

# Clinical Application of Transient Elastography in Chronic Hepatitis C

นิพนธ์ วรรณิ พรหมมิ  
อภิญญา สิรพิณิ

หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

## บทนำ

การประเมินภาวะพังผืดในตับ (liver fibrosis assessment) นั้น มีความสำคัญต่อการดูแลผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เพราะช่วยบอกถึงความรุนแรงของโรค ความเสี่ยงที่จะต้องได้รับการรักษา และความจำเป็นที่จะต้องรับการประเมินภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ

ในอดีตที่ผ่านมา วิธีมาตรฐานที่ใช้ในการประเมินภาวะพังผืดในตับคือการตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) แต่มีข้อด้อยอยู่หลายประการ เช่น sampling error, intra- and inter-observer variation การกระจายตัวของพังผืดในตับที่ไม่สม่ำเสมอ<sup>1</sup> การได้ความยาวของเนื้อตับสั้นกว่า 2.5 ซม.<sup>2</sup> และภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง (พบได้ 0.05-5.3%)<sup>3</sup>

ปัจจุบันมีการศึกษาถึงวิธีการใหม่ๆ ที่ noninvasive อย่างกว้างขวาง วิธีแรกที่มีการคิดค้นและรายงานออกมาคือ การใช้ elastography<sup>4</sup> ซึ่งต่อมาได้มีการพัฒนาและเริ่มนำมาใช้ทางคลินิกในการประเมินพังผืดในตับ (liver stiffness measurement)<sup>5</sup> หลังจากนั้นได้มีรายงานต่างๆ เกี่ยวกับการนำมาใช้ทางคลินิกอย่างกว้างขวาง และยังรวมถึงวิธีการอื่นๆ ที่อาศัยการตรวจเลือด เช่น serum biomarker ต่างๆ ด้วย<sup>6</sup>

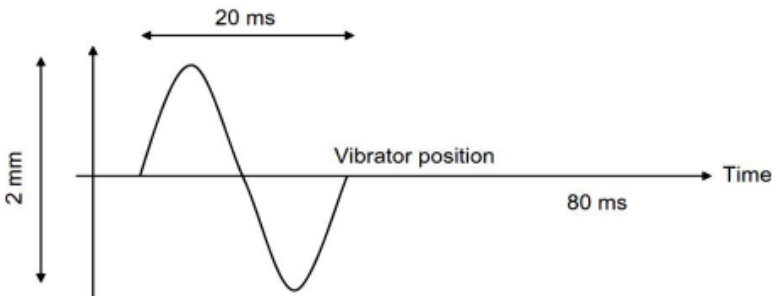
บทความนี้ได้รวบรวมและทบทวนข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน โดยจะเน้นในแง่

ของความแม่นยำในการวินิจฉัยและการนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิกของ transient elastography

## หลักการของการตรวจพังพืดด้วยวิธี transient elastography

อวัยวะทุกส่วนจะมีคุณสมบัติต้านทานต่อการเปลี่ยนแปลงรูปร่างที่เกิดจากแรงกระทำภายนอก เมื่อเราอาศัยหลักสมการของ Hook's law ที่กล่าวว่า ความเค้น (strain) จะเป็นปริมาณโดยตรงกับ ความเครียด (stress) โดยที่ค่า E (elasticity) หรือ Young's modulus คือค่าที่บอกระดับความแข็งเกร็งหรือความตึงตัว (stiffness) หรืออีกนัยหนึ่งคือ ความต้านทานของเนื้อเยื่อนั้นต่อการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง เมื่อถูกแรงภายนอกกระทำนั่นเอง มีหน่วยเป็น Kilo Pascals (kPa)<sup>7</sup>

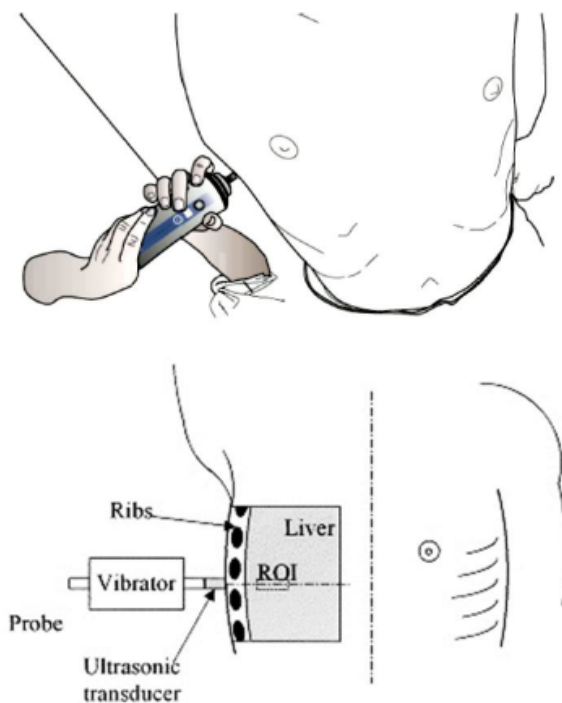
การตรวจหาค่า E ในเนื้อตับโดยวิธีนี้ อาศัยการปล่อย shear wave จากการสั่นของ vibration generator จากนั้นจะส่งคลื่น ultrasound ออกไป เพื่อวัดความเร็วของ shear wave ในขณะที่ผ่านเนื้อตับ และนำมาคำนวณเป็นค่า E ได้ตั้งสมการ  $E = 3pV_s^2$  โดยที่ p = density ในเนื้อตับ ซึ่งเป็นค่าคงที่ และ V = velocity ของ shear wave (ภาพที่ 1) จึงเรียกรูปแบบนี้ว่า transient elastography เนื่องจากมีการปล่อย shear wave ออกไปเป็นพัลส์นั่นเอง<sup>7,8</sup> บริษัทผู้พัฒนาวิธีการนี้คือบริษัท Echofrance ประเทศฝรั่งเศส ซึ่งนำมาผลิตเป็นเครื่อง Fibroscan® นั่นเอง



