



AZIENDA SANITARIA LOCALE DI
LANCIANO – VASTO - CHIETI



**CORSO DI AGGIORNAMENTO PER
MEDICI DI MEDICINA GENERALE
ANNO 2019**

**MEDICINA GENERALE E NUOVE TERAPIE
PER IL TRATTAMENTO DELLA EPATITE C**

Coordinatore: Dott. Luciano Giacci

Docenti:

Dott.ssa Maria Pina Sciotti

Prof.ssa Cosima Schiavone

Prof. Jacopo Vecchiet

INDICE ABBREVIAZIONI

AIFA= Agenzia Italiana del Farmaco
ALT= Alanina aminotransferasi
APRI= AST to platelet index AST= Aspartato aminotransferasi
DAA= Direct acting antivirals
DAS= Dasabuvir
DCV= Daclatasvir
DS= Deviazione Standard
EIA= Enzyme Immuno Assay
EPQ= Elastography Point Quantification
EVR= Early Virologic Response
FIB-4= indice plasmatico per la valutazione della fibrosi epatica
HCC= Hepatocellular Carcinoma
HCV= Hepatitis C Virus
HIV= Human Immunodeficiency Virus
IFN= interferone
GOT= Glutamic Oxaloacetic Transaminase
GPT= Glutamic Pyruvic Transaminase
LDV= Ledipasvir
MELD= Model of end-stage Liver Disease
MRE= Magnetic Resonance Elastography
NANBH= non-A non-B Hepatitis
NS= Non-Structural (proteins)
PCR= Polymerase Chain Reaction
PEG-IFN= Pegylated Interferon
PLT= Platelet
PT= Prothrombin Time
PTO= Prontuario Terapeutico Ospedaliero
RBV= Ribavirina
ROI= Region of Interest

RTV/PAR/OMB= Ritonavir/Paritaprevir/Ombitasvir

RVR= Rapid Virologic Response

SMV= Simeprevir

SOF= Sofosbuvir

SPSS= Statistical Package for Social Science

SVR= Sustained Virologic Response

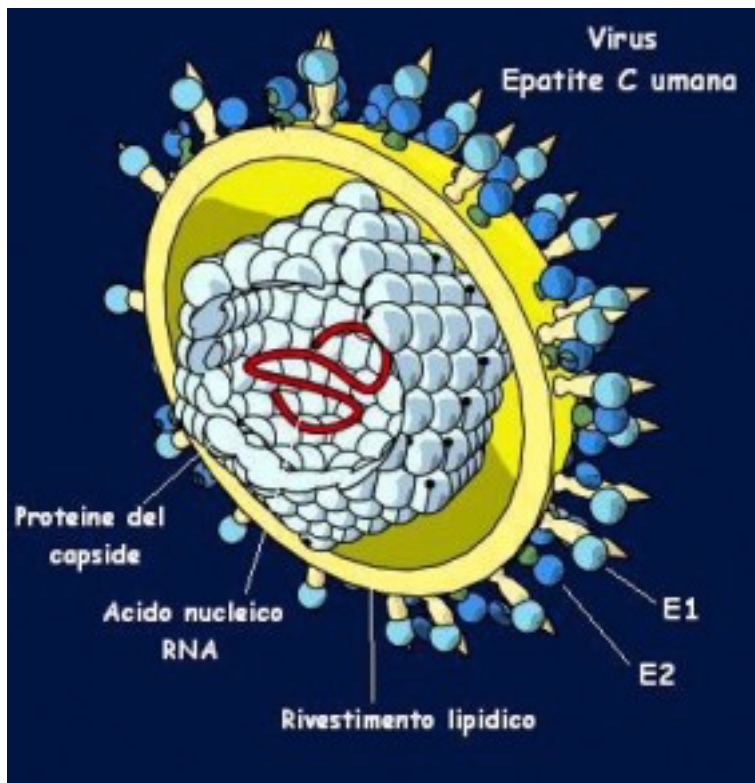
SWE= Shear Wave Elastography

TE= Transient Elastography

1. L'INFEZIONE DA HCV

1.1 Il Virus HCV

L'epatite C è un'infezione virale causata dall'Hepatitis C Virus (HCV), un virus definito "epatitico maggiore" appartenente alla famiglia dei Flaviviridae e unico membro del genere Hepacivirus. HCV fu scoperto nel 1989 e identificato come causa dell'epatite "non A non B" (NANBH) (1).



Il virus è dotato di un pericapside a composizione prevalentemente lipidica e di un capside icosaedrico contenente una molecola di RNA a filamento singolo con polarità positiva, lungo all'incirca 9.600 nucleotidi che codifica per una singola poliproteina di 3000 amminoacidi. La poliproteina, processata da proteasi virali e cellulari, contiene proteine strutturali e proteine non strutturali (NS) responsabili della replicazione virale. Del primo gruppo fanno parte due glicoproteine del pericapside dette E1 ed E2 che possiedono regioni ipervariabili responsabili della grande variabilità antigenica e la proteina C, parte integrante del nucleocapside. Tra le non strutturali si distinguono: NS1 e NS2, due proteine trans membrana, NS3 è una RNA elicasi e una proteasi, NS4A e NS4B sono cofattori di NS3, NS5A è una proteina di resistenza

agli interferoni che si lega al recettore per TNF e alla proteina chinasi R bloccando l'apoptosi e infine NS5B è la polimerasi virale (2).

Una caratteristica peculiare di HCV è l'elevato grado di variabilità genetica, dovuto in parte agli errori della RNA-polimerasi nell'incorporare nucleotidi, dall'altro all'elevata capacità replicativa. La grande variabilità della sequenza genomica ha permesso di distinguere 6 genotipi (indicati con i numeri da 1 a 6), a loro volta suddivisi in numerosi sottotipi (indicati con lettere dell'alfabeto). Questo aspetto di HCV ha profonde implicazioni sulla possibilità di allestire un vaccino efficace e sulla capacità di eludere il sistema immunitario e determinare la persistenza dell'infezione.

HCV è in grado di infettare diverse popolazioni cellulari, anche se gli epatociti sono il bersaglio elettivo attraverso il legame al recettore a CD81 (tetraspanina), espresso da epatociti e linfociti B. Una volta endocitato nella cellula, HCV esce dagli endosomi, rilascia il proprio RNA a polarità positiva che, funzionando come un mRNA, tramite un'ansa si lega ai ribosomi cominciando la traduzione. Si ottiene così un polipeptide di 3.011 amminoacidi che è poi scisso proteoliticamente da NS2, NS3, NS4A e da proteasi cellulari. Il genoma viene replicato a partire dall'RNA a polarità positiva tramite NS5B, la RNA-polimerasi RNA-dipendente virale, si trascrive prima uno stampo di RNA a polarità negativa e successivamente a partire da questo si ottiene il genoma a polarità positiva. Il virione completo viene rilasciato per esocitosi. Si stima che ciascuna cellula infettata produca 50 virioni al giorno. (1) (3)

Circa l'85% dei soggetti infettati sviluppa un'epatopatia cronica che può determinare, in una parte di questa popolazione, lo sviluppo di cirrosi epatica ed epatocarcinoma. (1)

1.2 Epidemiologia

Si stima che siano 14 milioni in Europa i casi di epatopatia cronica da HCV e che l'infezione sia responsabile di un terzo dei casi di cirrosi epatica a livello mondiale. E ogni anno si registrano dai 27 mila ai 29 mila nuovi casi di infezione.(4)

In Italia si contano oltre un milione di soggetti infetti con un'incidenza annua di circa 0,2-0,3 per 100.000 abitanti (5). L'Italia ha il triste primato in Europa per numero di soggetti HCV positivi e mortalità per tumore primitivo del fegato (6)

In Italia ed in Europa vi è una netta prevalenza del genotipo 1, ed in particolare del genotipo 1b. In Italia oltre il 50% dei casi di epatite C è causato dal genotipo 1b, nei restanti casi i genotipi più frequentemente responsabili sono il 2, il 3 e il 4.

