

---

# VALOAREA MARKERILOR SERICI NEINVAZIVI AI FIBROZEI HEPATICE ÎN PREDICȚIA VARICELOR ESOFAGIENE MARI LA PACIENȚII CIROTICI

HORIA ȘTEFĂNESCU, MIRCEA GRIGORESCU

Clinica III Medicală, UMF Cluj-Napoca

## Rezumat

**Introducere și Scop.** În ultimii ani s-au dezvoltat tehnici noninvazive pentru evaluarea fibrozei hepatice la pacienții cu hepatită cronică și/sau pentru evaluarea severității cirozei hepatice (CH). Dintre acestea, utilizarea markerilor serici a fost validată de cele mai multe ori. Deși FibroTest este unul dintre scorurile serologice cel mai frecvent studiate, utilizarea sa pe scară largă în practica medicală este limitată de costul său; de aceea au fost imaginate scoruri simple și larg accesibile: APRI, FIB-4, indexul Forns (IF) sau scorul Lok (SL). De curând s-a demonstrat că utilizarea FibroTest-ului într-un algoritm specific crește performanța diagnosticului fibrozei semnificative și a CH. Care ar fi însă utilitatea acestui algoritm în predicția varicelor esofagiene mari (VEM) la pacienții cu CH? Și dacă FibroTest-ul nu este disponibil?

Astfel, scopul studiului a fost de a compara performanța scorurilor APRI, FIB-4, IF și SL în diagnosticul VEM.

**Metodă.** Au fost înrolați în studiu 231 pacienți consecutivi cu CH [58.4% bărbați, vârstă medie 55.9 ani]. Am efectuat teste biologice de rutină din serul pacienților, pentru a putea calcula scorurile APRI, FIB-4 și IF. La toți pacienții s-a efectuat endoscopie digestivă superioară pentru evaluarea prezenței VE. Dacă au fost prezente, VE au fost descrise conform clasificării în trei grade, astfel că VE de grad 2 și 3 au fost încadrate ca și “mari”. Acesta a fost cazul la 29.4% dintre pacienții luați în studiu. Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul SPSS15.0. Scorurile serologice au fost exprimate ca și valori medii. Diferențele între medii au fost testate între clase. Performanța diagnostică a fost evaluată folosind sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și negativă, acuratețea și curbele ROC.

**Rezultate.** Valorile medii ale RH, FIB4, IF și SL au fost semnificativ mai mari la pacienții cu VEM decât la cei fără VE, în timp ce diferența dintre scorurile APRI nu a fost semnificativă. Cele patru teste serologice au oferit o performanță diagnostică moderată pentru VEM, cu valori ale ariilor de sub curba ROC de 0.539, 0.617, 0.625 și respectiv 0.731 în cazul SL.

În cazul Scorului Lok am identificat valoarea prag de 0.796 pentru care sensibilitatea diagnosticului VEM este de 77%, iar specificitatea de 61.3%, VPP fiind 45.5%, iar VPN 86.4%.

**Concluzii.** Scorurile neinvazive ale fibrozei hepatice au o valoare modestă în predicția VEM. Dintre acestea, Scorul Lok este cel mai performant, putând fi folosit în combinații cu alte metode pentru a crește acuratețea diagnosticului neinvaziv.

**Cuvinte cheie:** ciroza hepatică, markeri serici neinvazivi, fibroza, varice esofagiene.

## THE VALUE OF SERUM FIBROSIS MARKERS FOR THE NONINVASIVE PREDICTION OF LARGE ESOPHAGEAL VARICES IN CIRRHOTIC PATIENTS

### Abstract

**Background and Aim.** In the last years noninvasive techniques were developed for the assesment of liver fibrosis in chronic hepatitis and/or the severity

of liver cirrhosis (LC). Among them serum markers are the most validated. Although FibroTest is one of the most extensively studied, its general use in clinical practice is limited by its costs; thus, simple and generally available scores were imagined: APRI, FIB-4, Forns Index (FI) or Lok Score (LS). Recently, it was demonstrated that using FibroTest according to a specific algorithm, the performance in diagnosing significant fibrosis and LC is increased. But what is the case in predicting large esophageal varices (LEV) in LC patients? And what if FibroTest is not available?