ภาพที่ 1 กราฟแสดง shear wave ที่ส่งผ่านเข้าไปยังเนื้อตับ โดยมีความถี่ 50 Hz และ amplitude 2 mm เมื่อใช้ M probe<sup>7</sup>

ด้วยหลักการข้างต้น เนื้อตับที่มีพังผืดสะสมมาก จะมีภาวะคล้ายของแข็งมากขึ้น (solidity) ดังนั้น shear wave velocity จะเร็วกว่าเนื้อตับปกติ และค่าความตึงตัวของตับ (liver stiffness) ก็จะสูงนั่นเอง

วิธีการตรวจตามมาตรฐาน คือ ให้ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนหงาย ยกแขนขวาขึ้นวางไว้ใต้ศีรษะ ผู้ตรวจนำ probe วางบนช่องซี่โครงขวาบริเวณเนื้อตับกลีบขวา แล้วกดปุ่มปล่อย shear wave หลังจากนั้น เครื่องจะทำการประมวลผลและคำนวณค่า liver stiffness แล้วรายงานออกมาเป็นค่ากลาง (median) มีหน่วยเป็น kPa ซึ่งจะต้องทำการตรวจเช่นนี้อย่างน้อย 10 ครั้ง โดยต้องมีค่า success rate มากกว่า 6 ครั้ง และค่า IQR/median value <30% จึงจะได้ค่าที่น่าเชื่อถือ (ภาพที่ 2) ด้วยวิธีการนี้บริเวณเนื้อตับที่ทำการตรวจด้วย probe ขนาดปกติ (M) มีพื้นที่ 1x4 ตร.ซม.



ภาพที่ 2 การใช้เครื่อง Fibroscan® ในการตรวจ transient elastography<sup>5,7</sup>

โดยลึกลงจากผิวหนังประมาณ 2.5 ซม. ดังนั้นจะมีความกว้างกว่าการตรวจโดยวิธีเจาะชั้นเนื้อตับประมาณ 100 เท่า

## ความแม่นยำของ transient elastography ในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับ

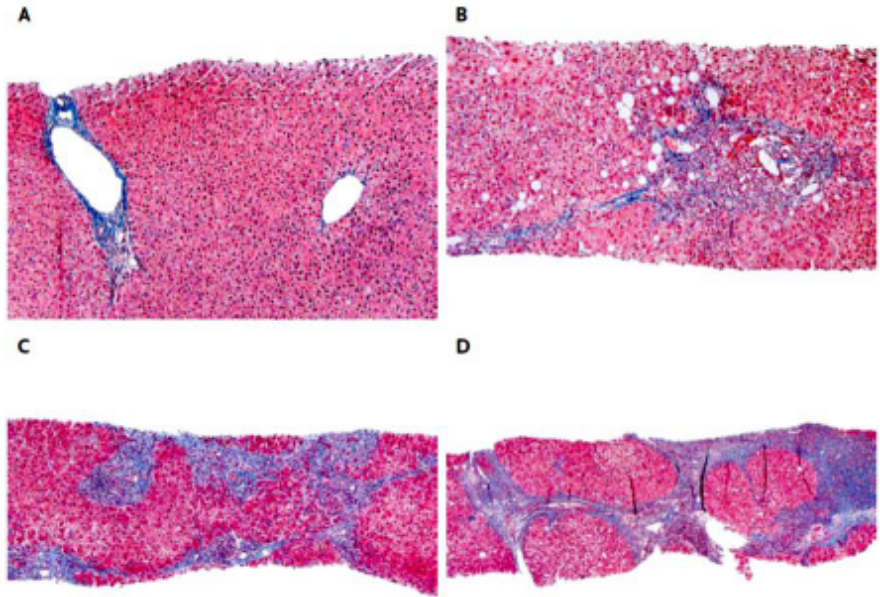
เนื่องจากเป็นเครื่องมือวินิจฉัยใหม่ ดังนั้น การศึกษาเปรียบเทียบความแม่นยำจึงต้องเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐานเดิมคือ liver biopsy ในอดีตนั้นมีการประเมินพังผืดทาง histology ได้หลายวิธีเช่น Ishak score และ Knodell score ปัจจุบันอาศัยเกณฑ์มาตรฐานเดียวกันที่ยอมรับทั่วโลกคือ METAVIR system ซึ่งแบ่งระดับของพังผืดในตับเป็น 5 stages หรือ F0-4 (ภาพที่ 3) และการศึกษาวิจัยส่วนใหญ่อ้างอิงระบบนี้

### 1. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีทั่วไป (Nontransplanted-chronic hepatitis

#### C patients)

จากตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่า การวินิจฉัยพังผืดในตับระยะที่สองขึ้นไป ( $\geq F2$  หรือ significant fibrosis) มีความแม่นยำดี และมีความแม่นยำสูงสุด (AUROC  $>90\%$ ) ใน fibrosis stage 3, 4 สอดคล้องกับข้อมูลจากงานวิจัยแบบ meta-analysis หลายชิ้น<sup>25-27</sup> ที่พบว่าค่า AUROC สำหรับวินิจฉัยภาวะตับแข็ง (F4) จะดีกว่าการวินิจฉัยภาวะ significant fibrosis (F2) และเมื่อแยกตามสาเหตุจะพบว่า ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีจะมีแนวโน้มของค่า AUROC ที่สูงกว่าในทุกระยะของ fibrosis stage เมื่อเทียบกับสาเหตุอื่นๆ<sup>25</sup> ซึ่งก็สอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาที่เริ่มพบ fibrosis septum และ bridging fibrosis ใน F3 และ 4 ตามลำดับ ซึ่งมีผลทำให้เนื้อตับมีความเป็น solidity มากขึ้นนั่นเอง

