

Jan Andrzej Gietka

WYKORZYSTANIE PROSTYCH NIEINWAZYJNYCH METOD OCENY WŁÓKNIENIA WĄTROBY W KWALIFIKACJI DO LECZENIA CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU C

ROLE OF SIMPLE NONINVASIVE MARKERS OF LIVER FIBROSIS IN QUALIFICATION TO TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Oddział I, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

STRESZCZENIE

Ocena włóknienia wątroby u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (pzw C) jest podstawą do określenia rokowania, monitorowania przebiegu choroby jak również do podjęcia decyzji terapeutycznych. Obecny złoty standard diagnostyki to biopsja wątroby. Z uwagi jednak na jej ograniczenia i ryzyko powikłań trwają poszukiwania i rozwój alternatywnych metod oceny włóknienia. Intensywne badania w zakresie nieinwazyjnej oceny włóknienia doprowadziły w ostatnich latach do określenia szeregu wskaźników laboratoryjnych, które pozwalają na odpowiedź na niektóre pytania dotyczące zmian w wątrobie. Wśród takich metod wyróżnić należy zarówno metody bezpośrednie, określające parametry swoiste dla procesu fibrogenyzy lub fibrolizy, jak również wskaźniki pośrednie opierające się na szeroko dostępnych parametrach laboratoryjnych. W pracy przedstawiono 9 różnych prostych wskaźników z omówieniem ich właściwości w ocenie zaawansowania włóknienia wątroby oraz przydatności w postępowaniu z chorym z pzw C. Pomimo przeprowadzenia licznych badań nadal pozostają pytania o wskazania do ich stosowania, ich dokładność jak również potrzebę walidacji przed użyciem na szerszą skalę. Rozwój nieinwazyjnych metod prognozujących włóknienie wątroby jest priorytetem badań klinicznej hepatologii.

Słowa kluczowe: zapalenie wątroby, markery, marskość, włóknienie, metody nieinwazyjne, zapalenie wątroby typu C

ABSTRACT

Assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C (CHC) is essential for determination of prognosis, monitoring of the disease and guiding therapeutic decisions. Current gold standard for diagnosis of hepatic fibrosis is liver biopsy. Since it has several limitations and risks there is ongoing development of alternative means to assess fibrosis. In recent years intensive research in the field of noninvasive assessment of liver fibrosis allowed to establish few laboratory markers, that answer some questions about severity of the disease. Among these methods there are direct indices using parameters reflecting processes of fibrogenesis and fibrolysis as well as indirect indices using widely available laboratory parameters. This review presents 9 different simple markers with an overview of their statistical performance in determining liver fibrosis and their potential role in management of patients with CHC. Despite conducting many validating studies many questions remain about their indications, accuracy and a need of validation before they are put into widespread use. Further evaluation of noninvasive methods of liver fibrosis prediction is a priority in clinical hepatology research.

Key words: hepatitis, cirrhosis, noninvasive methods, markers of fibrosis, hepatitis C

WSTĘP

Około 180 milionów osób na świecie jest przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C. Jest to jedna z najczęstszych przyczyn przewlekłych chorób wątroby, a jej potencjalne następstwa obejmują marskość i niewydolność wątroby oraz rozwój raka wątrobowokomórkowego.

W Polsce roczna zapadalność na WZW typu C wynosi około 5-7/100 000 ludności, a w wyniku tej choroby umiera ok. 100-150 osób rocznie. Co roku stwierdza się w Polsce od 5 000 do 10 000 nowych zachorowań (1,2).

Obecnie dostępne leczenie, na które składa się stosowanie pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny pozwala na wyleczenie od 40 do 90% osób zakażonych, zależnie od genotypu wirusa. Z uwagi na wysoki koszt

terapii przy stosunkowo niskiej skuteczności oraz jej potencjalne groźne działania niepożądane, decyzja o podjęciu leczenia powinna być wyważona i ostrożna.

Leczenie jest zwykle oferowane wszystkim chorym, u których stwierdzono genotyp 2 i 3 HCV. U tych chorych, pomimo krótszego czasu trwania leczenia niż w przypadkach wywołanych przez inne genotypy, skuteczność terapii sięga 85-90%. Ta grupa chorych stanowi około 15% populacji osób zakażonych w Polsce. Pozostałe 85% to w ogromnej większości chorzy, u których stwierdzono genotyp 1 oraz okazjonalnie 4 i u których skuteczność leczenia wynosi około 45%. U takich chorych dokładna ocena zaawansowania i postępu włóknienia wątroby jest kluczowa w procesie oceny rokowania, a co za tym idzie również w procesie kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego.

Złotym standardem diagnostyki histologicznej jest obecnie biopsja wątroby, jednak z powodu jej wad i ograniczeń trwają intensywne prace nad rozwojem alternatywnych metod diagnostyki i monitorowania postępu choroby. W ciągu ostatnich 20 lat postęp wiedzy na temat włóknienia wątroby pozwolił na dynamiczny rozwój alternatywnych metod oznaczania zmian jej mikroarchitektury (3).

