

Correlación de la cuantificación de fibrosis hepática por morfometría mediante HepaScan con el análisis de las biopsias hepáticas. Estudio piloto

Nathalie Alemán-García,¹ José A. García-García,² Marco A. Durán-Padilla,³
María E. Gutiérrez-Díaz-de Ceballos,³ Thelma Rizo-Pica,³ Ana del C. Susunaga-Notario¹
y Celia Sánchez-Pérez^{1*}

¹Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología, Universidad Nacional Autónoma de México; ²Dirección de Educación y Capacitación en Salud, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"; ³Servicio de Patología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: El estándar de oro para determinar el grado de fibrosis hepática (FH) continúa siendo la evaluación de la biopsia. Existen técnicas de morfometría que permiten cuantificar la FH en estudios histopatológicos. **Objetivo:** Medir la correlación entre la evaluación histológica de FH y la cuantificación por morfometría del porcentaje de fibrosis (PF) mediante HepaScan. **Material y métodos:** Estudio piloto observacional, analítico, transversal, prospectivo y prolectivo en el que se analizaron cortes histopatológicos de hígado de 29 personas fallecidas por alguna hepatopatía y 22 personas fallecidas por otras causas (controles). El PF se calculó con HepaScan en fotografías digitales de cortes histológicos teñidos con la técnica Masson, comparándolo con el diagnóstico de tres patólogos expertos. **Resultados:** Fueron analizadas 401 imágenes del grupo con hepatopatía y 250 del grupo de control. La concordancia interobservador tuvo un índice kappa de 0.329. Entre los grupos de clasificación histopatológica existieron diferencias estadísticas en el PF ($p = 0.0001$). La capacidad predictiva de HepaScan con base en el área bajo la curva característica operativa del receptor fue de 0.983, 0.812 y 0.895 para fibrosis leve, moderada y severa, respectivamente. **Conclusiones:** HepaScan mostró muy buen desempeño para evaluar el PF en cortes histológicos, por lo que puede coadyuvar al diagnóstico patológico cualitativo.

PALABRAS CLAVE: Fibrosis hepática. HepaScan. Morfometría.

Correlation of liver fibrosis quantification by morphometry using HepaScan with the analysis of liver biopsies. A pilot study

Abstract

Background: The gold standard for determining the degree of liver fibrosis (LF) continues to be biopsy evaluation. There are morphometry techniques that allow LF to be quantified on histopathological studies. **Objective:** To measure the correlation between LF histological evaluation and fibrosis percentage (FP) morphometric quantification using the HepaScan software. **Material and methods:** Observational, analytical, cross-sectional, prospective, prolective pilot study in which liver histological sections from 29 people who died from some liver disease and from 22 people who died from other causes (controls) were analyzed. FP was calculated with HepaScan on digital photographs of histological sections stained with the Masson technique,

*Correspondencia:

Celia Sánchez-Pérez
E-mail: celia.sanchez@icat.unam.mx

Fecha de recepción: 04-10-2022

Fecha de aceptación: 26-10-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000325

Gac Med Mex. 2023;159:125-131

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

comparing it with the diagnosis established by three expert pathologists. **Results:** Four-hundred and one images from the group with liver disease and 250 from the control group were analyzed. Inter-observer agreement had a kappa index of 0.329. There were FP statistically significant differences ($p = 0.0001$) between histopathological classification groups. HepaScan predictive capacity based on the area under the receiver operating characteristic curve was 0.983, 0.812, and 0.895 for mild, moderate, and severe fibrosis, respectively. **Conclusions:** HepaScan showed very good performance for evaluating FP in histological sections, which is why it can contribute to qualitative pathological diagnosis.

KEYWORDS: Liver fibrosis. HepaScan. Morphometry.