เนื่องจากค่า cut-off ในแต่ละ fibrosis stage เป็นค่าที่ได้มาจากการหาค่าที่มีความไวและความจำเพาะสูงที่สุดของแต่ละกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษา ซึ่งในแต่ละกลุ่มประชากรเหล่านั้นมีความชุก (prevalence) ของ significant fibrosis และ cirrhosis ที่แตกต่างกัน จึงทำให้เกิดความหลากหลายของค่า cut-off level ในแต่ละงานวิจัย ดังนั้นการนำมาประยุกต์ใช้จึงควรอาศัยข้อมูลจากการศึกษาในกลุ่มประชากรเดียวกันในประเทศเดียวกัน ผู้เชี่ยวชาญบางท่านเสนอค่า cut-off ที่น่าจะ



ภาพที่ 3 Liver histology ที่ย้อมด้วย Trichrome stain<sup>9</sup>

- A: portal tract (left) and central vein (right) without substantial fibrosis หรือ METAVIR stage 0
- B: portal fibrous expansion with periportal fibrosis หรือ METAVIR stage 2
- C: bridging septal fibrosis with architectural distortion in the absence of regenerative nodules หรือ METAVIR stage 3
- D: marked bridging fibrosis with numerous regenerative nodules หรือ METAVIR stage 4

นำไปใช้ได้อย่างคร่าวๆ คือ 7.65 สำหรับ F2, 8.0 สำหรับ F3 และ 12.5-13.01 สำหรับ F4<sup>7,25</sup> การนำ transient elastography มาใช้แยกระดับ fibrosis ในผู้ป่วยที่มีพังผืดน้อย เช่น F0 หรือ F1 ไม่ค่อยมีประโยชน์มากนัก เพราะค่าความแม่นยำต่ำ อย่างไรก็ตามค่าที่น้อยกว่า 5-6 kPa น่าจะบอกได้ว่าไม่มีภาวะ fibrosis<sup>7,28</sup>

ด้วยวิธีนี้เอง การวินิจฉัย significant fibrosis (F2) สามารถลดการทำ liver biopsy ได้ถึง 77% (140/183 cases)<sup>15</sup> และสำหรับการวินิจฉัย cirrhosis (F4)

ตารางที่ 1 Diagnostic performance ในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับโดยวิธี transient elastography

Population	Reference	N	F2		F3		F4	
			Cut-off	AUROC	Cut-off	AUROC	Cut-off	AUROC
<b>HCV mono-infection</b>								
Asian	Kim (10)	91	6.3	0.909	10.3	0.993	16.9	0.970
Caucasian	Lupsor (11)	324	7.4	0.862	9.1	0.910	11.85	0.938
	Degos (12)	913	NA	NA	NA	NA	12.9	0.90
	Sporea (13)	317	6.8	0.750	8.6	0.757	13.3	0.933
	Sadrin (5)	2,050	NA	0.880	NA	NA	NA	0.990
	Ziol (14)	251	8.8	0.79	9.6	0.91	14.6	0.97
	Castera (15)	183	7.1	0.83	9.5	0.90	12.5	0.95
	Kettanech (16)	935	NA	0.786	NA	0.894	NA	0.907
	Arena (17)	150	7.8	0.91	10.8	0.99	14.8	0.98
	Zarski (18)	382	5.2	0.82	NA	NA	12.9	0.93
<b>HCV/HIV coinfection</b>								
	Vergara (19)	169*	7.2	0.83	14.6	0.89	17.6	0.94
	Kirk (20)	139**	9.3	0.87	NA	NA	12.3	0.87
	Conde (21)	100	7.0	0.80	11.0	0.93	14.0	0.99
	Ledinghen (22)	72	4.5	0.72	NA	0.91	11.8	0.97
<b>HCV recurrence after LT</b>								
	Carrion (23)	124	8.5	0.90	NA	0.93	12.5	0.98
	Rigmonti (24)	95	7.9	0.85	11.9	0.90	NA	NA

\*123 patients underwent liver biopsy \*\*73% of patients were chronic hepatitis C

นั้น สามารถลดการทำ liver biopsy ได้ถึง 90%<sup>29</sup>

งานวิจัยหลายชิ้นให้ผลสอดคล้องกันว่า วิธี transient elastography มี reproducibility อยู่ในเกณฑ์ดี นอกจากนี้ยังมี intra- และ inter-observer agreement ที่ดีมาก (>90%)<sup>30,31</sup>

## 2. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ(transplanted-chronic hepatitis C recipient patient)

ปัจจุบันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเป็นสาเหตุหลักที่ต้องเข้ารับการเปลี่ยนตับทั้งในอเมริกาและยุโรป แต่เนื่องปัจจัยต่างๆ ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดีนัก การยุติการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียง หรือการทำงานของตับแย่เกินกว่าที่จะรับการรักษาได้ ดังนั้นการเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีซ้ำในตับที่ได้รับการปลูกถ่ายมา (HCV recurrence in liver graft) จึงมีโอกาสูงมาก และที่สำคัญทำให้เกิด fibrosis ได้รวดเร็ว และโอกาสการสูญเสียตับที่ได้รับการปลูกถ่ายมามีมากขึ้น

การใช้ transient elastography ในการประเมินภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีมากขึ้น และพบว่ามีความแม่นยำมากเช่นเดียวกับใน naive liver<sup>23,24</sup> (ตารางที่ 1) และยังคงมีความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะ portal hypertension (HVPG  $\geq 6$  mm Hg) ได้ดีมากเช่นกัน (ตารางที่ 3)

