 1525-1528
4. **Abdi W., Millan J.C., Mezey E.** – Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med.* 1979;139:667-669
5. **Bedossa P., Dargere D., Paradis V.** – Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38:1449-1457
6. **Cadranel J.F., Rufat P., Degos F.** – Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology.* 2000; 32:477-481
7. **Piccinino F., et al.** – Complications following percutaneous liver biopsy: A multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *Journal of Hepatology* Volume 2, Issue 2, 1986, Pages 165-173
8. **Castéra L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M., Darriet M., Couzigou P., De Lédinghen V.** – Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005 Feb; 128(2):343-50
9. **Erhardt A., Lörke J., Vogt C., Poremba C., Willers R., Sagir A., Häussinger D.** – Transient elastography for diagnosing liver cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006 Dec 8;131(49):2765-9. German. PubMed PMID:17136655
10. **Arena U., Vizzutti F., Abraldes J.G., Corti G., Stasi C., Moscarella S., Milani S., Loreface E., Petrarca A., Romanelli R.G., Laffi G., Bosch J., Marra F., Pinzani M.** – Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut.* 2008 Sep; 57(9):1288-93. *Epub* 2008 Apr 30. PubMed PMID: 18448567
11. **Talwalkar J.A., Kurtz D.M., Schoenleber S.J., West C.P., Montori VM.** – Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Oct; 5(10):1214-20. Review. PubMed PMID: 17916549.

12. **Coco B., Oliveri F., Maina A.M., Ciccorossi P., Sacco R., Colomatto P., Bonino F., Brunetto M.R.** – Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat.* 2007May; 14(5):360-9. PubMed PMID: 17439526.
13. **Oliveri F., Coco B., Ciccorossi P., 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 Oct 28; 14(40):6154-62. PubMed PMID: 18985805; PubMed Central PMCID: PMC2761576.
14. **Marcellin P., Ziol M., Bedossa P., Douvin C., Poupon R., de Lédighen V., Beaugrand M.** – Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2009 Feb; 29(2):242-7. Epub 2008 Jul 9. PubMed PMID: 18637064.
15. **Françoise Imbert-Bismut, Vlad Ratziu, Laurence Pieroni, Frederic Charlotte, Yves Benhamou, Thierry Poynard and MULTIVIRC group** – Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study, *The Lancet*, Volume 357, Issue 9262, 7 April 2001, Pages 1069-1075
16. **Halfon P., Munteanu M., Poynard T.** – FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis., *Gastroenterol Clin Biol*, 2008 Sep; 32(6 Suppl 1):22-39
17. **Forns X., Ampurdanes S., Llovent J.M., et al.** – Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36:986-92
18. **Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J., et al.** – A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518-26
19. **Monica Lușor, Radu Badea, Horia Ștefănescu, Zeno Sparchez, Horațiu Branda, Alexandru Șerban și Anca Maniu** – Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointestin Liver Dis* 18(3):303-10 (2009) PMID 19795024
20. **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.
21. **Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M.C., 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