Antecedentes

La cirrosis hepática es causa importante de pérdida de salud global, pero prevenible y subestimada.^{1,2} En 2020, en el mundo había alrededor de 1500 millones de personas con algún tipo de hepatopatía crónica (incidencia de 20.7/100 000 habitantes).³ En 2021, la enfermedad hepática en México fue la séptima causa de muerte.⁴ Esta enfermedad tiene alta prevalencia e implica un elevado consumo de recursos para su atención.⁵

En las guías de la evaluación de fibrosis hepática (FH) mediante métodos invasivos y no invasivos, de la Asociación Asia-Pacífico para el Estudio del Hígado, se estableció que la biopsia hepática constituye el estándar de oro para el diagnóstico (nivel de evidencia y recomendación A1),¹ sin soslayar las limitaciones y problemas inherentes a su realización, consideraciones que concuerdan con las conclusiones de otras publicaciones.⁶⁻⁸ En la evaluación de la biopsia influyen aspectos técnicos e inherentes al evaluador (criterio y experiencia), como la falta de acuerdo intra e interobservador en la evaluación de FH debido a subjetividad en la interpretación.⁹

Dado el carácter invasivo de la biopsia hepática,^{1,6,7} sus dificultades técnicas,⁸⁻¹⁰ complicaciones,¹¹⁻¹³ falta de concordancia en la interpretación^{1,9} y costos asociados,^{1,9,13} en las dos décadas anteriores se impulsó el desarrollo de métodos no invasivos, en los cuales se han obtenido avances importantes, si bien existe cierto grado de incertidumbre cuando se interpretan y aplican los resultados en la clínica.^{1,9,14}

La cuantificación digital de la FH se ha utilizado en ensayos clínicos y otros estudios que requieren precisión en la evaluación de nuevos tratamientos y herramientas diagnósticas. Múltiples investigaciones muestran técnicas morfométricas para su cuantificación.¹⁴⁻¹⁶ No en todos los casos se ha logrado una discriminación fiable entre fibrosis leve y moderada. Además, estos métodos tienen limitantes como la incapacidad para detectar fibrosis perisinusoidal.¹⁶

Utilizamos el programa HepaScan, desarrollado por investigadores del Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología (Universidad Nacional Autónoma de México), para la cuantificación de fibrosis y esteatosis en imágenes de biopsias hepáticas. HepaScan utiliza una representación del color de la fibrosis en laminillas de cortes histopatológicos con tinción de Masson, en el espacio de color LAB de la Commission International de l'Éclairage (CIE). La representación del color se da en un espacio tridimensional de los componentes luminosidad (L), transición de rojo-verde (A) y transición de amarillo-cian (B). El color de la fibrosis se representa como un punto. En HepaScan, la representación final del color se toma de la selección de tres zonas identificadas como fibrosis, de estas se promedian los componentes LAB para encontrar el color resultante, que se emplea como mascarilla filtro para cada pixel de la imagen. Con la cuenta de los pixeles que coinciden con el valor del filtro se calcula la cantidad de fibrosis.¹⁷

El objetivo del presente estudio fue correlacionar la cuantificación de FH mediante HepaScan con la evaluación cualitativa realizada por el patólogo: sin fibrosis, leve, moderada y severa. Se validó como una herramienta cuantitativa complementaria.

Material y métodos

Se realizó un estudio piloto observacional, analítico, transversal, prospectivo y prolectivo. En forma aleatoria se analizaron cortes histológicos de hígado de 51 personas fallecidas, 29 personas por hepatopatías crónicas y 22 por otras causas (controles), atendidas en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Se realizaron cortes histopatológicos hepáticos teñidos con la técnica de Masson. Cada corte se fotografió con un microscopio óptico Carl Zeiss Axiostar, con un objetivo 5x y una cámara Canon Power Shot A640 de 10 megapíxeles con un lente 4x. Se tomaron entre cinco y 15 imágenes por corte histopatológico. Las unidades de medida en este estudio fueron cada una de las imágenes fotográficas, obtenidas al mismo aumento y por el mismo especialista.

Diagnóstico histopatológico

Cada imagen con FH fue evaluada en forma cegada e independiente por tres patólogos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con al menos 20 años de antigüedad como especialistas, conforme a los criterios descritos en la Tabla 1. Se tomó como diagnóstico final el de mayor concordancia. Cuando ningún evaluador coincidió en el diagnóstico, se convocó a un cuarto para obtener dos de cuatro concordancias. La evaluación cualitativa histopatológica se categorizó de la siguiente forma: sin fibrosis, fibrosis leve, moderada y severa.