Cechy idealnego testu diagnostycznego oceniającego włóknienie są na ogół znane (tab. I). Z praktycznego punktu widzenia taki test powinien mieć wysoką czułość i swoistość. Zdolność testu do odróżnienia znacznego włóknienia lub marskości wątroby od braku lub niewielkich zmian włóknistych jest najczęściej określana poprzez powierzchnię pola pod krzywą ROC (AUROC – *area under the receiver operating characteristic curve*). Idealny test miałby AUROC równe 1, a test bez żadnej wartości diagnostycznej miałby AUROC równe 0.5. Dla klinicysty istotne znaczenie ma wartość predykcyjna ujemna (NPV – *negative predictive value*) w celu wykluczenia włóknienia wątroby jak i wartość predykcyjna dodatnia (PPV – *positive predictive value*) w celu jego potwierdzenia.

Tabela I. Cechy idealnego testu oceniającego włóknienie wątroby

Table I. Features of ideal test assessing liver fibrosis

1. Swoisty w odniesieniu do wątroby
2. Niezależny od zmieniających się parametrów metabolicznych organizmu.
3. Bezpieczny dla pacjenta
4. Umożliwiający ocenę włóknienia niezależnie od jego przyczyny
5. Prosty do przeprowadzenia
6. Uzyskujący powtarzalne, łatwe do interpretacji wyniki
7. Wystarczająco czuły, aby różnicować dyskretne różnice włóknienia i przez to umożliwiający ocenę naturalnego postępu choroby lub poprawy po leczeniu
8. Tani

Nowe metody oceny włóknienia zostały w większości opracowane i najdokładniej zweryfikowane u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pwzw typu C), w którym znajomość stopnia zaawansowania włóknienia ma znaczenie kliniczne. Jest ona nie tylko źródłem informacji o stopniu uszkodzenia miększu wątroby i przez to o rokowaniu, ale również przesądza o wskazaniach do leczenia przeciwwirusowego.

BIOPSJA WĄTROBY

Biopsja wątroby jest podstawowym narzędziem stosowanym w diagnostyce chorób wątroby. Pomimo wprowadzenia licznych modyfikacji nadal jest badaniem inwazyjnym, drogim, związanym z błędem próbki oraz błędem w interpretacji obrazu histopatologicznego. Nie bez znaczenia jest również opór i lęk pacjentów przed wykonaniem tego zabiegu, który często jest związany z bólem i rzadziej z poważniejszymi powikłaniami. Odsetek powikłań po biopsji wymagających rehospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu wynosi 1-5%, a ryzyko zgonu sięga od 0.1% do 0.01% (4,5).

Ograniczeniem biopsji jest również t.zw. błąd próbki. Pobierany wycinek stanowi zwykle około 1/50 000 część objętości wątroby. Dowiedziono, że wyniki oceny histologicznej wycinków pobranych podczas przeskrótniej biopsji wątroby oraz wycinków z obu płatów pobranych podczas laparoskopii u 33% pacjentów różnią się o przynajmniej jeden stopień na skali włóknienia (6). Na wiarygodność oceny ma również wpływ długość bioptatu, a przez to ilość przestrzeni wrotnych w nim zawartych i jego fragmentacja. Za miarodajne uważa się wycinki pozwalające na ocenę 8-10 przestrzeni wrotnych. Ponadto badanie to cechuje również zmienność oceny zależna od osoby patologa i różnych okoliczności, w jakich jest wykonywana (inter/intraobserver variability). W celu standaryzacji oceny histologicznej opracowano specjalne skale, takie jak np. skala Ishaka, Knodella, Scheuera czy METAVIR. Mimo to uważa się, że nawet 10% bioptatów może być oceniana różnie, zależnie od osoby oceniającej (5).

NIEINWAZYJNE LABORATORYJNE METODY OCENY WŁÓKNIENIA WĄTROBY

Wskaźniki wykorzystujące parametry laboratoryjne można podzielić na 2 grupy.

Wskaźniki pośrednie. Grupa ta obejmuje wzory lub algorytmy korzystające z parametrów biochemicznych pośrednio wskazujących na zaawansowanie włóknienia. W tej kategorii można poprowadzić podział na proste wskaźniki, które wykorzystują powszechnie dostępne

parametry laboratoryjne (ALT, AST, GGTP, liczbę płytek krwi, INR, stężenie cholesterolu lub bilirubiny) i które są przedmiotem tej pracy przeglądowej oraz takie, które w swoich wzorach zawierają parametry specjalistyczne. Ich oznaczenie nie jest rutynowo dostępne i wymaga specjalnych zestawów diagnostycznych (np. α_2 -makroglobulina, apolipoproteina A1).