Il genotipo 4 sembra essere diffuso principalmente nel continente Africano, il genotipo 5 è quello più diffuso in Sud Africa; il genotipo 6 e i suoi sottotipi, invece, hanno la loro maggiore diffusione in Asia (7).

1.3 Modalità di trasmissione

L'infezione si trasmette soprattutto per via parenterale: nei Paesi in via di sviluppo la modalità di trasmissione più frequente è legata a trasfusioni di sangue infetto. Invece, nei Paesi in cui è obbligatorio lo screening dei donatori di sangue questo rischio si è fortemente ridotto rispetto all'inizio degli anni '90 per cui le popolazioni maggiormente a rischio risultano essere i tossicodipendenti che fanno uso di droghe per via endovenosa ed i detenuti.

Queste modalità di trasmissione, simili a quelle dell'infezione da HIV, spiegano anche l'elevata incidenza di coinfezione da parte dei due virus.

Altre possibili modalità di trasmissione includono: la via parenterale inapparente (attraverso rasoi, piercing, strumenti odontoiatrici, aghi per tatuaggi, etc.), la trasmissione verticale (più probabile se la madre presenta coinfezione HCV+HIV), la trasmissione sessuale (per quanto il rischio sia nettamente inferiore rispetto a quello di infezione da parte di HBV o HIV) (1) (3).

1.4 Diagnosi

La diagnosi di malattia è possibile attraverso il riscontro dell'HCV-RNA (con la PCR per una diagnosi qualitativa e quantitativa) e degli anticorpi anti-HCV di classe IgG (2); le IgM sono solitamente prodotte a titolo troppo basso da determinare. Inoltre bisogna considerare il cosiddetto "periodo finestra", che può durare diverse settimane, durante il quale risulta positivo l'HCV-RNA e negativo il titolo anticorpale; questo avviene nei rari casi di infezione acuta da HCV sintomatica, ma nella maggior parte dei casi si ha persistenza dell'RNA con titolo anticorpale positivo per la cronicizzazione dell'infezione (1).

Solitamente il primo sospetto che induce il medico a richiedere la ricerca degli anticorpi anti-HCV è legato ad una ipertransaminasemia fluttuante, di entità variabile (8).

La positività degli anticorpi anti-HCV con test immunoenzimatico (EIA di III generazione) permette di fare diagnosi di infezione da HCV. Se a questa positività si associa aumento delle transaminasi (in particolare delle ALT) si parla di epatite C. Invece la positività del genoma virale (HCV-RNA qualitativo) documenta la replicazione virale. Il test qualitativo è effettuato

con PCR e risulta positivo se presenti più di 100 copie di RNA/ml. Un soggetto con anticorpi anti-HCV positivi e HCV-RNA negativo andrebbe ritestato dopo tre mesi (raccomandazione A1) (9). Il test quantitativo è necessario per valutare il viral load prima, durante e dopo la terapia. La determinazione del genotipo, pur non correlando con la gravità istologica o la progressione della malattia, è utile a fini epidemiologici e, nel singolo individuo, per determinare la risposta alla terapia e programmare la durata del trattamento (10).

Alla ricerca del virus andrà associata una stadiazione della gravità del danno epatico attraverso esami laboratoristici e strumentali.

Gli esami laboratoristici includono:

- indici di citolisi e di colestasi AST (GOT), ALT (GPT), GGT e fosfatasi alcalina: potranno mantenersi normali o poco aumentati;
- bilirubinemia (mista): variabile
- indici di protidosintesi: albumina ridotta (minore di 3g/dL) se l'attività epatica è ridotta al di sotto del suo 50%, PT allungato (se l'attività epatica è ridotta al di sotto del suo 70%); livelli di colinesterasi (ChE) ridotti
- emocromo: leucopenia, piastrinopenia, pancitopenia

gli esami strumentali invece includono:

- ecografia dell'addome superiore
- elastosonografia
- biopsia epatica, attuale gold standard per l'individuazione e la stadiazione della cirrosi epatica.

Stadiare il danno epatico è importante ai fini del follow up del paziente e, in seguito alla recente introduzione dei DAA (nuovi farmaci ad azione antivirale diretta), per la selezione dei pazienti con priorità ad effettuare questo tipo di terapia (si vedano più avanti i criteri di eleggibilità alla terapia con DAA). La biopsia epatica permette una classificazione semiquantitativa che prende in considerazione due caratteristiche istologiche: il grado di infiammazione e di necrosi epatocitaria (GRADING) e lo stadio della risposta fibrotica (connettivale) epatica (STAGING). I sistemi di classificazione più usati sono il METAVIR e il sistema di Ishak

Se il paziente sviluppa la cirrosi epatica, è possibile stadiarne la gravità in base a caratteristiche cliniche e laboratoristiche con la classificazione di Child-Turcotte-Pugh che si basa su: presenza e gravità dell'encefalopatia, presenza e gravità del versamento ascitico, albuminemia, INR, bilirubinemia (11).

Un altro sistema di punteggio utilizzato per la realizzazione della lista di attesa per il trapianto epatico è il MELD (Model for End-stage Liver Disease) che assegna un valore calcolato sulla base di bilirubinemia, creatininemia ed INR correlabile alla prognosi.

1.5 Manifestazioni cliniche

L'infezione acuta è raramente sintomatica. Le manifestazioni cliniche, ove presenti (10- 20% dei casi), non differiscono da quelle delle epatiti causate dagli altri virus e sono costituite da astenia, inappetenza, dolori articolari, ittero, nausea.

L'infezione può risolversi spontaneamente o cronicizzare nell'85% dei casi circa. Fattori di rischio per la cronicizzazione includono: il sesso maschile, l'infezione in età avanzata.

Circa l'85% delle persone esposte al virus sviluppa un'infezione cronica (1). La maggior parte presenta pochi o nessun sintomo durante i decenni iniziali dell'infezione, generalmente solo astenia. Dopo 20-30 anni, l'epatite C cronica può portare allo sviluppo di cirrosi epatica ed epatocarcinoma

Circa il 10-30% delle persone manifesta cirrosi dopo oltre 30 anni di malattia. Fattori che favoriscono la progressione di malattia sono: il consumo di alcool, stati di immunodepressione (più frequentemente secondario alla coinfezione con HIV), l'infezione da HBV ed HDV, fattori epatotossici ambientali, la steatosi epatica, l'accumulo di ferro, l'infezione da genotipo 1, l'obesità (12).

Coloro che sviluppano cirrosi hanno un rischio 20 volte maggiore di carcinoma epatocellulare (12), e se questi sono anche forti consumatori di alcool, il rischio diventa 100 volte maggiore. L'epatite C è causa, in tutto il mondo, del 27% dei casi di cirrosi epatica e del 25% dei casi di carcinoma epatocellulare. L'infezione cronica può essere caratterizzata da variazioni fluttuanti delle transaminasi o da una malattia sostanzialmente stabile con transaminasi normali (8).