Cuantificación computarizada de fibrosis con HepaScan

Se utilizó HepaScan para cuantificar el porcentaje de fibrosis (PF) en cada imagen de los cortes histopatológicos, proceso realizado por un especialista en ingeniería biomédica con experiencia de cinco años en la identificación de fibrosis en cortes histopatológicos. El algoritmo del HepaScan binariza la imagen en escala de grises y la segmenta en sus respectivas componentes en el espacio de color LAB referido.¹⁷ El especialista seleccionó tres zonas de la imagen que correspondieron a fibrosis, en una ventana emergente amplificó cada zona para una mejor selección, promediando los componentes de LAB y agregando tres veces el valor de la desviación estándar en la distribución de color de estas zonas. Con lo anterior se formó una mascarilla de color que se utilizó para identificar los píxeles de la imagen dentro del rango de valores de la mascarilla, los cuales fueron cuantificados para calcular el porcentaje de estos respecto a la imagen original, que corresponde al PF. En la Figura 1 se muestra la interfaz del usuario para el módulo de cálculo de fibrosis.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva. Se estimó la concordancia entre los tres evaluadores mediante coeficiente kappa de Cohen-Fleiss, en relación con la estratificación de la gravedad de la fibrosis. La cuantificación del PF se contrastó con el diagnóstico histopatológico mediante análisis de la varianza y la prueba *post hoc* correspondiente. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para contrastar la variable PF y el grado de fibrosis emitido por los

Tabla 1. Criterios diagnósticos de fibrosis utilizado en la evaluación histológica

Diagnóstico de fibrosis	Criterios
Ausencia de fibrosis	Sin fibrosis
Fibrosis leve	Fibrosis incipiente, sin formación de nódulos bien definidos
Fibrosis moderada	Fibrosis moderada, con formación de nódulos de paredes incompletas
Fibrosis severa	Fibrosis abundante, nódulos bien definidos y total destrucción del parénquima hepático

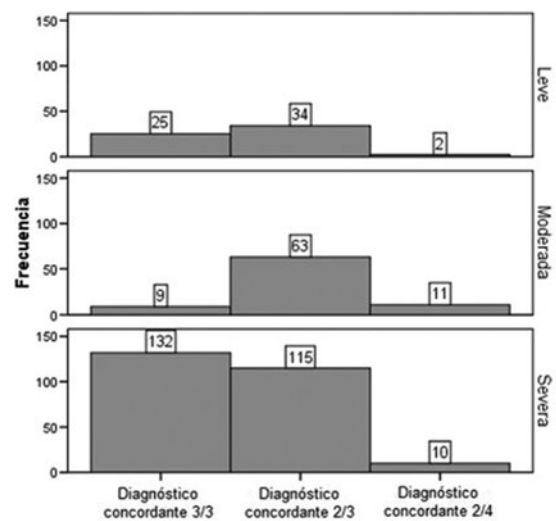


Figura 1. Concordancia de la evaluación histopatológica en cada grupo de gravedad de la fibrosis hepática.

patólogos. Se consideró que hubo diferencias estadísticamente significativas con $p \leq 0.05$. Se construyeron curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para determinar el punto de corte del PF en el que se alcanzaron simultáneamente la sensibilidad y especificidad más elevadas para relacionar los diferentes grupos de diagnóstico. Se utilizaron los programas SPSS versión 26 (IBM, Chicago, Illinois, Estados Unidos) y R versión 3.5.1.