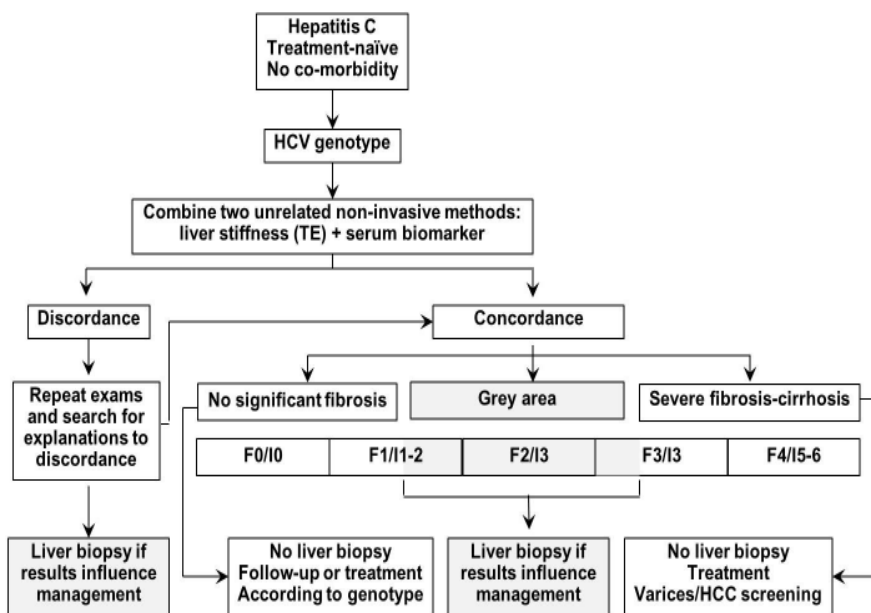
**ตารางที่ 2** เปรียบเทียบการวินิจฉัย fibrosis stage ของ transient elastography กับ serum biomarker<sup>15</sup>

Method	F $\geq 2$	F $\geq 3$	F = 4
FS	0.83 (0.76–0.88)	0.90 (0.85–0.94)	0.95 (0.91–0.98)
FT	0.85 (0.78–0.90)	0.90 (0.85–0.94)	0.87 (0.81–0.91)
APRI	0.78 (0.70–0.85)	0.84 (0.78–0.89)	0.83 (0.74–0.89)
FS + APRI	0.84 (0.77–0.89)	0.91 (0.85–0.94)	0.95 (0.91–0.98)
FS + FT	0.88 (0.82–0.92)	0.95 (0.91–0.97)	0.95 (0.91–0.97)
FS + FT + APRI	0.88 (0.82–0.92)	0.95 (0.91–0.97)	0.95 (0.91–0.97)

FS = Fibroscan, FT = Fibrotest, APRI = AST to Platelet ratio index

## ความแม่นยำในการวินิจฉัยของ transient elastography เปรียบเทียบกับ serum biomarker

จากตารางที่ 2 จะเห็นได้ว่าความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับในระยะต่างๆ มีความใกล้เคียงกัน การใช้สองวิธีร่วมกัน (Fibroscan ร่วมกับ serum biomarker) จะเพิ่มความแม่นยำมากขึ้นในทุก stage นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ combination noninvasive tests มีความแม่นยำมากกว่าการใช้ single test และการใช้ Fibroscan ร่วมกับ serum biomarker ดีกว่าการใช้ serum biomarkers 2 ชนิด ในการวินิจฉัย significant fibrosis (F2) ในแง่ของการลดการทำ liver biopsy แต่ไม่แตกต่างกันในการวินิจฉัย cirrhosis (F4)<sup>32</sup> Castera และคณะ ได้เสนอแนวทางการใช้ noninvasive test เพื่อวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เรืองไว้ดังภาพที่ 4



ภาพที่ 4 แนวทางการใช้ noninvasive tests ในการวินิจฉัย fibrosis stage<sup>8</sup>



**ตารางที่ 3** Diagnostic performance ของ transient elastography ในภาวะที่มีสัญญาณภาวะ portal hypertension<sup>40</sup>

Ref.	N	Etiology	Study design	Prevalence portal HT (%) (HVPg) (HVPg) $\geq 10$ mmHg)	Cut-off for HVPg (HVPg) $\geq 10$ mmHg)	AUC	Se	Sp	PPV	NPV	+LR	-LR
32	61	HCV	Pro, mono	21	13.6	0.99	97	92	97	92	13.7	0.02
33	150	ALC34% Viral81%	Pro, mono	51	17.6*	0.92	94	81	86	91	4.9	0.08
21	38	HCV/HIV	Pro, mono	74	14.0	0.80	93	50	84	71	3.5	0.62
39	44	HCV	Retro, mono	77	23.0*	0.80	83	67	79	71	2.5	0.49
48	48	ALC		83	20.5	0.76	63	70	88	35	2.1	0.53
23	129	HCV recurrence after LT	Pro, mono	60	34.9	0.94	90	88	97	64	7.5	0.13
					8.75**	0.93	90	81	81	90	NA	NA

Se = sensitivity, Sp = specificity

\*HVPg  $\geq 12$  mmHg \*\*HVPg  $> 6$  mmHg

## การนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิก

### 1. ใช้ในการทำนายโอกาสการรอดชีวิตในระยะยาว (Predict long term survival rate)

ปัจจุบันมีงานวิจัยขนาดใหญ่ 2 ชิ้นที่ได้ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลานานพอ งานวิจัยหนึ่งทำในผู้ป่วย HIV/HCV coinfection จำนวน 545 ราย (well-controlled HIV disease, mean CD4  $519 \pm 284$  cell/mm<sup>3</sup>) ติดตามไปนานกว่า 5 ปี ( $70 \pm 15$  เดือน) พบว่า อัตราการรอดชีวิต (overall survival) และ liver-events free survival rate เท่ากับ 84.2% และ 75.7% สำหรับผู้ที่มีค่า liver stiffness  $>9.5$  kPa เทียบกับ 85.6% และ 84.7% ของผู้ที่มีค่า  $<9.5$  kPa ( $p=0.002$  และ  $p<0.001$  ตามลำดับ)<sup>33</sup>

ส่วนงานวิจัยอีกชิ้นหนึ่งทำในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี 1,457 ราย พบว่า สามารถทำนายโอกาสการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival) ได้ และดีกว่าการใช้ การตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) โดยพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 77%, 66%, 57%, 47% และ 42% สำหรับค่า liver stiffness  $>9.5, 20, 30, 40$  และ  $50$  kPa ตามลำดับ<sup>34</sup>