Le manifestazioni cliniche della cirrosi epatica dovuta ad infezione da HCV non differiscono da quelle della cirrosi legata ad altre cause (8); dal punto di vista istologico la cirrosi da HCV è in genere mista, micro- e macronodulare; questa è una definizione basata sulle dimensioni dei noduli di rigenerazione, rispettivamente di dimensioni minori o maggiori di 3 mm. Il fegato

risulta ridotto di dimensioni, duro e con margini irregolari per la presenza delle suddette formazioni nodulari. I principali sintomi quindi saranno: astenia, malessere, vago dolore in ipocondrio destro, anoressia, debolezza muscolare, ittero. Segni di accumulo di estrogeni (in particolare estradiolo) per la ridotta degradazione dell'ormone da parte del fegato, saranno: comparsa di spider naevi, eritema palmare, ginecomastia nei maschi.

I segni di ipertensione portale includono: caput medusae a livello periombelicale, splenomegalia, ascite.

Il tropismo allargato del virus spiega le manifestazioni cliniche extraepatiche di accompagnamento all'epatite che si osservano in alcuni casi in corso di infezione (1). Sono possibili infatti sintomi e segni clinici extraepatici: tra questi la crioglobulinemia mista è la manifestazione più documentata e accertata. Essa sembrerebbe essere legata alla stimolazione dei linfociti B dei pazienti infettati da HCV, che spiegherebbe soprattutto la produzione delle Ig policlonali, meno quella delle Ig monoclonali (di classe G o di classe M con attività anti IgG). Questa aumentata stimolazione linfocitaria determina la formazione di immunocomplessi che, depositandosi, possono determinare una sintomatologia con: astenia, artralgie, porpora, nefropatia e neuropatie periferiche miste, prevalentemente sensitive. Altre manifestazioni extraepatiche includono: linfomi non Hodgkin a cellule B, gammopatie monoclonali, porfiria, lichen planus e, meno frequentemente, sindrome di Sjögren, diabete mellito, nefropatie non crioglobulinemiche e carcinoma della tiroide (13).

2. IL VALORE DIAGNOSTICO DELL'ECOGRAFIA NELL'EPATOPATIA HCV RELATA

La definizione di “epatopatia diffusa” implica un ampio spettro di malattie con interessamento esteso del parenchima epatico e varia eziologia (principalmente metabolica e infettiva), con manifestazioni cliniche, decorso ed evoluzione assai variabili.

Sul piano istologico le principali epatopatie diffuse possono essere distinte in:

- steatosi epatica
- fibrosi epatica
- epatite acuta
- epatite cronica
- cirrosi epatica

L'ecografia è di primaria importanza per la diagnosi e il follow up delle epatopatie, se opportunamente correlata al contesto clinico, ossia alle informazioni anamnestiche, obiettive e di laboratorio. Clinicamente contestualizzata, l'ecografia svolge dunque il ruolo di **metodica di primo livello** nella diagnostica delle epatopatie diffuse, potendo evidenziare aspetti di steatosi, di progressione da epatite cronica a cirrosi e sue complicanze, quali ascite, ipertensione portale ed epatocarcinoma.

Lo studio ecografico del fegato, nelle epatopatie, è volto a valutare un insieme di parametri ***epatici*** ed ***extra-epatici***, mirati ad identificare eventuali segni di malattia.

I ***parametri epatici*** sono rappresentati da: volume, angoli marginali, superficie, ecotessitura, ecogenicità.

I ***parametri extra epatici*** includono lo studio di: milza, vie biliari, colecisti, distretto venoso portale, mesenterico e splenico, linfonodi, legamento epatoduodenale, circoli collaterali ed eventuale presenza di ascite.

2.1 EPATOPATIA HCV RELATA

L'infezione da HCV è la causa virale più frequente di epatite cronica; attualmente circa 170 milioni di persone nel mondo sono infette.

Esistono tuttavia notevoli differenze geografiche nella prevalenza dell'infezione, che va da 0.4–1.1% nel Nord America a 9.6-13% nel Nord Africa. In Italia è stimata una prevalenza

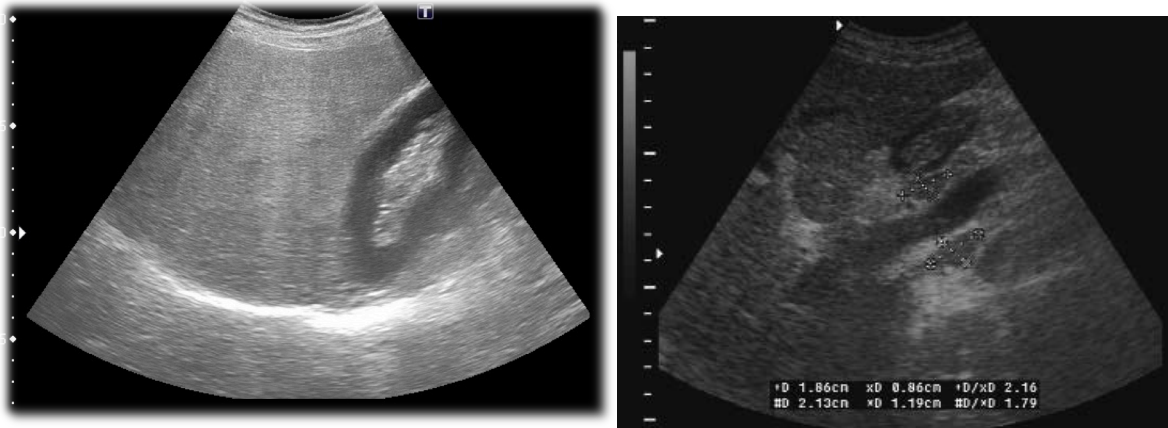
dell'HCV di circa il 3.2%. Il virus dell'epatite C è il tra i primi responsabili delle forme di epatopatia diffusa.

2.2 EPATITE ACUTA

Nell'epatite acuta la diagnosi si avvale di dati clinici e di laboratorio, l'ecografia non presenta segni o quadri caratteristici, ma è utile nel completamento della valutazione de paziente. Vi può essere un aumento volumetrico che interessa simmetricamente tutto l'organo, con angoli arrotondati e superficie regolare; nella maggior parte dei casi l'ecostruttura appare normale; a volte si può avere un aspetto di *bright liver*, espressione di fenomeni flogistici e vascolari epatocitari. L'aspetto "a cielo stellato", caratterizzato da ipoecogenicità diffusa del fegato, nel cui contesto si apprezzano immagini iperecogene in corrispondenza delle piccole diramazioni portali, non ha alcuna specificità e si può trovare anche in soggetti normali. Frequenti sono le modificazioni della colecisti, che può apparire sovradistesa (ipotonia) o ipodistesa (ipertonia), spesso con pareti ispessite (>3 mm) e aspetto a triplice strato, verosimilmente da flogosi/edema per contiguità. Tra i segni extra-epatici possono essere evidenti linfadenomegalie periportali, al tripode celiaco e peri-mesenteriche.

2.3 EPATITE CRONICA

Nell'epatite cronica, almeno inizialmente, l'esame ecografico non rivela alterazioni specifiche. La diagnosi eziologica poggia sempre sullo studio sierologico, mentre nella valutazione delle caratteristiche epatiche l'ecografia ha progressivamente assunto un ruolo preponderante rispetto alla biopsia poiché più **accessibile**, non invasiva, meno costosa e adatta nella gestione di patologie croniche. Nell'epatopatie croniche, a seconda dello stadio, le dimensioni del fegato appaiono normali o simmetricamente aumentate con prevalenza più o meno marcata dei segmenti di sinistra; la superficie dell'organo è regolare, gli angoli sono normali o arrotondati; l'ecostruttura e l'ecogenicità appaiono conservate nella maggior parte dei casi, ma è possibile il rilievo di aspetti di **bright liver** o **coarse pattern**. Nei pazienti con epatopatia da HCV è importante segnalare la presenza di una concomitante **steatosi (circa il 50% dei casi)**, specialmente da genotipo 3, verosimilmente per effetto steatosico del virus stesso.