Resultados

Fueron analizadas 651 imágenes en total con el programa HepaScan, 401 del grupo con algún grado de FH (29 personas fallecidas por hepatopatía

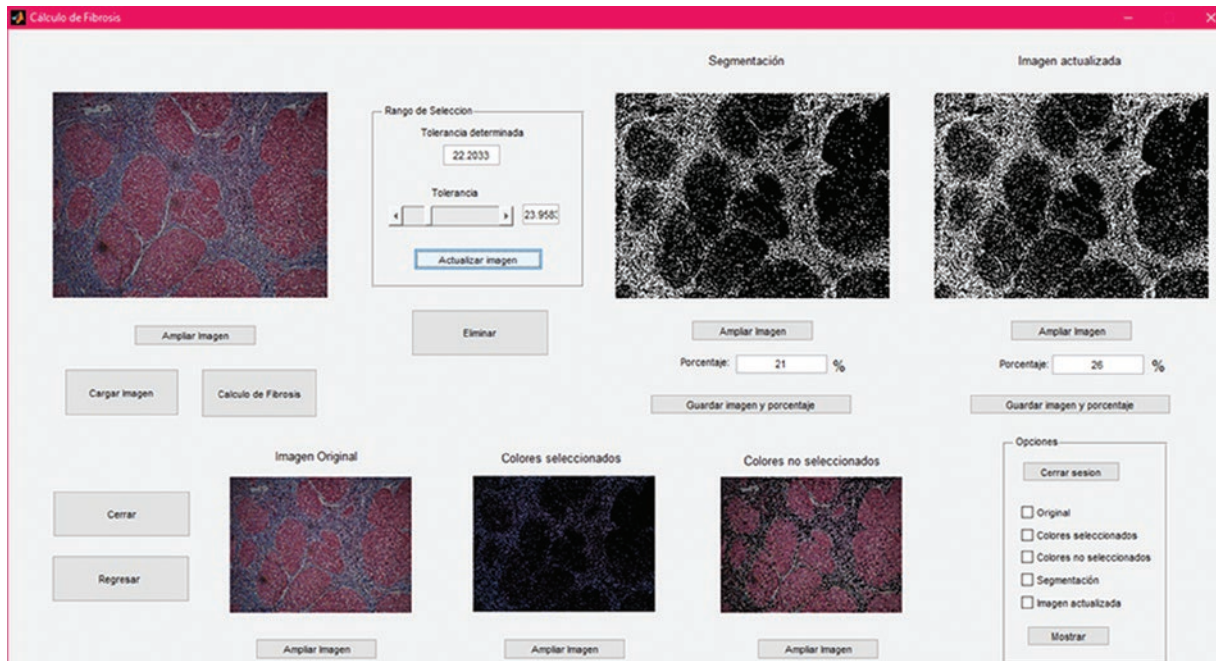


Figura 2. Interfaz del usuario de HepaScan para la cuantificación del porcentaje de fibrosis (PF). El programa comienza con la solicitud de la imagen por analizar; posteriormente, se requiere que el usuario, un observador experimentado, seleccione tres diferentes zonas correspondientes a fibrosis hepática en una ventana emergente que permite la ampliación de la imagen. Las tres zonas deben representar variaciones visuales en las características de color, iluminación y definición presentes en la imagen. Una vez realizada la selección, en la interfaz del HepaScan se presenta la segmentación propia de la discriminación de fibrosis sobre la imagen original, bajo el título Segmentación, además se despliega el PF bajo la imagen. En el recuadro Rango de Selección, opcionalmente se puede modificar el valor del filtro de color con una tolerancia a seleccionar con la barra Tolerancia. La segmentación y discriminación con este nuevo valor del filtro de color se activa al seleccionar el botón Actualizar imagen. La imagen actualizada se despliega del lado derecho de la imagen de segmentación bajo el título Imagen actualizada y el PF correspondiente a esta discriminación se despliega abajo. Complementariamente, en la parte inferior de la interfaz, se muestra la imagen original, la imagen con las zonas de fibrosis seleccionadas y la imagen con el tejido que no fue discriminado. En el recuadro Opciones se pueden seleccionar, con fines de comparación, diferentes imágenes del procesamiento, las cuales son desplegadas en una pantalla emergente.

crónica) y 250 del grupo control (22 personas fallecidas por otras causas).