So, our aim was to compare the performance of TE, APRI, FIB-4, FI and LS in diagnosing LEV.

**Methods.** 231 consecutive LC patients [58.4% males, mean age 55.9 years] were enrolled. Routine biological test were performed from patients' sera, so that APRI, FIB-4 and FI could be calculated. All patients underwent upper endoscopy for the assessment of EV. When present, EV were described according with the three grades classification, so that EV grade 2 and 3 were considered as "large". This was the case for 29.4% of our patients. Statistical analysis was performed using SPSS15.0. Serum scores were expressed as mean values. The differences in means was tested between classes. The diagnostic performance was assessed using sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy, likelihood ratios and receiver operating characteristic curves.

**Results.** Mean values of FIB4, FI and LS were significantly higher in patients with LEV as compared with those without, while for APRI the difference was not significant. The four tests showed a moderate diagnostic performance for LEV, showing AUROC values of 0.539, 0.617, 0.625 and 0.731, respectively in the case of LS.

For Lok Score, the best cutoff value was 0.796, for which the sensitivity for diagnosing LEV was 77%, while specificity only 61.3%. PPV was 45.5%, but NPV reached 86.4%.

**Conclusion.** Fibrosis serum markers perform not very well in prediction of LEV. Lok Score is the best of them, showing promising perspectives to be used together with other noninvasive techniques so that the accuracy of the noninvasive diagnostic of LEV to be increased.

**Keywords:** liver cirrhosis, noninvasive serum markers, fibrosis, esophageal varices.

## Introducere

Ciroza hepatică (CH) este stadiul final al evoluției oricărei hepatopatii și este o patologie predispusă la multiple complicații datorate hipertensiunii portale progresive. Dezvoltarea varicelor esofagiene (VE) este o complicație majoră care poate apărea la până la 90% dintre pacienții cirofici [1]. Efracția variceală este o complicație amenințătoare de viață care apare la 5% dintre pacienții cu VE mici și la până la 15% dintre cei cu VE mari (VEM). Mortalitatea per episod de sângerare este de 10-20% [2,3], în timp ce supraviețuirea la 1 an este de numai 63% [4]. Acestea sunt motivele pentru care screening-ul pentru VE la toți pacienții cu CH este recomandat cu fermitate în toate consensurile clinice [5-7]. Metoda de screening curentă este endoscopia efectuată la 2-3 ani la pacienții fără VE și la 1-2 ani la cei cu VE mici. Această abordare este, totuși, invazivă, greu acceptată de către pacienți și costisitoare. Din acest motiv, selecția pacienților cu VEM care sunt la risc de

sângerare a devenit o problemă de interes crescut în ultima perioadă. De aceea, mai multe metode clinice, biologice, ultrasonografice și elastografice (utilizând elastografia tranzitorie - ET) au fost propuse și unele validate, ca și alternative la endoscopie [8].

Pe baza conceptului că dezvoltarea hipertensiunii portale depinde de fibroza hepatică, ca fiind cel mai important factor care contribuie la creșterea rezistenței hepatice, markeri serici neinvazivi ai fibrozei hepatice au început a fi utilizați cu rezultate promițătoare ca și predictorii ai VE la pacienții cirofici și au fost deja propuși mai mulți algoritmi [9,10].

Scopul acestui studiu este compararea performanței a mai multe scoruri de fibroză.

## Metode Pacienți

Două sute treizeci și unu pacienți cirofici consecutivi au fost incluși în studiu. Mai mult de jumătate (58.4%) au fost de sex masculin și vârsta medie a fost de 55.9 ani. Pacienții aveau fie infecție cu virus hepatitic C (VHC),

fie hepatopatie indusă de alcool, fie etiologie mixtă a bolii hepatice (VHC + alcool). Majoritatea fuseseră diagnosticați anterior prin metode clinice, biochimice și imagistice, în timp ce un număr mic de cazuri (67 pacienți - 29%) au avut diagnostic confirmat histologic (pacienții infectați cu VHC care au avut fibroză de stadiu F4 METAVIR la biopsia hepatică). Majoritatea acestor pacienți au fost clasificați ca și cirofici de clasa Child-Pugh A (75.9%), în timp ce 18.4% ca și Child-Pugh B și 5.7% ca și Child-Pugh C.