Do podgrupy wykorzystującej proste, rutynowo dostępne parametry zalicza się: wskaźnik AAR - stosunek AST do ALT (ang. *AST to ALT ratio*), wskaźnik AP - wskaźnik wieku-płytek krwi (ang. *age-platelet index*), wskaźnik APRI - stosunek AST do liczby płytek (ang. *AST to platelet ratio index*), wskaźnik APRI zmodyfikowany według metody lekarzy z Boston Medical Center (z dodaniem do wzoru danych o wieku i stężeniu albumin), wskaźnik CDS - wskaźnik różnicujący marskość (ang. *cirrhosis discriminant score*, lub wskaźnik Bonacinięgo), wskaźnik FIB-4, wskaźnik Fibroindex, wskaźnik Fornsa oraz wskaźnik Pohl (tab. II).

Do podgrupy wskaźników korzystających ze specjalistycznych pośrednich markerów włóknienia, nie będących tematem tej pracy, należy zaliczyć: Fibrotest, wskaźnik FPI (ang. *Fibrosis Prediction Index*, w niektórych pracach występuje jako wskaźnik Suda) i wskaźnik PGAA. Wskaźniki te (z wyjątkiem PGAA) cechują się skomplikowanymi formułami matematycznymi, które są zastrzeżone prawami autorskimi i przez to nie są dostępne na szeroką skalę (tab. III).

Tabela III. Wskaźniki pośrednie wykorzystujące parametry specjalistyczne

Table III. Indirect indices using special parameters

Pierwsza publikacja	Test	Wykorzystywane parametry
Imbert-Bismut i in. (2001)	FibroTest	wiek, płeć, α_2 -makroglobulina, GGTP, haptoglobina, bilirubina całkowita, apolipoproteina A1
Sud i in. (2004)	wskaźnik FPI	wiek, cholesterol, oporność na insulinę (model HOMA-IR), wywiad alkoholowy, AST
Naveau i in. (1994)	wskaźnik PGAA	α_2 -makroglobulina, GGTP, apolipoproteina A1, czas protrombinowy

Wskaźniki bezpośrednie. Druga kategoria nieinwazyjnych laboratoryjnych metod oceny włóknienia wątroby obejmuje pojedyncze parametry lub kombinacje parametrów bezpośrednio związanych z procesem włóknienia wątroby. Do rozwoju tej kategorii wskaźników przyczyniły się wyniki badań nad procesami fibrogenyzy i fibrolizy. Fibrogenyza jest procesem tworzenia zrębu pozakomórkowego (ang. *ECM – extracellular matrix*) i jest odpowiedzią na zapalenie wynikające z uszkodzenia hepatocytów. W procesie fibrolizy nadmiar zrębu jest usuwany przez liczne metaloproteinazy (ang. *MMP – matrix metalloproteinases*), których aktywność jest z kolei regulowana przez swoiste inhibitory (ang. *TIMP – tissue inhibitors of metalloproteinase*).

Tabela II. Wskaźniki pośrednie wykorzystujące rutynowo dostępne parametry

Table II. Indirect indices using widely available parameters

Pierwsza publikacja	Test	Wykorzystywane parametry	Formuła matematyczna
Williams, Hoofnagle (1988) (7)	AAR	ALT, AST	AST/ALT
Poynard i in. (1997) (8)	wskaźnik wiek-płytki krwi (AP)	liczba płytek krwi, wiek	wiek (w latach): <30=0, 30-39=1, 40-49=2, 50-59=3, 60-69=4, $\geq 70=5$ pkt.; liczba płytek ($\times 10^9/L$): $\geq 225=0$, 200-224=1, 175-199=2; 150-174=3, 125-149=4, <125=5 pkt. AP index jest sumą powyższych punktów (maks. 10 pkt.)
Wai i in. (2003) (9)	APRI	AST, liczba płytek krwi	$([AST/GGN]/liczba\ płytek [x\ 10^9/L]) \times 100$
Fix i in. (2005) (10)	APRI zmodyfikowane	albuminy, AST, liczba płytek krwi, wiek	$(wiek\ w\ latach \times AST)/(stężenie\ albumin [w\ g/dl] \times liczba\ płytek [x\ 10^9/L])$
Bonacini i in. (1997) (11)	CDS	ALT, AST, INR, liczba płytek krwi	ALT/AST: >1.7=0, 1.2-1.7=1, 0.6-1.19=2, <0.6=3 pkt.; INR: <1.1=0, 1.1-1.4=1, >1.4=2 pkt. liczba płytek ($\times 10^9/L$): >340=0, 280-339=1, 220-279=2; 160-219=3, 100-159=4, 40-99=5, <40=6 pkt.; CDS jest sumą powyższych punktów (maks. 11 pkt.)
Sterling i in. (2006) (12)	FIB-4	ALT, AST, liczba płytek, wiek	$wiek \times AST / ((liczba\ płytek [x\ 10^9/L]) \times ALT^{1/2})$
Koda i in. (2007) (13)	Fibroindex	AST, liczba płytek krwi, g-globuliny	$1.738 - 0.064 \times liczba\ płytek [x\ 10^9/mm^3] + 0.005 \times AST [IU/L] + 0.463 \times g-globuliny [g/dl]$
Forns i in. (2002) (14)	Wskaźnik Fornsa	cholesterol, GGTP, liczba płytek krwi, wiek	$7.811 - 3.131 \times \ln(liczba\ płytek [x\ 10^9/L]) + 0.781 \times \ln(GGTP) + 3.467 \times \ln(wiek) - 0.014 \times CHOL [mg/dL]$
Pohl i in. (2001) (15)	Wskaźnik Pohl	ALT, AST, liczba płytek krwi	dodatni gdy: $AAR \geq 1$ i liczba płytek <150 $\times 10^9/L$