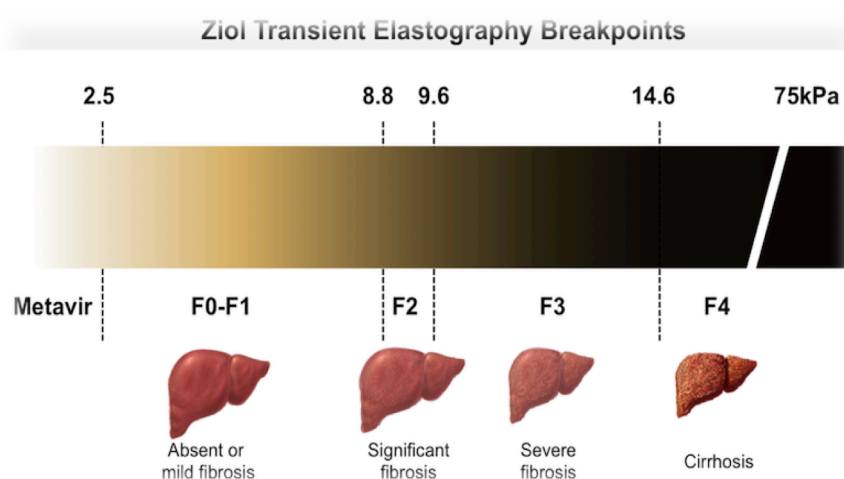
Un segno ecografico extra-epatico spesso presente nelle epatopatie croniche è il riscontro di linfadenopatia dell'ilo epatico (**linfadenopatia del legamento epatoduodenale - LED**).

I linfonodi si presentano come formazioni di morfologia ovale, di dimensioni variabili da poco meno di 1 cm a 3,5 cm, di solito ipoecogene rispetto al parenchima epatico, ben separate dagli organi vicini e dai vasi da un chiaro piano di clivaggio, ben evidenziabili tramite scansioni longitudinali, oblique e trasversali.

La presenza di LED è stata correlata sia al grado di necrosi-infiammazione epatica, sia all'eziologia dell'epatopatia cronica, essendo più frequente a parità di danno istologico, nelle forme autoimmuni e da HCV. In pazienti HCV-positivi con valori ematici di transaminasi normali o lievemente aumentati, il rilievo di LED deve indurre a un comportamento più deciso in termini di terapia e monitoraggio, correlando con un quadro istologico più severo ed una progressione più rapida rispetto a quelli con transaminasi normali ma senza evidenza di linfadenopatia.

3. ELASTOGRAFIA SHEAR WAVE

Metodi non invasivi possono essere utilizzati invece della biopsia epatica per valutare la severità della patologia epatica. La misurazione della rigidità epatica può essere utilizzata per valutare la fibrosi epatica in pazienti con epatite C cronica. Per le sue caratteristiche l'elastografia Share Wave risulta utile per il monitoraggio nel tempo dell'epatopatia cronica e per la valutazione di risposta al trattamento antivirale. La misurazione della rigidità epatica viene espressa in kPa e stratificata secondo la classificazione Metavir.



3.1 CIRROSI EPATICA

La cirrosi rappresenta la stazione finale comune di patologie epatiche croniche infiammatorie e/o degenerative di diversa eziologia. Dal punto di vista istologico è caratterizzata da necrosi epatocitaria, rigenerazione nodulare e aumento del tessuto connettivo, con conseguente sovvertimento nodulare dell'architettura e della microcircolazione dei lobuli.

La cirrosi è storicamente classificata come:

- Micronodulare caratterizzata da noduli di dimensioni inferiori ai 3mm, causata da alcool, emocromatosi, cirrosi colestatiche o ostruzione al flusso venoso.
- Macronodulare caratterizzata da noduli di varie dimensioni ma più grandi di 3mm, solitamente post virale.

L'esame ecografico permette di ridurre i casi dubbi e di eseguire un minor numero di biopsie; rispetto alle epatiti croniche, infatti, per la cirrosi epatica presenta una maggior sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica. L'ecografia svolge un ruolo di supporto nella **diagnosi di malattia**: integrando i segni clinici, i dati di laboratorio e l'ecografia è possibile un corretto

inquadramento diagnostico. Primaria importanza ha inoltre nella diagnosi delle **complicanze** di malattia e loro **follow up** ed infine nella diagnosi precoce del carcinoma epatocellulare.

Lo studio ecografico della cirrosi mira a rilevare alterazioni intra ed extra-epatiche.

❖ ECOGENICITA'

L'echo pattern della cirrosi è stato definito come ***Coarse pattern***, caratterizzata da echi a punta di spillo distribuiti in maniera grossolana, in assenza di attenuazione del fascio posteriore US.



Sensibilità e specificità del *coarse pattern* nella diagnosi di cirrosi si attestano, rispettivamente, intorno al 50% e al 90%. Nell'ambito di un'ecostruttura a *coarse pattern*, in pazienti con cirrosi epatica e meno frequentemente in quelli con epatite cronica è possibile rilevare la presenza di piccoli noduli ipoecogeni delle dimensioni massime di 3-6 mm, che costituiscono il cosiddetto ***coarse nodular pattern***, considerato un fattore di rischio per l'insorgenza di epatocarcinoma.

In pratica, nei pazienti positivi per l'HCV, l'HBV e negli alcolisti, il *coarse nodular pattern* non è frequente (esigua prevalenza di cirrosi da HBV/HDV associati; circa 20% nelle cirrosi da altra eziologia), ma i pazienti con tale aspetto ecografico meritano particolare attenzione, specialmente quando i noduli multipli sono di circa 1 cm (***coarse large nodular pattern***): sia perché l'HCC insorge con maggior frequenza in questi pazienti, sia perché in presenza di una tale ecostruttura è difficile porre una precoce diagnosi ecografica di epatocarcinoma (HCC).