Toți pacienții au fost investigați prin endoscopie digestivă superioară pentru evaluarea varicelor esofagiene. De asemenea, au fost dozați parametri biologici de rutină, cum ar fi alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), bilirubina totală (Bil), fosfataza alcalină (FA), gamma glutamil-transpeptidaza (GGT), INR (international normalised ratio), trombociti (Pl), în conformitate cu protocolul de urmărire și s-au calculat scoruri serice de fibroză hepatică.

Studiul a fost elaborat în conformitate cu toate ghidurile etice emise după revizia din anul 2000 (Edinburgh) pentru Declarația de la Helsinki din 1975. Toți pacienții au fost înrolați în studiu după semnarea unui consimțământ informat care a fost revizuit și aprobat în prealabil, împreună cu protocolul studiului, de către Comitetul de Etică al Universității de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca.

#### Calcularea scorurilor serice de fibroză

Am calculat următoarele scoruri serice pentru fibroza hepatică la toți pacienții, utilizând parametri biologici disponibili în mod uzual, conform formulelor deja publicate:

- indicele APRI =  $[(AST/LSN) \times 100]/nr \text{ trombociti } 10^9/L$  (LSN= limita superioară a normalului) [11];
- FiB4 =  $[vârsta(ani) \times AST(IU/L)]/[nr \text{ trombociti } (10^9/L) \times ALT(IU/L)^{1/2}]$  [12];
- indexul Forns =  $7.811 - 3.131 \times \ln [nr \text{ trombociti } (10^9/L)] + 0.781 \times \ln [GGT(IU/L)] + 3.467 \times \ln [vârsta(ani)] - 0.014 [\text{colesterol (mg/dL)}]$  [13];
- scorul Lok:  $\log odds = -5.56 - 0.0089 \times nr \text{ trombociti } (10^3/mm^3) + 1.26 \times (AST/ALT) + 5.27 \times INR$ ; Lok =  $[\exp(\log odds)]/[1 + \exp(\log odds)]$  [14].

Din moment ce toate aceste scoruri au fost elaborate și validate ca și markeri surogat ai fibrozei hepatice și nu ai hipertensiunii portale sau ai complicațiilor ei, s-au calculat noi valori cutoff pentru predicția VE analizând aria de sub curbele ROC.

#### Aprecierea prezenței varicelor esofagiene

Toți pacienții cu CH au fost investigați prin endoscopie digestivă superioară, utilizându-se un gastroscop video EVIS EXERA (Olympus Europa Medical Systems, Hamburg, Germania). Varicele esofagiene au fost clasificate în funcție de dimensiune după cum urmează: (i) gradul 1: varice mici, rectilinii; (ii) gradul 2: varice mărite, tortuoase care ocupă mai puțin de o treime din lumen și (iii) gradul 3: varice mari, spiralate care ocupă mai mult

de o treime din lumen. Evaluarea endoscopică nu a fost întotdeauna sincronă cu LSM, dar a fost efectuată de către același examinator la distanță mai mică de 6 luni.

#### Analiza statistică

Analiza statistică a fost efectuată utilizând programul SPSS versiunea 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Variabilele continui au fost prezentate ca și medii și deviații standard. Datele au fost comparate utilizând un test independent T pentru eșantioane. Performanța diagnostică a LSM și scorurile de fibroză serice au fost evaluate utilizând sensibilitatea (Se), specificitatea (Sp), valoarea predictivă pozitivă (PPV), valoarea predictivă negativă (NPV), acuratețea, likelihood ratios (LR) și curbele receiver operating characteristic (ROC). Curba ROC este un grafic al sensibilității raportate la 1-specificitate pentru toate valorile cutoff posibile. Indexul de acuratețe cel mai des utilizat este aria de sub curba ROC (AUROC), ale cărei valori indică acuratețe diagnostică înaltă dacă sunt apropiate de 1. Valorile cutoff au fost alese astfel încât suma sensibilității și specificității să fie maximă; pentru aceste valori, au fost calculate valorile predictive pozitivă și negativă.