ALT – transaminaza alaninowa, AST – transaminaza asparaginowa, CHOL – cholesterol, GGN – górna granica normy, GGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza

Wśród parametrów wykorzystywanych w opublikowanych badaniach wymienić należy: metaloproteinazy, inhibitory metaloproteinaz, cząsteczki zrębu pozakomórkowego, takie jak glikoproteiny (laminina, kwas hialuronowy) i różne rodzaje kolagenu oraz cytokiny zapalne związane z procesem fibrogenyzy (TGF- β 1, TNF).

Do tej grupy (nie będącej tematem tej pracy przeglądowej) zalicza się: wskaźnik ELF (w niektórych publikacjach występuje jako ELFGa), FibroSpect, Fibrometer, Hepascore, wskaźnik Leroya, MP3, oraz wskaźnik SHASTA (tab. IV). Dostęp do tej grupy metod jest również ograniczony z uwagi na koszt oznaczania parametrów bezpośrednio związanych z włóknieniem.

letą AAR jest prostota i dostępność, a wadami: niska czułość, liczne wyniki fałszywie dodatnie (szczególnie u chorych z nakładającą się toksyczną etiologią zaburzeń wątrobowych) oraz różnicowanie jedynie bardzo zaawansowanego włóknienia wątroby.

Wskaźnik AP - wskaźnik wiek-płytki krwi (ang. age-platelet index). Wskaźnik ten przybiera wartości od 0 do 10 i jest sumą wartości punktowych biorących pod uwagę wartości dwóch parametrów: wieku i liczby płytek krwi (tab. II). Proporcjonalnie do wzrostu wartości wskaźnika wzrastać ma prawdopodobieństwo zaawansowanego włóknienia wątroby. Pomimo, że od czasu jego opisanego minęło 13 lat, wartość diagnostycz-

Tabela IV. Wskaźniki wykorzystujące markery bezpośrednio związane z procesem włóknienia
Table IV. Indices using markers directly related to the process of fibrogenesis

Pierwsza publikacja	Test	Wykorzystywane parametry
Rosenberg i in. (2004)	wskaźnik ELF (ELFGa)	wiek, PIIINP, kwas hialuronowy, TIMP-1
Poordad i in. (2004), Patel i in. (2004)	FibroSpect II	kwas hialuronowy, α 2-makroglobulina, TIMP-1
Cales i in. (2005)	Fibrometer	liczba płytek, czas protrombinowy, AST, α 2-makroglobulina, kwas hialuronowy, mocznik, wiek
Adams i in. (2005)	Hepascore	wiek, płeć, kwas hialuronowy, α 2-makroglobulina, GGTP
Leroy i in. (2004)	wskaźnik Leroya	MMP-3, TIMP-1
Trocme, Leroy i in. (2004)	wskaźnik MP3	MMP-1, PIIINP
Kelleher i in. (2005)	wskaźnik SHASTA	kwas hialuronowy, AST, albuminy

MMP-3 metaloproteinaza-3, PIIINP - aminoterminalny propeptyd kolagenu typu III, TIMP-1 – tkankowy inhibitor metaloproteinazy-1

PROSTE LABORATORYJNE METODY OCENY WŁÓKNIENIA WĄTROBY

Wskaźnik AAR - stosunek AST do ALT (ang. AST/ALT ratio). Jest to jeden z pierwszych i najprostszych wskaźników skorelowanych z włóknieniem wątroby, stosowany w celu oceny włóknienia od 1988 roku, kiedy po raz pierwszy opisali go *Williams i Hoofnagle* (7). U pacjentów z HCV, stosunek AST do ALT większy niż 1 miałby przemawiać za marskością wątroby. W największym dotychczas badaniu uwzględniającym 254 pacjentów z pzw C wykazano czułość równą 77.8% oraz swoistość 96.9% w różnicowaniu marskości, co przekładało się na wartość predykcyjną dodatnią (PPV) 93.3% oraz ujemną (NPV) 88.7% (16). Jednakże w innych badaniach wyniki były niezgodne z powyższymi i czułość mieściła się w przedziale 36-53.2%, a NPV w wykluczaniu marskości od 81% do 89% (17, 18, 19). Wg *Lackner i in.* pole pod krzywą ROC (AUROC – ang. area under receiver operating characteristic curve) było równe 0.73 w różnicowaniu stopni włóknienia F5-F6 wg Ishaka oraz jedynie 0.57 w różnicowaniu włóknienia w stopniu F3-F6 (18). Warto tutaj dodać, że w tej samej pracy dowiedziono, że analiza zdolności różnicowania samej tylko liczby płytek była wyższa i cechowała się AUROC równą 0.71 (F3-F6) oraz 0.89 (F5-F6). Za-