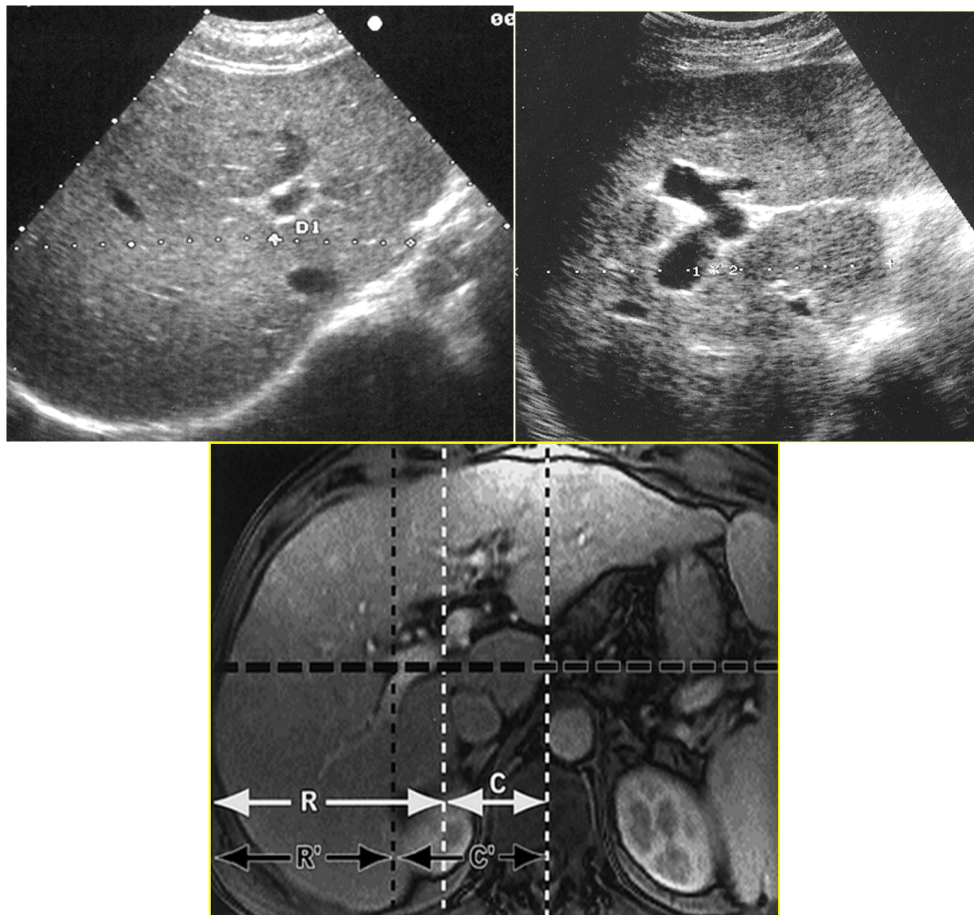
❖ VOLUMETRIA

Nella cirrosi epatica il fegato può presentarsi di volume aumentato, normale o ridotto. La riduzione è espressione di cirrosi atrofica, avanzata, a prognosi molto severa.

L'aumento di volume di solito è asimmetrico, riguarda prevalentemente i segmenti epatici del lobo sinistro e in particolare il lobo caudato.

Basandosi su queste variazioni di dimensioni sono stati proposti alcuni rapporti con l'obiettivo di quantificare l'aumento asimmetrico.

- **Diametro trasversale del lobo caudato / diametro trasversale del lobo destro (rapporto C/RL):** valori di normalità < 0,65 con valori di sensibilità del 43%, di specificità del 100% ed A.D.79%.

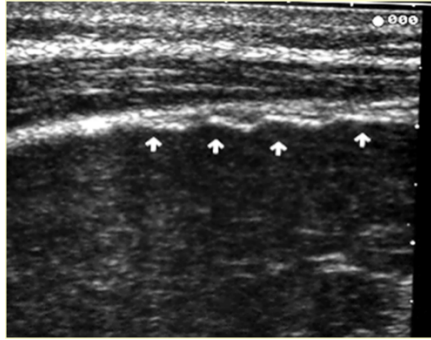


❖ SUPERFICIE

L'irregolarità della superficie è considerata uno dei segni US più sensibile e soprattutto più riproducibile. L'irregolarità della superficie è il corrispettivo ecografico della nodularità istologica della cirrosi epatica. Nelle forme micronodulari i profili del fegato si presentano normali o con irregolarità simili a dentellature; nelle macronodulari la superficie dell'organo appare chiaramente bozzuta.

Utilizzando una sonda lineare di 7,5 MHz e considerando come positive per nodularità solo le irregolarità di superficie diffuse e riproducibili, è stata raggiunta una sensibilità del 91% ed una specificità del 94% con una A.D. del 92%.

L'irregolarità dei profili epatici è riportata da diversi Autori come l'elemento dotato di maggiore sensibilità, ancor più se associato a riduzione della velocità di flusso portale.



❖ ANGOLI MARGINALI

Nei pazienti con cirrosi gli angoli marginali sono di solito arrotondati e meno acuti

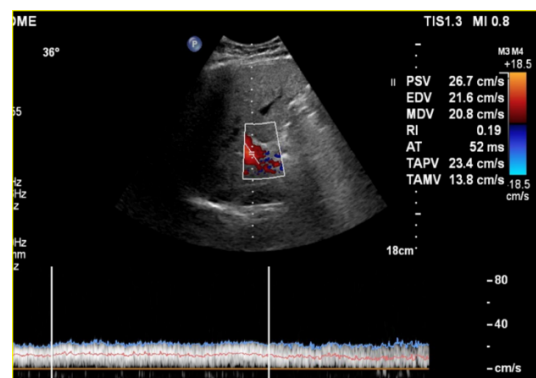
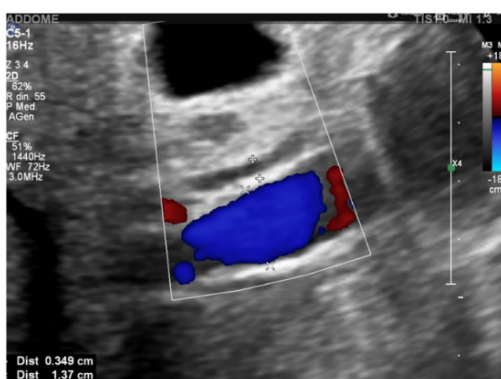
❖ VENA PORTA e DOPPLER PORTALE

Nella cirrosi epatica è possibile evidenziare una variabile dilatazione dei vasi portalici di calibro maggiore, una canalizzazione delle vene parombelicali e, a volte, una trombosi degli stessi vasi venosi, caratterizzata dalla presenza di echi che occupano interamente o in parte il lume del vaso.

La trombosi può essere conseguenza della stessa cirrosi o segno di infiltrazione vascolare neoplastica da parte di un'epatocarcinoma; in questo caso il rilievo color-Doppler di flusso arterioso nel trombo è dirimente.

Un diametro > 16 mm ha mostrato una sensibilità del 72%, una specificità del 100% ed una accuratezza del 91% nella diagnosi di ipertensione portale.

Il cut-off generalmente accettato è >13 mm.



Lo studio doppler consente di ottenere informazioni qualitative, quantitative e semiquantitative a livello del sistema portale e dei principali vasi arteriosi splancnici.

Per la vena porta viene effettuato in scansione obliqua lungo l'asse max del tronco portale, attraverso scansioni intercostali destre, nel tratto medio del tronco, nel punto di incrocio con l'arteria epatica o subito a valle, utilizzando un volume campione pari a circa metà del calibro vasale, un angolo di insonazione tra fascio doppler e asse del vaso compreso tra 30° e 60° e un tracciato della durata di almeno 3-4 sec .

Nei soggetti normali la **velocità media** del doppler portale è **maggiore a 16 cm/sec**. Il valore medio della velocità di flusso suggestivo per ipertensione portale è un valore INFERIORE a quello compreso tra i 14 ed i 17 cm/sec.

Valori inferiori a 10 cm/sec sono prognosticamente sfavorevoli nella cirrosi epatica.

3.2 RUOLO DELL'ECOGRAFIA NELLA GESTIONE DELLE COMPLICANZE DELLA CIRROSI EPATICA

Tra le complicanze più frequenti della cirrosi epatica ricordiamo:

- ***Ipertensione portale***
 - . Ascite
 - . Sanguinamento da varici gastroesofagee
- ***Trombosi portale (0,6-26%)***
- ***Sindrome epato-renale***
- ***Epatocarcinoma HCC***

I segni ecografici suggestivi di **ipertensione portale** sono i seguenti:

- Dilatazione asse venoso Spleno-portale
- Ridotta escursione respiratoria del calibro venoso SP
- Aumento degli indici di resistenza a. epatica e a. splenica
- Circoli venosi collaterali (ric. Vena ombelicale , splenorenali)
- Splenomegalia
- Ascite
- Gastropatia congestizia
- Colecistopatia congestizia

➤ **CARCINOMA EPATOCELLULARE (HCC)**

Il carcinoma epatocellulare rappresenta oltre il 90% di tutti i tumori epatici maligni, seguito dal colangio-carcinoma e dell'angiosarcoma. Il metodo più ampiamente utilizzato come test di screening è l'ecografia (Sn 58-89% -Sp 90%).