Diagnóstico histopatológico

En las imágenes de los casos se observaron los siguientes porcentajes de gravedad de la fibrosis: 15.2 % leve, 20.7 % moderada y 64.1 % severa. El nivel de concordancia en las evaluaciones se muestra en la Figura 2. La concordancia global interobservador tuvo un índice kappa de 0.329. La concordancia obtenida de los diagnósticos histopatológicos para cada grupo de gravedad de la fibrosis se resume en la Tabla 2.

Cuantificación del porcentaje de fibrosis con HepaScan

En la Figura 3 aparecen imágenes de cada grupo diagnóstico (sin fibrosis, fibrosis leve,

moderada y severa) acompañadas de su cuantificación mediante HepaScan. Los porcentajes de fibrosis en cada grupo de diagnóstico se muestran en la Tabla 2. En la Figura 4 se observa la distribución del PF en cada grupo de diagnóstico.

Análisis comparativo

El análisis de la varianza entre los cuatro grupos de diagnóstico (grupo control y tres con distintos niveles de gravedad de la fibrosis) mostró diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.0001$). La prueba *post hoc* de Games-Howel (por falta de homocedasticidad) evidenció diferencias entre los grupos ($p \leq 0.0001$). Se evidenció una fuerte correlación entre el PF y el diagnóstico por los patólogos (coeficiente de correlación de Spearman = 0.9, $p \leq 0.0001$).

En la Figura 5 se muestran las curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para discriminar entre los diferentes grupos de diagnóstico. Las áreas bajo las

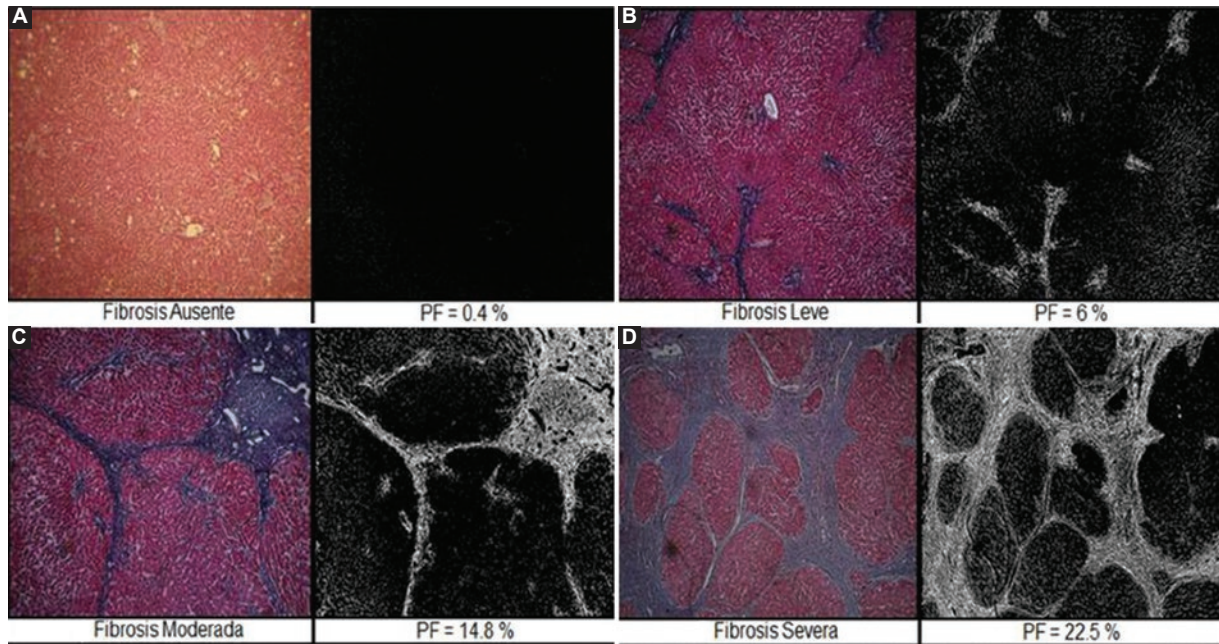


Figura 3. (A-D) Comparación de la gravedad de la fibrosis hepática mediante el diagnóstico histopatológico y las imágenes de HepaScan, con la correspondiente cuantificación de la fibrosis.