na tego wskaźnika była sprawdzona jedynie w dwóch badaniach. Przy zastosowaniu progu 6 punktów i więcej AUROC tego wskaźnika według *Poynarda i wsp.* wyniosła 0.76 w grupie kontrolnej oraz 0.69 w grupie oceniającej (8). Czułość wyniosła 45%, a swoistość 96% przy PPV 96%, a NPV 42%. W drugim badaniu *Lackner i wsp.*, które objęło dużą grupę - 211 pacjentów pole pod krzywą ROC wyniosło 0.74 przy różnicowaniu stopni F3-F6 wg Ishaka, co przekładało się na czułość 51% oraz swoistość 90-93% oraz 0.90 przy różnicowaniu stopni F5-F6 (18). Niska czułość cechująca ten wskaźnik, powodująca wiele wyników fałszywie ujemnych wyklucza zastosowanie tego parametru na szeroką skalę.

Wskaźnik APRI - stosunek AST do liczby płytek (ang. AST to platelet ratio index). APRI, będące ilorazem AST w postaci krotności jej górnej granicy normy oraz liczby płytek krwi, opisane po raz pierwszy przez *Wai i in.* w 2003 r. jest jednym z najszerzej stosowanych wskaźników o bardzo dobrze udokumentowanych właściwościach statystycznych (9). Wzrost wartości tego parametru koreluje z zaawansowaniem włóknienia w obrębie wątroby. Zastosowanie APRI zależy od przyjętego progu jego wartości. Najczęściej przyjmowane progi to APRI < 0.5 w celu wykluczenia i APRI \geq 1.5

w celu potwierdzenia znaczącego włóknienia (F3-F6 w skali Ishaka) oraz APRI < 1.0 w celu wykluczenia wykluczenia marskości i APRI \geq 2.0 w celu jej potwierdzenia. W badaniu autorów wskaźnika AUROC w celu różnicowaniu zaawansowanego włóknienia (\geq F3) oraz marskości (\geq F5) wyniosły odpowiednio 0.83 i 0.90. W badaniu z użyciem skali Scheuera w celu oceny histopatologicznej uzyskano podobne, choć nieco niższe wyniki (20). Potwierdzeniem istotnych walorów statystycznych było wspomniane wyżej badanie *Lackner i in.*, w którym AUROC w prognozowaniu stopni F3-F6 oraz F5-F6 (marskość, wg Ishaka) wyniosło odpowiednio 0.8 i 0.9 przy wartości predykcyjnej dodatniej w potwierdzaniu zaawansowanego włóknienia 83-91% oraz wartości predykcyjnej ujemnej 80% w celu jego wykluczenia (18). W badaniu opublikowanym przez *Leroya i in.* w 2007 r. stosując ocenę histopatologiczną w skali METAVIR, AUROC określono na 0.81 (METAVIR F2-F4) i 0.82 (METAVIR F3-F4) (18). Wartość predykcyjna ujemna w celu wykluczenia zaawansowanego włóknienia (F3-F4, próg < 1.0) wyniosła 93%, jednakże wartość predykcyjna dodatnia w celu jego potwierdzenia (próg > 2.0) wyniosła jedynie 64%. W pracy opublikowanej w 2007 r. przez *Shaheen'a i in.*, będącej metaanalizą 22 dotychczasowych badań na łącznej liczbie 4266 pacjentów, AUROC w ocenie zaawansowanego włóknienia i marskości wyniosło odpowiednio 0.76 i 0.82 (22). Podkreślono większą dokładność tego wskaźnika u chorych z koinfekcją HIV/HCV. Autorzy wskazali w podsumowaniu, że wskaźnik ten ma najszerze zastosowanie w celu wykluczenia zaawansowanego włóknienia (chorzy z APRI < 0.5).

Głównym ograniczeniem tej metody jest duża liczba wyników nieokreślonych. W wyżej wspomnianym badaniu 50% pacjentów mieściło się w przedziale 0.5-2.0 i przez to metoda ta nie miała zastosowania w ich przypadku. Podkreśla się również, że wadą tego wskaźnika jest uzależnienie od górnej wartości normy dla AST, która jest zmienna w zależności od laboratorium.