#### Rezultate

**Caracteristicile de bază ale pacienților** sunt prezentate în Tabelul I.

**Tabelul I.** Caracteristicile pacienților.

Parametru*	medie±SD or N(%)
Gen (M/F)	135/96 (58.4/41.6)
Vârstă (ani)	55.66 (±9.519)
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	27.3 (±4.68)
AST (U/l)	86.37 (±64.289)
ALT (U/l)	82.06 (±63.49)
GGT (U/l)	185.8 (±318.373)
ALP (U/l)	324.86 (±330.2)
Bil (mg/dl)	1.75 (±2.83)
Trombocite(10 <sup>9</sup> /l)	119.94 (±62.9)
INR	1.279 (±0.3)
EV (absent/grade1/grade2-3)	74/89/68 (32/38.5/29.5)

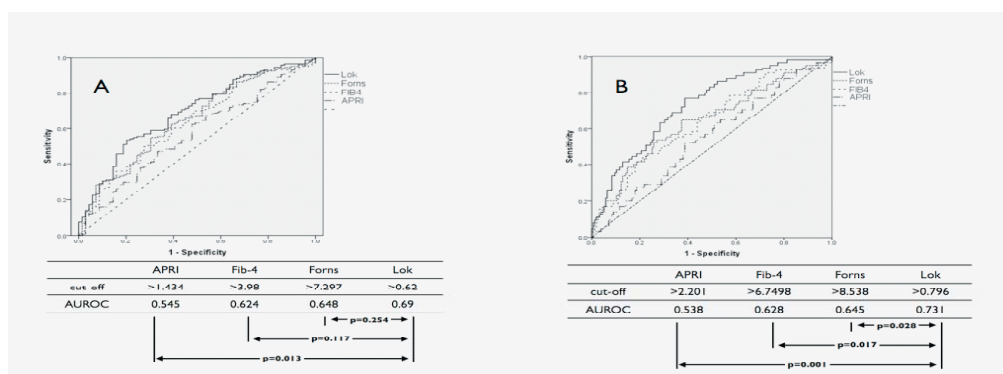
\* IMC = indicele de masă corporală; AST = Aspartat Amino Transferaza; ALT = Alanin Amino Transferaza; GGT = Gamma Glutamyl Transpeptidaza; ALP = Fosfataza Alcalină; Bil = Bilirubina Totală; INR = International Normalised Ratio; EV = varice esofagiene.

#### Performanța testelor serice de fibroză în diagnosticul varicelor esofagiene

Din analiza performanței scorurilor serice ale fibrozei în predicția VE, a rezultat că scorul APRI este cel mai puțin eficient, fără diferențe statistice semnificative între clase. Scorul Lok, totuși, a fost cel mai eficient, cu cele mai bune rezultate ale sensibilității, specificității, VPP, VPN. Aceste date detaliate sunt prezentate în Tabelul II. Valoarea AUROC a fost cea mai mare pentru scorul Lok, dar a avut semnificație statistică numai în comparație cu APRI (vezi Figura 1-A). Acuratețea diagnostică a scorului Lok pentru valoarea cutoff propusă a fost 67.72%.