นอกจากนี้แล้วยังพบว่าค่าของ Liver stiffness นั้นสอดคล้องกับ Child-Pugh-Turcotte และ MELD score ด้วยซึ่งยิ่งสนับสนุนการใช้ค่า liver stiffness ในการทำนาย long term outcome ได้<sup>35</sup>

### 2. ใช้ในการทำนายการมี portal hypertension และ esophageal varices

ภาวะ portal hypertension นั้น ถือเป็นภาวะแทรกซ้อนเริ่มแรกที่สำคัญ ของผู้ป่วย cirrhosis และนำไปสู่ภาวะ decompensation ในอนาคต เป็นที่ทราบ กันว่า gold standard ในการวินิจฉัยภาวะ portal hypertension คือ การวัด HVPG (hepatic venous pressure gradient) ซึ่งเป็นการตรวจที่ invasive และทำได้ เฉพาะในบางสถานเท่านั้น จึงเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ค่า liver stiffness ในการประเมินภาวะนี้แทน

**ตารางที่ 4** Diagnostic performance ของ transient elastography ในการวินิจฉัยภาวะ esophageal varices<sup>40</sup>

Patients (n)	Etiologies	Study design	Child-Pugh A (%)	Endpoint	Prevalence OV (%)	Cut-off (kPa)	AUC	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	+LR	-LR	Saved endoscopy (%)
165	CLD	Retro mono	NA	OV	45	13.9	0.83	95	43	57	91	1.7	0.13	66
47	HCV	Pro mono	60	OV	66	17.6	0.76	90	43	77	66	1.6	0.23	74
211	CLD	Retro mono	NA	OV	NA	19.5	0.74	76	66	56	82	2.2	0.36	NA
89	CLD	Pro mono	34	OV	72	21.1	0.85	84	71	91	55	2.1	0.16	69
70	HCV	Retro mono	100	OV	48	29.3	0.76	81	61	68	84	3.5	0.31	73
102	HIV-HCV	Pro multi	76	CROV*	13	21.0	0.71	100	32	56	94	5.1	0.27	79
183	CLD	Retro mono	63	LOV	22	48.0	0.76	73	73	44	90	2.7	0.37	73
58	HCV/HBV	Pro mono	17	LOV	17	19.8	0.73	89	55	27	97	2.0	0.20	60
103	Alcohol	Pro mono	25	LOV	25	47.2	0.77	85	64	44	93	2.4	0.23	69
124	CLD	Retro mono	NA	OV	51	20.0	0.85	NA	NA	80	75	NA	NA	NA



**ตารางที่ 5** Diagnostic performance ของ transient elastography ในการทำนายการเกิด HCC

Reference	n	Patients	Liver stiffness(Kpa)	HCC Likelihood
Masuzaki et al <sup>43</sup> (cross sectional)	262	HCV	<10	0.22
			10.1-15	0.73
			15.1-25	1.3
			>25	5.0
Masuzaki et al <sup>44</sup> (prospective)	984	HCV	10.1-15	16.7
			15.1-20	20.9
			20.1-25	25.6
			>25	45.5

ผลการศึกษาวินิจฉัยจำนวนมากทำให้พบว่า ค่า liver stiffness ที่เพิ่มขึ้น มีความสัมพันธ์กับค่า HVPG ที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน<sup>36,37</sup> (ตารางที่ 3) และ performance ในการวินิจฉัยภาวะ portal hypertension related complication โดยการใช้ liver stiffness เทียบเท่ากับการวัด HVPG<sup>38</sup>

ยังไม่มีข้อมูลว่า diagnostic performance ในการวินิจฉัยภาวะ portal hypertension โดยการใช้ transient elastography เทียบกับ biologic marker อื่นๆ มีความแตกต่างกันเพียงใด ยกเว้น Bureau และคณะ ที่พบว่าความแม่นยำในการวินิจฉัยไม่แตกต่างกันระหว่างการวัด HVPG กับการใช้ค่า prothrombin index<sup>37</sup>

ในแง่ของการทำนายการมี esophageal varices หรือไม่นั้น มีงานวิจัยหลายชิ้นที่ศึกษาเรื่องนี้ (ตารางที่ 4) โดยสาเหตุของตับแข็งที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส นั้นส่วนใหญ่เป็นจากไวรัสตับอักเสบบี พบว่าความแม่นยำในการวินิจฉัยอยู่ในเกณฑ์ดีมาก ค่า cut-off คร่าวๆ ที่น่าจะนำมาใช้ได้ทั้ง HCV monoinfection และ HCV/HIV coinfection คือ >20 kPa สำหรับการทำนายว่าจะมี large EV ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ramires และคณะ ที่พบว่า ถ้าค่า liver stiffness <20 Kpa ร่วมกับการมี platelet count >120x10<sup>9</sup> cell/L จะไม่พบ esophageal varices

และ portal hypertensive gastropathy เลย (NPV 100%, 95% CI 77.2-100)<sup>41</sup>  
นอกจากนี้ยังพบว่า ถ้า liver stiffness >50 kPa จะเสี่ยงต่อการเกิด EV  
bleeding (sensitivity 53%, specificity 83%, PPV 83%, NPV 53%, AUC  
0.73)<sup>42</sup> จึงน่าจะมีประโยชน์ในการใช้คัดกรองผู้ป่วยที่จำเป็นจะต้องได้รับการส่องกล้อง  
ตรวจหา EV หรือประยุกต์ใช้เพื่อให้ primary prophylaxis ในผู้ป่วยที่ไม่พร้อมรับ  
การส่องกล้อง