Il piccolo HCC, si presenta di solito ipoecogeno e pertanto indistinguibile dai macronoduli non neoplastici. In tali casi l'esame istologico, a meno che non vi sia un nodulo più grosso degli altri, non è utile; infatti, la sua negatività non dà informazioni sullo stato delle altre lesioni focali.

Altri esami strumentali come TC o RMN o **ecografia con mezzo di contrasto** risultano più utili e, qualora negativi, il *follow up* ecografico deve essere a breve termine e associato al dosaggio dell'alfa-fetoproteina.

In generale, a prescindere dall'aspetto ecografico, i soggetti con cirrosi epatica hanno un'incidenza annua del 3-6% di degenerazione neoplastica e pertanto è opportuna una ***sorveglianza semestrale*** con ecografia e dosaggio dell'alfa-fetoproteina, al fine di porre una diagnosi precoce di HCC.

Ogni lesione solida su fegato cirrotico deve essere considerata HCC fino a prova contraria.

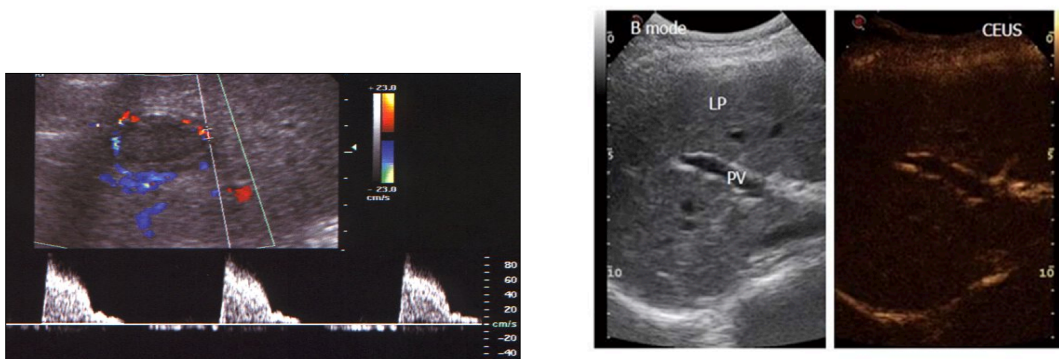
I più comuni echo-pattern dell'HCC sono:

- LESIONE IPOECOGENA (<2 cm),
- LESIONE ISOECOGENA (2-4 cm),
- LESIONE IPERECOGENA (> 4 cm),
- MISTA ,
- PATTERN A MOSAICO (> 5 cm)



All'ecocolodoppler possono presentarsi:

- Privi di vascolarizzazione
- Distribuzione a canestro
- Aspetto ramificato ed irregolare



Mentre l'*ecografia* consente la **detection** delle lesioni focali epatiche, le metodiche contrastografiche di II livello ne hanno favorito la **caratterizzazione**. In particolare la CEUS ha notevolmente migliorato l'accuratezza diagnostica, consentendo una corretta diagnosi differenziale tra lesione benigna e maligna nella quasi totalità dei casi. **In conclusione l'ecografia permette di migliorare la gestione del paziente con epatopatia da HCV nella fase di valutazione, nello studio delle complicanze e del loro follow-up e nella diagnosi precoce e nel trattamento dell' HCC.**

4. Trattamento dell'infezione da HCV

Secondo l'associazione Europea per lo studio del fegato (EASL) tutti i pazienti, naïve o precedentemente trattati, con epatopatia cronica secondaria ad infezione da HCV compensata o scompensata devono essere valutati per il trattamento (**raccomandazione A1**) (9). Dovrebbe essere prioritario il trattamento dei pazienti con fibrosi epatica in stadio avanzato (METAVIR F3 o F4) fino alla cirrosi epatica, oppure pazienti che, a prescindere dal grado di fibrosi, presentino condizioni cliniche particolari come: coinfezione da HBV o HIV, manifestazioni extraepatiche importanti (ad es. vasculiti sintomatiche legate alla crioglobulinemia mista, nefropatia da immunocomplessi, linfoma non Hodgkin a cellule B) (9). L'obiettivo della terapia è quello di ottenere una guarigione dall'epatite C per prevenire cirrosi epatica, HCC o severe manifestazioni extraepatiche.

La risposta virologica alla terapia si valuta attraverso l'andamento della viremia che non sarà quantitativamente misurabile, quindi negativa, se le copie virali scendono al di sotto di 15 UI/ml. Se questo avviene entro le prime quattro settimane di terapia si parla di RVR (rapid virologic response); se avviene entro le prime 12 settimane dall'inizio della terapia si parla di EVR (early virologic response); ETR rappresenta invece la negativizzazione della viremia alla fine del trattamento (end treatment response).

Quello che è importante però è garantire una risposta virologica sostenuta (SVR) dopo 12 e 24 settimane dalla fine del trattamento (definite rispettivamente SVR12 ed SVR24). La comparsa di una risposta rapida (RVR), precoce (EVR) o di fine trattamento correla solo con una maggiore probabilità di ottenere una risposta sostenuta alla terapia.

Per quanto riguarda i cosiddetti non-responders essi si possono distinguere in null-responders se hanno avuto una riduzione non significativa della viremia ($<2\log$ IU/ml) o partial-responders se c'è stata una riduzione significativa ($>2\log$ IU/ml) ma comunque misurabile (8).

Altri obiettivi del trattamento dell'infezione sono: nei pazienti con fibrosi di grado avanzato e cirrosi scompensata, ridurre il rischio di scompenso e HCC e di conseguenza la necessità di trapianto. In questi pazienti il rischio di HCC, per quanto basso, esiste e rende necessario un monitoraggio periodico (**raccomandazione A1**) (9). Nonostante l'eradicazione del virus l'impatto sulla sopravvivenza a medio-lungo termine è ancora ignota (9).

Negli ultimi anni la terapia per l'eradicazione dell'HCV ha subito un sostanziale cambiamento grazie all'introduzione dei DAA, farmaci ad azione antivirale diretta (direct-acting antivirals) che hanno rivoluzionato il trattamento della malattia nonché la prognosi.

Prima dell'introduzione degli antivirali ad azione diretta, la terapia di scelta prevedeva l'associazione tra PEG-IFNa 2a o 2b e ribavirina; il tasso di SVR nei pazienti trattati con questa combinazione è superiore al 40% per i genotipi 1 e 4 e intorno all'80% per i genotipi 2 e 3 (8). Un grosso problema relativo a questo trattamento, oltre alla sua limitata efficacia, riguarda la compliance del paziente che, in alcuni casi, sospende la terapia a causa degli eventi avversi di questi farmaci: i più frequenti sono astenia, cefalea, sindrome similinfluenzale, insonnia, depressione, anemia, piastrinopenia, neutropenia, disturbi gastrointestinali quali nausea e diarrea.

Le linee guida europee aggiornate al 2015 prevedono 6 opzioni di trattamento di associazione con DAA per il genotipo 1, più frequente in Italia ed Europa, di cui 2 includono il PEG-IFN (e la ribavirina, se non controindicata) e le altre 4 sono IFN-free (9).

L'AIFA ha approvato per i pazienti con epatite C, genotipo di tipo 1, non tolleranti ad una terapia con interferone, il ricorso alla terapia costituita da ombitasvir/paritaprenavir/ritonavir e dasabuvir. Il ricorso a questa terapia è controindicata nei soggetti con cirrosi scompensata (Child-Pugh C) e non raccomandato per i soggetti con cirrosi in classe B per la scarsa tollerabilità epatica in questi pazienti.