**Tabelul II.** Performanța scorurilor serice de fibroză în diagnosticul VE.

parametru	APRI	Fib-4	Index Forns	Scor Lok
valoare medie (±SD)				
EV absente	2.42 (±2.7)	4.88 (±4.27)	7.67 (±1.79)	0.62 (±0.24)
EV prezente	2.56 (±2.22)	6.40 (±4.69)	8.6 (±1.8)	0.77 (±0.22)
p	0.623	0.02	<0.0001	<0.0001
<b>valoare cutoff</b>	<b>&gt;1.434</b>	<b>&gt;3.98</b>	<b>&gt;7.297</b>	<b>&gt;0.62</b>
Se (%)	66.24	66.24	78.98	76.16
95% CI	58.3 - 73.6	58.3 - 73.6	71.8 - 85.1	68.6 - 82.7
Sp (%)	44.59	54.05	44.59	50.72
95% CI	33 - 56.6	42.1 - 65.7	33 - 56.6	38.4 - 63.0
+LR	1.2	1.44	1.43	1.55
-LR	0.76	0.62	0.47	0.47
VPP (%)	71.7	75.4	75.2	77.2
VPN (%)	38.4	43	50	49.3
<b>AUROC</b>	<b>0.545</b>	<b>0.624</b>	<b>0.648</b>	<b>0.690</b>
SE	0.04	0.038	0.037	0.036
95% CI	0.479 - 0.611	0.558 - 0.687	0.583 - 0.709	0.624 - 0.750
p	0.259	0.0011	0.001	<0.0001



**Fig. 1.** Analiza comparativă a AUROC pentru APRI, Fib4, Forns Index și Lok Score în diagnosticarea VE (A) și a VE mari (B).

Evaluând performanța statistică a scorurilor de fibroză serice pentru VEM, situația a rezultat similară, cu scorul Lok fiind cel mai bun predictor, după cum este exprimat în Tabelul III. Valoarea AUROC a scorului Lok a fost din nou mai mare în comparație cu alte teste, după cum se vede în Figura 1-B. Pentru valoarea cutoff propusă, scorul Lok a avut o acuratețe diagnostică pentru VEM de 65.9%.

### Discuții și concluzii

Dezvoltarea complicațiilor este principala pro-

blemă în evoluția cirozei hepatice; dintre acestea, varicele esofagiene sunt cea mai comună complicație, așa că screeningul endoscopic pentru VE la momentul diagnosticului este de maximă importanță și este recomandat cu putere în toate ghidurile de practică clinică [5-7]. Această abordare poate identifica acei pacienți care pot beneficia de terapia cu beta-blocante selective sau care ar trebui să înceapă profilaxie endoscopică. Endoscopia este, totuși, o tehnică invazivă care nu este acceptată ușor de către pacienți [15].

Noninvazivitatea a devenit un scop major în

**Tabelul III.** Performanța scorurilor serice de fibroză în predicția VEM.

parametru	APRI	Fib-4	Index Forns	Scor Lok
valoare medie (±SD)				
VEM absente	2.44 (±2.34)	5.29 (±4.07)	8.02 (±1.74)	0.67 (±0.24)
VEM prezente	2.67 (±2.48)	7.41 (±5.6)	8.96 (±1.93)	0.85 (±0.17)
p	0.518	0.06	<0.0001	<0.0001
<b>valoare cutoff</b>	<b>&gt;2.201</b>	<b>&gt;6.7498</b>	<b>&gt;8.538</b>	<b>&gt;0.796</b>
Se (%)	51.47	45.59	63.24	76.92
95% CI	39 - 63.8	33.5 - 58.1	50.7 - 74.6	64.8 - 86.5
Sp (%)	61.35	77.3	63.19	61.29
95% CI	53.4 - 68.9	70.1 - 83.5	55.3 - 70.6	53.1 - 69
+LR	1.33	2.01	1.72	1.99
-LR	0.79	0.7	0.58	0.38
VPP (%)	35.7	45.6	41.7	45.5
VPN (%)	75.2	77.3	80.5	86.4
<b>AUROC</b>	<b>0.538</b>	<b>0.628</b>	<b>0.645</b>	<b>0.731</b>
SE	0.042	0.041	0.041	0.039
95% CI	0.472 - 0.609	0.563 - 0.691	0.579 - 0.706	0.667 - 0.788
p	0.361	0.002	0.0004	0.0001