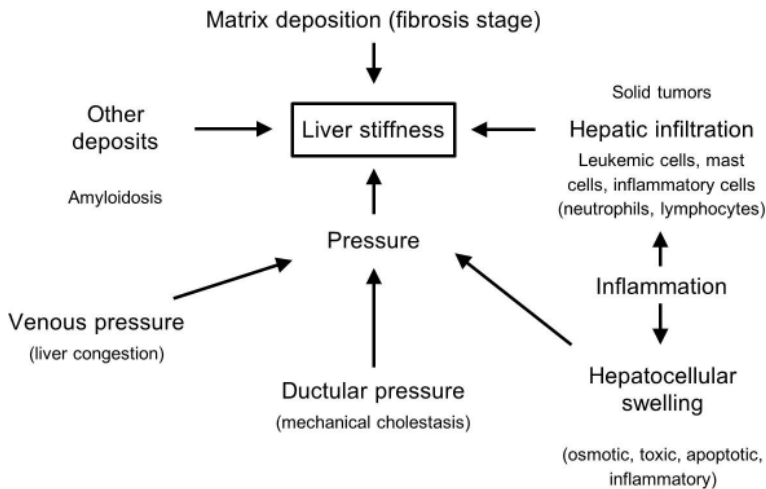
อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลที่น่าสนใจว่าความสัมพันธ์ของค่า liver stiffness กับค่า  
HVPG จะมีความสอดคล้องกันได้ดีเมื่อค่า HVPG ไม่เกิน 10-12 mmHg ( $r^2=0.81$   
และ 0.91 ตามลำดับ) แต่เมื่อค่า HVPG >12 mmHg กลับพบว่าไม่ค่อยมีความ  
สัมพันธ์กันเท่าที่ควร ( $r^2=0.35$  และ 0.17ตามลำดับ)<sup>36</sup> อาจเนื่องมาจากกลไกการเกิด  
portal hypertension นั้นไม่ได้มีปัจจัยจากการสะสมของ extracellular matrix  
เพียงอย่างเดียว แต่ยังขึ้นกับ hyperdynamic circulation, splanchnic vasodi-  
lation, portal blood flow และ portosystemic shunt ด้วย ซึ่งไม่สามารถ  
วัดได้จาก liver stiffness ดังนั้นการใช้ transient elastography ในการทำนาย  
portal hypertension related complication อย่างอื่นนอกเหนือจาก EV และ EV  
bleeding รวมถึงการประเมิน hemodynamic response คงเป็นไปได้ยาก

### 3. ใช้ทำนายโอกาสการเกิดมะเร็งตับ

การวัด liver stiffness ยังสามารถใช้ทำนายโอกาสการเกิดมะเร็งตับ (HCC)  
ด้วย โดยมีงานวิจัย 2 ชิ้นที่ศึกษาในเรื่องนี้โดยมี primary outcome ที่ชัดเจนคือ  
โอกาสการเกิด HCC (ตารางที่ 5) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาถึงการทำนายโอกาสเกิด  
post operative liver failure (PLF) หลังการรักษา HCC โดยการทำให้ hepatic re-  
section ด้วย ซึ่งพบว่า ถ้า liver stiffness  $\geq 15.7$  kPa จะเสี่ยงต่อการเกิด PLF ตาม  
มามากที่สุด (AUC 0.865) แต่ไม่พบภาวะ PLF เลยหาก liver stiffness <14.8  
Kpa<sup>45</sup>

### 4. ใช้ตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงของพังผืดในตับ

ข้อมูลจาก longitudinal studies ซึ่งไม่มากนัก ได้รายงานผลเกี่ยวกับการ  
ติดตาม liver stiffness ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับการรักษาด้วย Peg-inter-



ภาพที่ 5 ปัจจัยที่มีผลต่อค่า liver stiffness<sup>7</sup>

feron และ ribavirin พบว่า กลุ่มที่ได้ SVR จะมีค่า liver stiffness ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ<sup>46,47</sup> ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการลดลงของ inflammation มากกว่าการลดลงของ fibrosis เอง

ข้อมูลดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาของ Chan และคณะ<sup>48</sup> (แต่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี) โดยทำการตรวจชิ้นเนื้อตับและ transient elastography ก่อนการรักษาและขณะที่ให้การรักษาด้วย antiviral drug แล้ว 1 ปี พบว่า มีการลดลงของ liver stiffness แต่ histological fibrosis stage ไม่เปลี่ยนแปลง กล่าวคือ ไม่ได้มี fibrosis regression แต่อย่างใด แสดงให้เห็นว่าการติดตามการเปลี่ยนแปลงของ liver stiffness ระหว่างการรักษาไม่มีความสำคัญทางคลินิกมากนัก อย่างไรก็ตาม คงต้องรอดูผลการศึกษาระยะยาวกว่านี้ว่า กลุ่มที่มีการลดลงนี้จะมี long term outcome เป็นเช่นไร

การเปลี่ยนแปลง fibrosis stage นั้นใช้เวลานาน แม้ว่าจะเป็นกลุ่ม HCV/HIV coinfection ก็ตาม เวลาที่ใช้ในการเพิ่มขึ้น 1 stage ในอยู่ที่ราว 5 ปี<sup>49</sup> ปัจจุบันจึงยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาที่นานเพียงพอ

อย่างไรก็ตาม การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับและมีการกลับ

เป็นซ้ำของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่าย (HCV recurrence after liver transplant) พบว่า serial liver stiffness measurement โดยวิธี transient elastography ทุก 3 เดือนหลังการเปลี่ยนตับ ช่วยให้เราตรวจพบผู้ที่จะมีโอกาสเกิดพังผืดสะสมในตับอย่างรวดเร็วได้ตั้งแต่เนิ่นๆ โดยนำค่า liver stiffness ที่ 6 เดือน มาคำนวณดังนี้

fibrosis score at 6 months after LT =  $[-4.347 + 0.264 \times \text{LSM(kPa)}]6\text{m} + 0.442 \times \text{bilirubin(mg/dL)}6\text{m}$  โดยมี AUC 0.75 และ 0.83 ใน estimate และ validate group ตามลำดับ<sup>50</sup>