Anche il trattamento degli altri genotipi prevede sia opzioni IFN-free che opzioni contenenti l'associazione DAA + PEG-IFN + RBV (9).

In Italia le terapie per l'epatite C costituite da farmaci antivirali ad azione diretta in combinazione, per i costi ingenti che comportano, sono riservate ad alcune categorie di pazienti. I criteri di prioritizzazione definiti dall'AIFA e dall'ASIF individuano i seguenti gruppi di pazienti per i quali è prevista la rimborsabilità (14):

1. Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.
2. Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione
3. Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B).
4. Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak)
5. In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi.
6. Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥2 (o corrispondente Ishack).

7. Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 o corrispondente Ishack (solo per simeprevir), o in pazienti già trattati relapser o non responders anche con DAA di I e II generazione (15) (16).

Recenti studi hanno dimostrato come la percentuale di SVR nei pazienti sottoposti a terapia con DAA si attesti in torno al 90-95%. (17). Queste terapie sono efficaci in molte categorie di pazienti, inclusi quelli con epatopatia avanzata o coinfetti da HIV (18) (19) (che non rappresenta un ostacolo al trattamento) (9).

Gli effetti collaterali, generalmente ben tollerati, includono: nausea, cefalea, affaticamento, rash e fotosensibilità (simeprevir), aumento degli enzimi epatici (che ha reso viekirax ed exviera controindicati nei pazienti cirrotici) da sommare agli effetti legati all'associazione con interferoni e ribavirina. Un altro aspetto importante da considerare è l'interazione con alcuni farmaci (in particolare l'amiodarone) (20).

4.1 Valutazione e staging della fibrosi epatica

Negli ultimi anni l'accurata valutazione della "stiffness epatica" ha assunto un ruolo sempre più importante per la diagnosi, la prognosi e la terapia delle epatopatie croniche. Si è già parlato di come i costi elevati dei nuovi DAA abbiano imposto la necessità di selezionare dal punto di vista clinico quei pazienti che abbiano una priorità ad effettuare questa terapia rispetto ad altri. Per far ciò risulta imprescindibile la stadiazione del grado di fibrosi epatica.

La biopsia epatica, pur essendo stata per anni l'approccio più utilizzato, è un metodo molto invasivo, rischioso (dolore, ipotensione, sanguinamento) inoltre è una metodica costosa in quanto prevede la formazione di una equipe specializzata che effettui un numero di procedure sufficiente da ridurre il rischio e da aumentare la probabilità di prelevare un campione adeguatamente rappresentativo.

L'elevata invasività non lo rende un buon test di screening (21).

Inoltre viene eseguito il prelievo di un campione di parenchima epatico di dimensioni piuttosto ridotte: un frustolo biotico con una lunghezza compresa tra 15 e 25 mm e il calibro di un ago da 16 Gauge è considerato sufficiente; per questo motivo lo staging può risultare non corretto in una percentuale di casi che può raggiungere il 20% (22).

L'approccio migliore per ovviare all'esecuzione di una biopsia epatica sembrerebbe quello di combinare biomarkers sierologici, ottenuti attraverso un semplice prelievo ematico, ed esami strumentali.

I vantaggi nel calcolare gli indici sierologici includono il basso costo, la riproducibilità dei risultati anche tra un laboratorio e l'altro, la ampia applicabilità alla maggior parte dei

pazienti e la possibilità di effettuare il prelievo ambulatorialmente. Tuttavia questi markers non sono epatospecifici e comunque soggetti a variazioni in risposta a condizioni del paziente che esulano l'epatopatia (21); inoltre presentano una buona sensibilità e specificità nel distinguere condizioni estreme (escludere la fibrosi, diagnosticare una fibrosi severa/cirrosi) ma non nel discriminare condizioni intermedie (22).

Per quanto riguarda gli esami strumentali questi danno un'indicazione della "Stiffness" epatica attraverso l'elastografia Shear Wave (SWE) che include una serie di metodiche che utilizzano onde elastiche o ultrasuoni, oppure grazie alla risonanza magnetica (MRE). Quest'ultima è una metodica sperimentata su diversi organi parenchimatosi per misurarne la stiffness ma sul fegato sembra aver dato i risultati meglio documentati e ben correlabili con stadio della fibrosi valutato con l'esame istologico. La MRE presenta il vantaggio di poter effettuare l'esame in quei pazienti in cui una SWE risulti difficoltosa per la presenza di tessuto adiposo o versamento ascitico (23); inoltre questa tecnica dà una visione complessiva dell'organo e la possibilità di implementare un semplice macchinario per RM per poter essere effettuato. Essendo un esame costoso non può essere utilizzato per lo screening ed è di lunga durata, al contrario delle SWE (21).

L'elastografia transiente (TE) è il sistema più utilizzato in Europa (24). È costituito da una sonda ecografica modificata contenente un generatore di onde elastiche ed un trasduttore emittente e ricevente di ultrasuoni. Il trasduttore registra e misura la velocità di propagazione dell'onda mettendola in relazione con l'elasticità del mezzo attraversato (nel nostro caso il parenchima epatico). Questa velocità di propagazione è misurata in KPa. La TE permette la valutazione di un campione circa 100 volte più grande di quello prelevato con l'esame bioptico ma la ROI (regione di interesse) non può essere scelta dall'operatore ma selezionata alla cieca ponendo la sonda tra il 9° e l'11° spazio intercostale. Inoltre la sua esecuzione è semplice, riproducibile e di basso costo. Essendo la più utilizzata tra le metodiche non invasive, presenta anche dei criteri qualitativi ben definiti ma necessita di un apparecchio dedicato (21).

Invece l'elastosonografia che utilizza la sonda ecografica ed un fascio di ultrasuoni è un sistema che può essere integrato ad un normale ecografo, ha una sensibilità e specificità paragonabili alla TE (25) e non ne presenta limiti di applicazione legati a caratteristiche del paziente quali la presenza di versamento ascitico o l'obesità (26). Anche in questo caso la formazione del personale per l'esecuzione dell'esame è semplice. La dipendenza dall'operatore è maggiore in questo caso visto che la ROI viene individuata dall'operatore stesso tramite una immagine ecografica convenzionale. Questo eviterà di posizionare la sonda

in corrispondenza di vasi o dotti biliari di grosso calibro e lesioni focali. Come nella TE, l'esame è condizionato dall'assunzione di cibo, dai livelli di attività necroinfiammatoria e da alti livelli di transaminasi (21). In entrambi i casi, specificità e sensibilità della metodica aumentano per valori estremi (fibrosi assente/lieve e cirrosi) e sono ridotti per valori intermedi (26).

L'obiettivo da raggiungere col tempo è quello di sostituire la biopsia epatica con la TE, o meglio con l'elastosonografia, combinati con il calcolo di markers plasmatici per lo studio della fibrosi epatica da varie cause.

La fibrosi epatica è un processo dinamico in cui l'infiammazione stimola la produzione e l'accumulo di collagene e matrice extracellulare. Nell'infezione cronica da HCV aumenta il contenuto epatico di collagene con sviluppo di fibrosi e possibile progressione a cirrosi ed HCC.

Stabilire il grado di fibrosi epatica può essere utile nel predire mortalità e morbilità legate al danno epatico e l'insorgenza di complicanze quali l'ipertensione portale.

Il gold standard per lo staging della fibrosi epatica è rappresentato dalla biopsia epatica (22).