cercetarea hepatologică în ultimii ani, din moment ce s-a dovedit că mai mulți markeri serici și metode imagistice se corelează bine cu stadiul fibrozei și au tendința la a înlocui biopsia hepatică. Aproape imediat, mai multe dintre aceste metode au fost încercate în evaluarea neinvazivă a hipertensiunii portale sau pentru detectarea prezenței VE, cel mai frecvent fiind folosite elastografia tranzitorie sau markerii serici pentru fibroză. Există, într-adevăr, o relație strânsă între fibroza hepatică, hipertensiunea portală și varicele esofagiene, după cum s-a demonstrat în mai multe studii. Când ciroza s-a instalat, progresiunea fibrozei este asociată cu creșterea presiunii portale și cu un prognostic mai prost [16] și, în consecință, istoria naturală și supraviețuirea pe termen lung depind în mare măsură de decompensarea bolii [17]. A fost demonstrat în mod clar că dezvoltarea VE este o consecință a presiunii portale crescute și s-a obținut o validare fermă a faptului că gradientul presiunii în vena hepatică (HVPg) mai mare de 10 mmHg prezice prezența VE, în timp ce o valoare mai mare de 12 mmHg prezice sângerarea variceală [18].

Trebuie menționat de la început că performanțele testelor neinvazive în predicția VE și VEM ar putea fi influențate de 3 posibili factori: (1) evaluarea subiectivă a dimensiunilor varicelor esofagiene la endoscopie [19]; (2) distribuția inegală a pacienților în funcție de gradul VE, ceea ce duce la subgrupuri de dimensiuni diferite și (iii) faptul că evaluarea endoscopică și calculul scorurilor neinvazive nu au fost întotdeauna concomitente, din moment ce am recrutat unii pacienți care s-au internat pentru controlul cirozei, ceea ce nu includea în mod obligatoriu endoscopie.

Din punctul de vedere al markerilor serici, mai mulți parametri sau combinații ale acestora au fost folosiți în căutarea predictorului perfect al VE. Practic, toți markerii serici (sau combinații ale acestora) care au avut o corelație cu fibroza hepatică au fost testați ca și predictorii ai VE. De la cele mai simple teste, cum ar fi numărul trombocitelor sau indicele de protrombină [20], până la cele mai specifice, cum ar fi acidul hialuronic [21] sau colagenul de tip IV [22], toate s-au corelat cu prezența varicelor esofagiene de grade variate. Pentru a crește acuratețea diagnostică a detectării VE s-au imaginat combinații de markeri, care au fost testate și unele validate, cum ar fi raportul ASAT-ALAT [23], indexul APRI [11], sau raportul trombocite/diametrul splinei [24,25].

În continuare, scoruri complexe, dintre care unele patentate, au fost de asemenea testate pentru capacitatea de predicție neinvazivă a VE la pacienții cirofici. După procesul extins de validare în precizarea stadiilor fibrozei, FibroTest® a fost testat ca și marker surogat, atât pentru HVPg, cât și pentru VE, la pacienții cu ciroză hepatică. Deși echipa care a dezvoltat scorul a găsit o VPN foarte înaltă (100%) pentru un cutoff de 0.75 [26], FibroTest nu a putut fi validat intern, găsindu-se o valoare diagnostică pentru VE similară cu cea a numărării trombocitelor sau

cu a scorului Child-Pugh [27]. Totuși, pentru moment FibroTest® nu este (și posibil nu va fi în viitorul apropiat) utilizat pe larg în practica clinică, datorită costului înalt.