## ปัจจัยที่มีผลต่อการแปลผล transient elastography

สามารถแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกคือ ปัจจัยที่มีผลต่อค่า liver stiffness ได้แก่ inflammation (hepatitis), infiltration, venous congestion, extrahepatic cholestasis การรับประทานอาหาร และการวางตำแหน่ง probe (**ภาพที่ 5**) กลุ่มสองคือ ปัจจัยที่มีผลต่อ success rate ได้แก่ obesity ความกว้างของ intercostal space และประสบการณ์ของผู้ทำ (operator experience)

ภาวะ hepatitis นั้นสามารถเพิ่มค่า liver stiffness ให้มากขึ้น และเมื่อ hepatitis ดีขึ้น ค่า liver stiffness ก็จะลดลง ซึ่งข้อมูลส่วนใหญ่ได้จากการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและ alcoholic hepatitis<sup>51,52</sup> การศึกษาในผู้ป่วย alcoholic hepatitis พบว่า หากค่า AST >100 U/L จะเกิด overestimate fibrosis ได้มาก หากให้หยุดดื่มแอลกอฮอล์และค่า AST <100 U/L จะเริ่มมีความแม่นยำในการวินิจฉัย cirrhosis และหาก AST <50 U/L จะเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยทั้ง F3 และ F4 และเช่นเดียวกันกับการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี หาก ALT >ULN (1-5 เท่า) และค่า liver stiffness ที่ได้อยู่ในช่วง 7.5-12.0 kPa ถือว่าเป็น grey zone ควรทำ liver biopsy ซึ่งตรงข้ามกับกลุ่มที่ normal ALT หากค่า liver stiffness >9.5 kPa จะมี specificity 100% ในการวินิจฉัย F3 และสามารถให้การรักษาได้เลยโดยไม่ต้องทำ liver biopsy<sup>28</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเช่นนี้ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี

มีการศึกษาในผู้ป่วย extrahepatic cholestasis (malignant biliary obstruction) 15 ราย โดย 12/15 ราย มีค่า liver stiffness >12.5 kPa หลังจากได้รับการทำ biliary drainage พบว่าค่า liver stiffness ลดลง 2.2-9.1 kPa<sup>53</sup> เช่นเดียวกับผู้ป่วย congestive heart failure 10 ราย หลังจากได้รับการรักษาแล้ว สามารถลดค่า median liver stiffness จาก 41 เหลือ 18 kPa<sup>54</sup> นอกจากนี้ การมี focal/multiple liver mass, mast cell infiltration in systemic mastocytosis หรือ amyloid deposit ก็สามารถทำให้ค่า liver stiffness เพิ่มขึ้นได้<sup>55</sup>

ดังนั้นการตรวจร่างกายเพื่อดูว่ามีลักษณะที่บ่งบอกถึงภาวะ congestive heart failure หรือ obstructive jaundice หรือ hepatomegaly และการเจาะเลือดตรวจ LFT รวมทั้งการตรวจอัลตราซาวด์ดูตับ จึงเป็นการตรวจที่สำคัญเพื่อประกอบการแปลผลค่า liver stiffness ที่ถูกต้อง

มีข้อมูลที่น่าสนใจว่าค่าของ liver stiffness มีการเปลี่ยนแปลงก่อนและหลังรับประทานอาหาร โดยหลังรับประทานอาหารจะทำให้ค่าเพิ่มขึ้น และเกิด over-estimation ของ fibrosis stage ได้ แต่ค่าจะกลับสู่ baseline หลังจากรับประทานอาหารไปแล้ว 2-3 ชั่วโมง<sup>56,57</sup>

ความอ้วนหรือพอมเกินไป มีโอกาสทำให้การตรวจไม่สำเร็จได้มาก เนื่องจากความหนาของผิวหนังส่งผลให้การส่งคลื่นเสียงลดลง โดยเฉพาะผู้ที่มี BMI >30 kg/m<sup>2</sup> หรือมีภาวะ metabolic syndrome ส่วนการมีช่องซี่โครงแคบทำให้ไม่สามารถวางหัว probe ลงบนผิวหนังได้

นอกจากนี้ประสบการณ์ของผู้ทำการตรวจยังเป็นอีกปัจจัยหนึ่ง เดิมเชื่อว่าการได้ทำอย่างน้อย 50 ครั้งขึ้นไปก็เพียงพอ<sup>16</sup> แต่หลังจากมีการใช้อย่างแพร่หลาย และมีรายงานจากการศึกษาขนาดใหญ่ที่ทำการตรวจ 13,369 ครั้ง พบว่า หากประสบการณ์ของผู้ทำการตรวจน้อยกว่า 500 ครั้ง โอกาสที่ผลตรวจจะเชื่อถือไม่ได้ นั้นมีมาก<sup>58</sup>

ตำแหน่งของการวาง probe แม้ว่าจะอยู่บริเวณ anterior to mid axillary line แต่การเลื่อนตำแหน่งห่างกันเพียง 1 ซม. (โดยผู้ทำการตรวจเป็นคนเดียวกัน) จะมีผลทำให้ค่า liver stiffness ที่วัดได้มีการเปลี่ยนแปลงจนส่งผลให้ fibrosis stage



แตกต่างกันได้ถึง 9-28% ขึ้นกับค่า cut-off ของ fibrosis stage ที่นำมาใช้ (ส่วนใหญ่มีความแตกต่างกัน 1 stage)<sup>59</sup>

## สรุป

การประเมินพังผืดในตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี ด้วยวิธี transient elastography ทั้งใน HCV mono-infection, HCV/HIV coinfection และ HCV relapse after liver transplant นั้น มี diagnostic performance ที่ดีมากสำหรับ advanced fibrosis/cirrhosis (F3-4) และอยู่ในเกณฑ์ดีสำหรับ significant fibrosis (F2)