Questa permette una classificazione in 5 stadi definita METAVIR score

- F0: assenza di fibrosi
- F1: fibrosi portale senza setti
- F2: fibrosi portale con pochi setti
- F3: fibrosi settale senza cirrosi
- F4: cirrosi

Tuttavia la biopsia epatica è un esame invasivo e rischioso, per cui recentemente si è visto un crescente interesse per una serie di valutazioni meno invasive, strumentali e non, che, integrate tra loro, possono dare una accettabile valutazione del grado di fibrosi epatica (considerati vantaggi quali il basso costo, la scarsa invasività e la rapidità e facilità di esecuzione) (27-29).

Alla luce di quanto esposto riteniamo che questa giornata di aggiornamento possa essere utile al fine di creare un sempre più concreta integrazione tra gli ambulatori specialistici e il territorio, dove spesso i Medici di Medicina Generale rappresentano il primo e più importante riferimento per la popolazione affetta da infezione cronica da HCV.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Moroni M., Antinori S., Vullo V. Manuale di Malattie Infettive. 1° edizione. Milano. Edizioni Edra Masson. 2013. Cap. 5. 93-111
- 2) La Placa M. Principi di microbiologia medica. 11° edizione. Bologna. Società editrice Esculapio. 2008. Cap. 68. 676-86
- 3) Bennett J. E., Dolin R., Blaser M. J. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 8th edition. Philadelphia. Elsevier. 2014
- 4) EUHCV. Policy Summit. Hepatitis C Elimination in Europe "Our vision for a Hepatitis C-free Europe". Bruxelles. 17.02.2016
- 5) Gruppo di coordinamento Seieva (Cnesps-Iss). Epatite virale. Dati epidemiologici. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/EpidemiologiaItalia.asp>. 23 luglio 2015
- 6) Tribunale per i diritti del malato. Dossier sull'equità nel rispetto dei diritti della Carta Europea dei diritti del malato. Focus su diritto all'accesso e diritto all'innovazione. 2015
- 7) EpaC Onlus. Il virus dell'HCV. <http://www.epatitec.info/default.asp?id=743>.
- 8) Longo D. L., Fauci A. S., Kasper D. L., Hauser S. L., Jameson J., Loscalzo J. Harrison's Principles of internal medicine. Volume 1. 18th edition. New York. Mc Graw-Hill
- 9) EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology. Elsevier. 2015
- 10) AISF. Diagnostica molecolare nell'infezione da virus dell'epatite C: Applicazioni nella pratica clinica. 2002
- 11) Dionigi R. chirurgia. Basi teoriche e chirurgia generale. Volume 1. 5° edizione. Milano. Edizione Edra Masson. 2015. Cap. 23. 477-512
- 12) T Wilkins, Malcolm, JK, Raina, D, Schade, RR. [Hepatitis C: diagnosis and treatment](#), in American family physician. vol. 81, n° 11, 1° giugno 2010, pp. 1351-7
- 13) AISF. Le manifestazioni extraepatiche del virus dell'epatite C: inquadramento e gestione clinica. Settembre 2003
- 14) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicato-il-nuovo-algoritmo-la-terapia-dell%E2%80%99epatite-c-cronica>
- 15) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/epatite-c-%E2%80%93-estensione-criteri-di-inclusione-nel-programma-di-accesso-gratuito-al-farmaco-so>
- 16) AISF. Documento d'indirizzo dell'associazione italiana per lo studio del fegato per l'uso

- razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia. 20 Maggio 2016
- 17)Majumdar A., Kitson M.T.,oberts SK. Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2016 Jun
- 18)André-Garnier E1, Ribeyrol O, Gournay J, Besse B, Coste-Burel M, Mabillet-Archambeaud I, Billaud E, Biron C, Pineau S, Raffi F, Imbert-Marcille BM. Emergence of HCV resistance-associated variants in patients failing sofosbuvir-based regimens: an observational cohort. *Antiviral therapy*. 2016 Apr 29
- 19)Hawkins C., Grant J., Ammerman L. R., Palella F., Mclaughlin M., Green R., Mcgregor D., Stosor V. High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfected patients: a real-world perspective. *The journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016 Jun 20.
- 20)AIFA. Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'agenzia italiana del farmaco. Maggio 2015
- 21)European Association for Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul; 63: 237-264
- 22)Cox- North P. P., Shuhart M.C. Core Concepts. Evaluation and Staging of Liver Fibrosis. <http://www.hepatitisc.uw.edu>. October 22nd 2015
- 23)Venkatesh S.K., Yin M., Ehman R.L. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Mar;37(3):544-55
- 24)Marcellin P., Ziolkowski M., Bedossa P., Douvin C., Poupon R., De Ledinghen V., Beaugrand M. non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009 feb; 29 (2): 242-247
- 25)Rifai K., Cornberg J., Mederacke I., Bahr M. J., Wedemeyer H.m Malinski P., Bantel H., Boozari B., Potthoff A., Manns M. P., Gebel M. clinical easibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Dig Liver Dis*. 2011 Jun; 43: 491-497
- 26)Bonekamp S., Kamel I., Solga S., Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J Hepatol*. 2009 Jan; 50(1): 17-35.10.
- 27)Haseltine EL, Penney MS, George S, Kieffer TL. Successful treatment with telaprevir-based regimens for chronic hepatitis C results in significant improvements to serum markers of liver fibrosis. *J Viral Hepat*. 2015 Sep;22(9):701-7

- 28)Chou R., Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):807-20.
- 29)Piscaglia F., Salvatore V., Mulazzani L., Cantisani V., Schiavone C. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A critical Appraisal of the Many Actors on the Stage. *Ultraschall Med.* 2016 Feb; 37(1): 1-5
- 30)Gara N, Zhao X, Kleiner DE, Liang TJ, Hoofnagle JH, Ghany MG. Discordance among transient elastography, aspartate aminotransferase to platelet ratio index, and histologic assessments of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Mar;11(3):303-8
- 31)Ferraioli G., Parekh P., Levitov A. B., Filice C. Shearwave elastography for evaluation of liver fibrosis. *J Ultrasound Med.* 2014 Feb; 33: 197-203
- 32)Sporea I., Bota S., Jurchis A., Sirli R., Grădinaru-Tascău O., Popescu A., Ratiu I., Szilaski M. acoustic radiation force impulse andsupersonic shear imaging versus transient elastography for liver fibrosis assessment. *Ultrasound med Biol.* 2013 Nov; 39 (11): 1933-34
- 33)Gentile I, Buonomo AR, Zappulo E, Borgia G. Is it possible to predict HCV-related liver cirrhosis non-invasively through routine laboratory parameters? *Infez Med.* 2014 Mar;22(1): 11-8.
- 34)Lawitz E., Lalezari J.P., Hassanein T., Kowdley K. V., Poordad F. F., Sheikh A. M., Afdhal N.H., Bernstein D.E., Dejesus E., Freilich B., Nelson D.R., Dieterich D.T., Jacobson I.M., Jensen D., Abrams G.A., Darling J.M., Rodriguez-Torres M., Reddy K.R., Sulkowski M.S., Bzowej N.H., Hyland R.H., Mo H., Lin M., Mader M., Hindes R., Albanis E., Symonds W.T., Berrey M.M., Muir A. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5):401-8. Epub 2013 Mar 15.
- 35)Feeney E. R., Chung R.T. Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ.* 2014 Jul 7;348:g3308.
- 36)Buonfiglioli F., Conti F., Andreone P., Crespi C., Foschi F. G., Lenzi M., Mazzella G., Verrucchi G., Brillanti S. development of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients treated with DAA. *International Liver Congress. Barcelona. Aprile 2016.*