Wskaźnik APRI zmodyfikowany przez lekarzy Boston Medical Center. W 2005 r. na konferencji AASLD w Bostonie ogłoszono wyniki pracy, w którym prosta modyfikacja APRI poprawia jego dokładność w prognozowaniu zaawansowanego włóknienia rozumianego jako stopień włóknienia 3 i więcej wg Ishaka. Do wzoru dodano dwie zmienne – wiek chorego i stężenie albumin (tab. II). AUROC tak stworzonego wzoru wyniosło 0.835 w grupie kontrolnej oraz 0.861 w grupie oceniającej. Przy zastosowaniu punktu odcięcia 1.7 znaczące włóknienie wykluczono z NPV równą 96%, a wartości większe niż 6.7 cechowała PPV rozpoznania zaawansowanego włóknienia równa 77% (10).

Jest to jednak jedyne doniesienie dotyczące tego wskaźnika. Nie był on używany w badaniach porównujących jego wartość do innych parametrów.

Wskaźnik CDS - wskaźnik różnicujący marskość (ang. cirrhosis discriminant score, lub wskaźnik Bonacinięgo). Jest to suma punktów wynikająca z przyporządkowania trzem parametrom określonych wartości punktowych. W wyliczeniu CDS bierze się pod uwagę stosunek ALT do AST, INR oraz liczbę płytek krwi. Wskaźnik ten przyjmuje wartości od 0 do 11. W badaniu autorów tego wskaźnika w celu różnicowania zaawansowanego włóknienia (\geq F3 wg Knodella) przy zastosowaniu jako progu wartości 8 i więcej, czułość wyniosła 46%, a swoistość 98%, co przełożyło się na PPV równą 93%. Wadą tego badania była mała grupa badana składająca się z 79 pacjentów. 54% chorych z zaawansowanym włóknieniem miało nieróżnicujący wynik CDS (11). Niższą czułość w swoim badaniu wykazał *Borroni i in.* Czuość wyniosła 17% przy 100% swoistości (23). We wspomnianym powyżej badaniu *Lackner i in.* na ponad dwukrotnie większej liczbie pacjentów niż w badaniu autorów, przy zastosowaniu tego samego progu, uzyskano czułość jedynie 10% w prognozowaniu włóknienia przeszłowego i marskości (\geq F4 wg Ishaka), co potwierdza niską przydatność kliniczną tego parametru (18).

Wskaźnik FIB-4. Wskaźnik ten, w którym bierze się pod uwagę aktywność ALT, AST, liczbę płytek i wiek został opisany stosunkowo niedawno, bo w 2006 r. przez *Sterlinga i in.* na grupie 832 pacjentów z koinfekcją HIV/HCV w ramach badania APRICOT. Próg < 1.45 w celu wykluczenia zaawansowanego włóknienia (włóknienie w stopniu F4-F6 wg Ishaka) cechowała czułość 70% oraz wartość predykcyjna ujemna równa 90%, a próg > 3.25 w potwierdzaniu włóknienia charakteryzowała swoistość 97% i PPV 65% (12). W 2007 r. *Vallet-Pichard* przeprowadził badanie z użyciem skali włóknienia METAVIR na grupie 847 pacjentów z izolowanym zakażeniem HCV (24). AUROC w tym badaniu wyniosło 0.85 w prognozowaniu zaawansowanego włóknienia (METAVIR F3-F4) oraz 0.91 w diagnostyce marskości wątroby. Próg 1.45 wykluczał zaawansowane włóknienie z czułością 74% i NPV 95%, podczas gdy próg 3.25 potwierdzał je ze swoistością 98% i PPV 82%. 27% wyników mieściło się w przedziale nieróżnicującym (1.45-3.25). 78% z 847 biopsji zostało prawidłowo określone na podstawie badanego wskaźnika. W badaniu opublikowanym przez *Adlera i in.* w 2008, w którym moc statystyczną FIB-4 porównano z właściwościami m.in. bardziej skomplikowanego i dostępnego jedynie komercyjnie testu FibroTest, wyniki obu metod w prognozowaniu włóknienia i marskości były podobne z nieistotnie statystycznie większym AUROC dla Fibrotestu

(25). W badaniu tym udowodniono ponadto podobną, choć nieznacznie niższą dokładność w różnicowaniu włóknienia w przebiegu innych chorób wątroby (pzw B, ALD i inne).

Wskaźnik Fibroindex. W 2007 r. Koda i in. zaproponowali wskaźnik wykorzystujący AST, liczbę płytek krwi oraz stężenie gamma-globulin (13). Na grupie 360 pacjentów, z której 240 stanowiło grupę kontrolną, a 120 grupę oceniającą, w różnicowaniu między włóknieniem w stopniu F0-F1 i F2-F4 w skali METAVIR oceniono AUROC na 0.83 (grupa testowa) i 0.82 (grupa walidacyjna). Autorzy zaproponowali dwa progi: ≤ 1.25 w celu wykluczenia istotnego włóknienia ($< F2$) oraz próg ≥ 2.25 w celu jego potwierdzenia ($F \geq 2$). Przy zastosowaniu takich punktów odcięcia wskaźnik ten poprawnie zidentyfikował 24 z 60 pacjentów z włóknieniem F0-F1 (czułość 40%), jednak 36 wśród 86 chorych z wynikiem wyższym niż 1.25 miało również F0-F1 (NPV 58%). Wartości ≥ 2.25 cechowały 18 z 60 pacjentów z włóknieniem w stopniu F2-F4 (czułość 30%), a jedynie 2 chorych spośród 20 z takim wynikiem miało włóknienie wątroby mniejsze niż F2 (PPV 90%). Swoistość wyniosła 97%. W badaniu opublikowanym przez Adlera i in. właściwości statystyczne Fibroindexu były istotnie niższe od powyższych (25). Wyniki mocy statystycznej tego wskaźnika u chorych z innymi chorobami wątroby były niższe niż u chorych z pzw C (25).