Scorul Lok a fost propus de un grup condus de Anna Lok în cursul trialului Halt-C [14]. Conform acestor autori, pentru o valoare cutoff mai mică de 0,2 pentru a exclude diagnosticul de ciroză, numai 7.8% dintre pacienți au fost clasificați greșit (98% Se, 53% Sp, 27% VPP și 99% VPN), în timp ce valori mai mari decât 0,5 pentru confirmarea cirozei, numai 14.8% dintre pacienți au fost clasificați greșit (40% Se, 99% Sp, 84% VPP și 90% VPN). A avut de asemenea o performanță foarte bună când a fost utilizat ca și predictor a VE. Într-o cohortă mare [10], pentru o valoare cutoff de 0.9 scorul Lok a avut o AUROC de 0.77 pentru diagnosticul VE, în timp ce pentru o valoare cutoff de 1,5, AUROC a fost 0.69 pentru predicția VEM. În această ultimă situație, VPN a fost, totuși, de 92%. În alt studiu mai mic [9] rezultatele au fost și mai bune: valorile AUROC de 0.81 pentru prezența VE (valoare cutoff de 0.6, VPN 96%) și până la 0.87 pentru VEM (no data about the cutoff or other performance indices). În studiul nostru prospectiv pe 231 pacienți cirofici, scorul Lok a avut cea mai bună performanță dintre toți markerii serici testați. Pentru o valoare cutoff de 0.62 am obținut 77.2% VPP pentru prezența VE și o AUROC acceptabilă de 0.69. În cazul VEM, cea mai bună cutoff a fost de 0.8, cu o AUROC de 0.731 și o VPN de 86.4%.

În studiul menționat, Castera et al. au sugerat indirect prin analiza discrepanțelor dintre LSM și markerii serici că asocierea dintre TE și scorul Lok ar putea fi valoroasă în augmentarea performanței diagnostice. Această abordare corespunde principiului enunțat de Pinzani et al, conform căruia este necesară concordanța între două teste neinvazive pentru acuratețe diagnostică [28].

În practica clinică de fiecare zi, multitudinea metodelor neinvazive disponibile pentru pacienții cu ciroză hepatică poate fi derutantă. De aceea a devenit necesară elaborarea unor algoritmi diagnostici clari. Până acum mai mulți astfel de algoritmi au fost propuși, unii combinând FibroTest cu indexul Forns (numit FibroPaca) [29] sau cu Hepascore - o altă combinație de markeri serici utilizați pentru predicția fibrozei hepatice [30], dar alți doi au fost în mod extins validați pentru diagnosticul stadiilor fibrozei. Unul este cel așa numit "SAFE" biopsy (Sequential algorithms for Fibrosis Evaluation), propus de Sebastiani et al. [31], care combină APRI și FibroTest. Utilizând această abordare, autorii au reușit să clasifice corect pacienții ca cirofici/necirofici în aproape 75% dintre cazuri; pentru restul de 25% a fost necesară biopsia hepatică pentru un diagnostic corect. Celălalt algoritm a fost propus de grupul Bordeaux [32] și este bazat pe concordanța dintre FibroScan și FibroTest. Prin folosirea acestei abordări, ciroza a putut fi diagnosticată cu o acuratețe de 93% și s-a evitat biopsia în aproape 80% dintre cazuri. După cum s-a menționat într-o comparație prospectivă recentă

între doi algoritmi [33], algoritmul Bordeaux pare să fie mai puternic în diangosticul corect al cirozei hepatice, dar SAFE biopsy poate fi mai cost-eficient, din moment ce utilizează APRI care este virtual gratuit.

Numai foarte recent un algoritm combinând scorul Lok și indexul Forns a fost propus pentru diagnosticul neinvaziv al VE la pacienții cu ciroză hepatică [10]. Prin folosirea valorilor cutoff de 1.5 (pentru scorul Lok) și de 8.8 (pentru indexul Forns), acuratețea diagnostică în detectarea VEM a variat între 73.3% și 79.8%, în funcție de etiologia bolii hepatice, valori comparabile cu cele din abordarea noastră. Totuși, în pofida rezultatelor foarte bune raportate pentru algoritmul propus, un dezavantaj posibil este că, în încercarea de a diagnostica VEM, un anumit pacient cirotic poate să nu întrunească concomitent cele două condiții (scorul Lok > 1.5 și indexul Forns > 8.8).

În concluzie, putem afirma în siguranță că, dintre markerii serici testați, scorul Lok este cel mai util în prezicerea VE și VEM la pacienții cirolici, având valori ale AUROC satisfăcătoare. Aceste date sunt încurajatoare referitor la folosirea scorului Lok în combinații cu alte metode pentru a crește acuratețea diagnosticului neinvaziv.