การใช้ transient elastography ร่วมกับ serum biologic marker อื่น จะเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยมากขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถใช้ในการพยากรณ์ภาวะที่เกี่ยวกับ liver related complication ได้เป็นอย่างดี อย่างไรก็ตามค่า cut-off นั้น มีความแตกต่างกันขึ้นกับประชากรที่นำมาศึกษา ดังนั้นควรมีการศึกษาวิจัยในกลุ่มประชากรเดียวกันที่มีจำนวนมากขึ้นต่อไป

การแปลผลต้องระวังว่าไม่มีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อ liver stiffness และต้องเข้าเกณฑ์ reliable result เสมอ ส่วนประเด็นเรื่องการงดรับประทานอาหารก่อนตรวจและตำแหน่งการวาง probe นั้น ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน

โดยภาพรวมจะเห็นได้ว่าการใช้ประโยชน์จากวิธี transient elastography ด้วยเครื่อง Fibroscan นั้น จะมีเฉพาะใน cross sectional study หรือใน prospective study ที่มีการวัด baseline LSM แล้วนำมาทำนายโอกาสการเกิดโรคหรือภาวะแทรกซ้อนต่างๆ แต่การนำมาใช้แบบ serial measurement นั้น ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปได้ ยกเว้นในกรณีไวรัสตับอักเสบบีที่กลับเป็นซ้ำหลังจากการปลูกถ่ายตับ

## เอกสารอ้างอิง

1. Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG, Weston SR, Pabst MS, Aouizerat BE, et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected



- nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2006;44:874-80.
2. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-57.
  3. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49:1017-44.
  4. Sandrin L, Catheline S, Tanter M, Hennequin X, Fink M. Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging. *Ultrason Imaging*. 1999;21:259-72.
  5. 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;29:1705-13.
  6. Smith JO, Sterling RK. Systematic review: non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:557-76.
  7. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatol Med*. 2010;2001:49-67.
  8. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142:1293-302 e4.
  9. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2429-38.
  10. Kim SU, Jang HW, Cheong JY, Kim JK, Lee MH, Kim DJ, et al. The usefulness of liver stiffness measurement using FibroScan in chronic hepatitis C in South Korea: a multicenter, prospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:171-8.
  11. 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 Gastrointestin Liver Dis*. 2008;17:155-63.
  12. Degos Fea. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study) *J Hepatol*. 2010, doi:101016/jjhep201005035.
  13. Sporea I, Sirlu R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M, et al. Liver



- stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol.* 2010;16:4832-7.
14. 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.
  15. 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;128:343-50.
  16. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol.* 2007;46:628-34.
  17. 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;57:1288-93.
  18. 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.
  19. 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;45:969-74.
  20. 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;48:963-72.
  21. 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 Hepatol.* 2010;17:280-6.



22. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli 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;41:175-9.
23. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert 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;12:1791-8.
24. Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut*. 2008;57:821-7.
25. 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;134:960-74.
26. 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;5:1214-20.
27. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011;54:650-9.
28. 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 Hepatol*. 2009;16:36-44.
29. 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.
30. 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;56:968-73.
31. Boursier J, Konate A, Guilluy 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.
  32. 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;52:191-8.
  33. Fernánde-Montero Jose Vicente BP, Vispo Eugenia. Liver stiffness predicts liver-related complications and mortality in HIV patients with chronic hepatitis C on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27:1129-34.
  34. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne 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;140:1970-9, 9 e1-3.
  35. Recio E, Macias J, Rivero-Juarez A, Tellez F, Merino D, Rios M, et al. Liver stiffness correlates with Child-Pugh-Turcotte and MELD scores in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32:1031-2.
  36. 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;45:1290-7.
  37. 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;27:1261-8.
  38. Robic, MA, Procopet B, Métivier S, Péron 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, doi: 10.1016/j.jhep.2011.01.051.
  39. Lemoine M, Katsahian S, Ziol 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;28:1102-10.
40. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non-invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol.* 2012;56:696-703.
  41. Montes Ramirez ML, Pascual-Pareja JF, Sanchez-Conde M, Bernardino De la Serna JI, Zamora Vargas FX, Miralles P, et al. Transient elastography to rule out esophageal varices and portal hypertensive gastropathy in HIV-infected individuals with liver cirrhosis. *AIDS.* 2012;26:1807-12.
  42. Sporea I, Ratiu I, Sirlu R, Popescu A, Bota S. Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2011;17:2206-10.
  43. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Sato S, Kato N, Kanai F, et al. Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:839-43.
  44. 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;49:1954-61.
  45. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2012;256:706-12; discussion 12-3.
  46. Macias J, del Valle J, Rivero A, Mira JA, Camacho A, Merchante N, et al. Changes in liver stiffness in patients with chronic hepatitis C with and without HIV co-infection treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2204-11.
  47. 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;83:127-34.
  48. Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Wong VW. On-treatment monitoring of



- liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2010;52 (Suppl 1):S162.
49. Schiavini M, Angeli E, Mainini A, Zerbi P, Duca PG, Gubertini G, et al. Risk factors for fibrosis progression in HIV/HCV coinfecting patients from a retrospective analysis of liver biopsies in 1985-2002. *HIV Med.* 2006;7:331-7.
  50. 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.
  51. 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;7:227-33.
  52. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology.* 2008;47:592-5.
  53. 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;48:1718-23.
  54. 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;52:206-10.
  55. Lanzi A, Gianstefani A, Mirarchi MG, Pini P, Conti F, Bolondi L. Liver AL amyloidosis as a possible cause of high liver stiffness values. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Epub 2009 Aug 20.
  56. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic HCV hepatitis at different stages of fibrotic evolution. doi: 10.1002/hep.26343.
  57. 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;29:1500-6.
  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;51:828-35.

59. Zelber-Sagi S, Yeshua H, Shlomain A, Blendis L, Leshno M, Levit S, et al. Sampling variability of transient elastography according to probe location. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:507-14.