Wskaźnik Fornsa. W 2002 r. Fornsa i in. zaproponowali nowy wskaźnik oceniający włóknienie w wątrobie na podstawie oceny 4 parametrów: cholesterolu, GGTP, liczby płytek krwi oraz wieku chorego (14). W wykluczeniu włóknienia w stopniach $F \geq 2$ w skali METAVIR dolny próg ustalony na 4.2 cechował się wysokimi wartościami: predykcyjną ujemną 96% przy czułości 94%. W potwierdzaniu włóknienia górny próg, którego wartość zaproponowano na 6.9 charakteryzowała z kolei dość niska wartość predykcyjna dodatnia 66% przy swoistości 95%. Ograniczeniem dla klinicznej przydatności był fakt, że prawie połowa chorych mieściła się w nieróżnicującym przedziale 4.2-6.9. W pracy Leroya i in. porównano wskaźnik Fornsa do APRI, Fibrotestu, Hepascore i MP3 (21). Wyniki statystyczne były podobne do uzyskanych przez autorów, jednak sam wskaźnik miał zdolność różnicowania istotnie słabszą niż pozostałe badane parametry. W badaniach dowiedziono, że wskaźnik Fornsa może być przydatny w celu wykluczenia znaczącego włóknienia wątroby, ale jego użyteczność w jego potwierdzaniu jest ograniczona. Ponadto wadą tego parametru jest wpływ dyslipidemii oraz leków modyfikujących stężenie cholesterolu na wartość wskaźnika. Jego przydatność jest również ograniczona u chorych z genotypem 3 HCV, którzy mają

zwykle istotnie niższe stężenie cholesterolu niż osoby zakażone innymi genotypami HCV (26).

Wskaźnik Pohl. W 2001 r. Pohl i in. zaproponowali łączną analizę wskaźnika AAR (stosunek AST/ALT) oraz liczby płytek w prognozowaniu marskości wątroby (15). Stosunek AST/ALT większy lub równy 1 oraz liczba płytek mniejsza niż $150 \times 10^9/L$ dają wynik dodatni prognozujący zaawansowane włóknienie lub marskość ($F \geq 3$ wg METAVIR) z czułością 41%, swoistością 99% oraz PPV i NPV odpowiednio 93% i 85%. Wskaźnika tego nie należy stosować u osób nadużywających alkoholu, gdyż może on dawać u nich wyniki fałszywie dodatnie. Co oczywiste, nie różnicuje on również niewielkiego włóknienia. Z uwagi na to, że parametr przyjmuje dwie wartości: dodatnią lub ujemną, nie był porównywany z innymi wskaźnikami z wartościami wzrastającymi liniowo w zależności od przyjętych parametrów.

PODSUMOWANIE

Główną zaletą prostych laboratoryjnych wskaźników prognozujących włóknienie w wątrobie jest ich nieinwazyjność, niski koszt, prostota wykonania oraz hipotetyczna zdolność odzwierciedlenia włóknienia narządu jako całości bez narażenia na błąd próbki. O ile jednak niektóre wskaźniki są w stanie z dużą dokładnością prognozować włóknienie na obu krańcach skali włóknienia, to ich poważnym ograniczeniem jest niezdolność do różnicowania dyskretnych zmian w środku skali włóknienia. Obecność tak wielu prostych wskaźników laboratoryjnych wskazuje, że żaden z nich do tej pory nie osiągnął wystarczająco dobrych właściwości diagnostycznych, aby być stosowanym na szeroką skalę.

Z uwagi na fakt, że u chorych z pzw typu C i genotypami 1 lub 4 według obowiązujących obecnie wytycznych leczenie odracza się jedynie u chorych bez włóknienia, kluczowy byłby wskaźnik pozwalający na różnicowanie między stopniem 0 i 1. Nie tylko żaden z prostych wskaźników laboratoryjnych nie ma takiej mocy, ale również bardziej zaawansowane nieinwazyjne metody nie będące przedmiotem tego opracowania w chwili obecnej nie są w stanie odróżnić tak niewielkich odchyłeń. W warunkach amerykańskich wskaźniki proste mogą mieć większe znaczenie, gdyż aktualne wytyczne AASLD zakładają rozpoczęcie leczenia u chorych z włóknieniem przęsłowym i większym (stopień ≥ 2 wg METAVIR i Scheuera), a w różnicowaniu między stopniami 0-1 i 2-4 wyniki niektórych wskaźników pozwalały na uniknięcie biopsji znacznej liczbie chorych.