## Bibliografie

1. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology* 2002; 122:1620-1630.
2. D'Amico G, Criscuoli V, Fili D, Mocciano F, Pagliaro L. Meta-analysis of trials for variceal bleeding. *Hepatology* 2002; 36(4):1023-1024.
3. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40(3):652-659.
4. Stokkeland K, Brandt L, Ekbom, A, Hultcrantz, R. Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002. *Hepatology* 2006; 43(3):500-505.
5. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43(1):167-176.
6. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W and the Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46(3):922-938.
7. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; doi:10.1016/j.jhep.2010.06.004 (article in press).
8. de Franchis R. Non-invasive (and minimally invasive) diagnosis of oesophageal varices. *J Hepatol* 2008; 49(4):520-527.
9. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, 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(1):59-68.

10. Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, 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; doi:10.1016/j.jhep.2010.04.019 (article in press).
11. Wai CT, Greenon JL, Fontana RJ et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526.
12. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an Inexpensive and Accurate Marker of Fibrosis in HCV Infection. Comparison with Liver Biopsy and FibroTest. *Hepatology* 2007; 46(1): 32-36.
13. Forns X, Ampurdanes S, Llovet, JM, et al. Identification of Chronic Hepatitis C Patients Without Hepatic Fibrosis by a Simple Predictive Model. *Hepatology* 2002; 36(4):986-992.
14. Lok ASF, Ghany MG, Goodman ZD, et al. Predicting Cirrhosis in Patients With Hepatitis C Based on Standard Laboratory Tests: Results of the HALT-C Cohort. *Hepatology* 2005; 42(2):282-292.
15. Zaman A, Hapke RJ, Flora K, Rosen HR, Benner KG. Changing compliance to the American College of Gastroenterology guidelines for the management of variceal hemorrhage: a regional survey. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(4):645-649.
16. Nagula S, Jain D, Groszmann R, Garcia-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis—a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 44(1):111-117.
17. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44:217-231.
18. Bosch J, Garcia-Pagan JC, Berzigotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin. Liver Dis.* 2006; 26: 348-362.
19. Sierra F, Cardenas A. Evidence-based medicine (EBM) in practice: agreement between observers rating esophageal varices: how to cope with chance? *Am J Gastroenterol* 2007; 102(11): 2363-2366
20. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepatitis* 2009; 16(5):300-314.
21. Vanbiervliet G, Barjoan-Mariné E, Anty R, et al. Serum fibrosis markers can detect large oesophageal varices with a high accuracy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(3):333-338.
22. Mamori S, Searashi Y, Matsushima M, et al. Serum type IV collagen level is predictive for esophageal varices in patients with severe alcoholic disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(13): 2044-2048.
23. Giannini E, Risso D, Botta F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med.* 2003; 163:218-224.
24. Giannini E, Botta F, Borro P et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003; 52: 1200-1205.
25. Gianini EG, Zaman A, Kreil A 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.
26. Thabut D, Trabut JB, Massard J et al. Non-invasive diagnosis

- 
- of large oesophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver International* 2006; 26(3):271-278.
27. Thabut D, Imbert-Bismut F, Cazals-Hatem D, et al. Relationship between the Fibrotest and portal hypertension in patients with liver disease. *Alim Pharmacol Ther* 2007; 26(3):359-368.
28. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F. Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008; 5(2):95-106.
29. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, et al. Prospective comparison of six non-invasive for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007; 46(5): 775-782
30. Bourliere M, Penaranda G, Renou C, 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. *Viral Hepatitis* 2006; 13(10): 659-670.
31. Bourliere M, Penaranda G, Ouzan D, et al. Optimized stepwise combination algorithms of non-invasive liver fibrosis scores including Hepascore in hepatitis C virus patients. *Alim Pharmacol Ther* 2008; 26(4):458-467.
32. Sebastiani G, Halfon P, Castera L et al. SAFE biopsy: A validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49(6):1821-1827.
33. Castera L, 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(2):343-350.