Należy podkreślić, że ograniczeniem metod laboratoryjnych jest to, że niewielkie odchylenia w pojedynczych parametrach mogą zupełnie zmienić wartość wskaźników zaburzając ich dokładność. Przykładem takiej sytuacji mogą być zaburzenia lipidowe wpływające na wskaźnik Fornsa, zakażenia wirusowe lub łagodne małopłytkowości wpływające na wskaźniki uwzględniające liczbę płytek krwi.

Natomiast ograniczeniem badań nad nowymi metodami oceny włóknienia jest konieczność stosowania biopsji wątroby jako referencyjnego wskaźnika włóknienia. Ocena drogą biopsji narażona jest na ryzyko błędu próbki, jak również cechuje ją subiektywność oceny dokonywanej przez histopatologa. Jednakże biopsja wątroby daje możliwość oceny aktywności histologicznej procesu zapalnego. Ponadto wynik biopsji pozwala określić nakładanie się procesów chorobowych na siebie, co może istotnie zmieniać postępowanie terapeutyczne, np. pozwala zdiagnozować nakładanie się autoimmunologicznego zapalenia wątroby lub stłuszczeniowej choroby wątroby na przewlekłe zapalenie wirusowe.

Podsumowując należy podkreślić, że pomimo, że niektóre wskaźniki wykazują pewną przydatność kliniczną, zwłaszcza przy zawężeniu problemu klinicznego (np. czy chory ma zaawansowane włóknienie?), to obecne dowody na ich użyteczność są niewystarczające, aby wyprzeć „złoty standard” czyli biopsję wątroby. Zanim u części chorych zastąpimy biopsję wątroby metodami nieinwazyjnymi, powinniśmy uzyskać powtarzalne, dobre wyniki w badaniach na dużej grupie pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby C. Obecnie zastosowanie prostych wskaźników należy ograniczyć do chorych, u których ryzyko biopsji uniemożliwia jej wykonanie.

PIŚMIENNICTWO

1. Laskus I, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2007 roku. *Przegl Epidemiol* 2009; 63:251-254.
2. Stępień M, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2008 roku. *Przegl Epidemiol* 2010;64(2): 245-250.
3. Inglot M, Szymczak A, Halon A, Gładysz A. Patogeneza i metody oceny włóknienia wątroby we współzakażeniu HIV/HCV. *Przegl Epidemiol* 2010; 64(4):465-471.
4. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2: 165-73.
5. Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors. *World J Gastroenterol* 1999;5(4):301-4.
6. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, i in. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-2618.
7. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95(3):734-739.
8. Poynard T, Bedossa P, METAVIR and CLINIVIR cooperative study groups. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *J Viral Hepatol* 1997;4:199-208.
9. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, i in. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
10. Fix OK, Horsburgh CR, Heeren TC, i in. The performance of APRI for the diagnosis of significant hepatic fibrosis is improved by a simple modification. Conference Report – AASLD November 11-15, 2005 San Francisco.
11. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1302-4.
12. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, i in. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-25.
13. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:297-306
14. Forn X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, i in. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-992.
15. Pohl A, Behling C, Oliver D i in. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (11):3053-5.
16. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, i in. 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 InternMed* 2003;163:218-224.
17. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44-48.
18. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, i in. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1376-1382.
19. Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:386-390.
20. Berg T, Sarrazin C, Hinrichsen H, Buggisch P, Gerlach T, Zachoval R, i in. Does noninvasive staging of fibrosis

- challenge liver biopsy as a gold standard in chronic hepatitis C? [Letter]. *Hepatology* 2004;39:1456-1457; author reply 1457-1458.
21. Leroy V, Hilleret M-N, Sturm N, Trocme C, Renversez J-C, Faure P, i in. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:775-782.
22. Shaheen AAM, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology*. 2007;46(3):912-21.
23. Borroni G, Ceriani R, Cazzaniga M. Comparison of simple tests for the non-invasive diagnosis of clinically silent cirrhosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(5):797-80.
24. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, i in. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-6.
25. Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, Golstein P, et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology* 2008;47:762-3;author reply 763.
26. Sharma P, Balan V, Hernandez J i in. Hepatic steatosis in hepatitis C virus genotype 3 infection: does it correlate with body mass index, fibrosis, and HCV risk factors? *Dig Dis Sci* 2004; 49(1):25-9.

Otrzymano: 15.09.2010

Zaakceptowano do druku: 05.11.2010

Adres do korespondencji:

Lek. Jan Gietka

Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie,

ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa,

tel.: (22) 3355216,

e-mail: jangietka@o2.pl