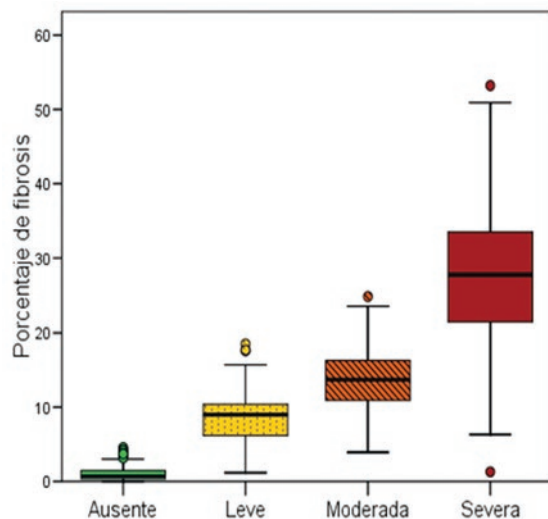


Figura 4. Diagrama de caja y bigote para el porcentaje de fibrosis evaluado mediante HepaScan en cada grupo de gravedad de la fibrosis hepática. Se muestran los valores atípicos considerados internos.

Tabla 2. Concordancia entre evaluadores de la fibrosis hepática por patología y el contraste con el análisis cuantitativo mediante HepaScan

Diagnóstico de fibrosis	Diagnóstico concordante*			Porcentaje de fibrosis hepática calculado con HepaScan	
	3/3 (%)	2/3 (%)	2/4 (%)	n**	PF ± DE(%)
Ausente	100	100	100	250	1.0 ± 0.9
Leve	41.0	55.7	3.3	61	8.7 ± 3.7
Moderada	10.8	75.9	13.3	83	14.5 ± 6.0
Severa	51.4	44.7	3.9	257	28.0 ± 9.4

*3/3 indica concordancia perfecta; 2/3, concordancia de al menos dos de tres observadores; 2/4, concordancia de al menos dos de cuatro observadores, cuando hubo discordancia completa inicial entre los tres primeros observadores.

**Total = 651.

PF: porcentaje promedio de fibrosis; DE: desviación estándar.

curvas ROC (AUROC) en cada grupo de fibrosis fueron las siguientes: 0.983 en leve, con 3.2 % como el mejor valor de corte para PF, con sensibilidad de 95 % y especificidad de 96 %; 0.812 en moderada, con 10.0 % como el mejor valor de corte para PF, con sensibilidad de 80 % y especificidad de 64 %; y 0.895 en severa, con 17.15 % como el mejor valor de corte de PF, con sensibilidad de 89 % y especificidad de 80 %.

Discusión

La FH es una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.¹ La biopsia hepática tiene funciones diagnósticas, clasificatorias, pronósticas y de seguimiento en enfermos con fibrosis.¹⁸ Aun cuando la biopsia hepática ha sido considerada como el estándar de oro para su evaluación, existen opiniones contrarias debido a sus riesgos, limitaciones y subjetividad para evaluar el PF,^{18,19} lo cual ha sido

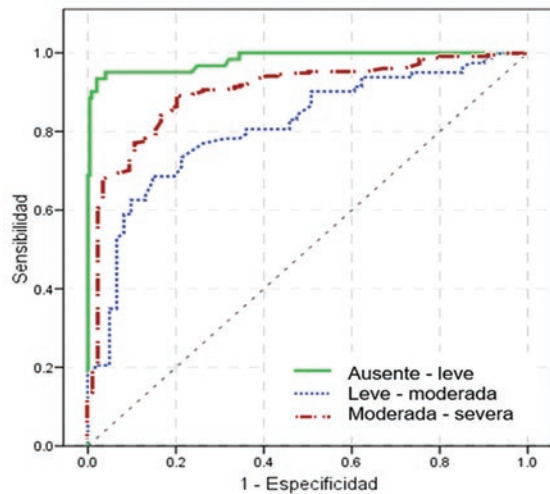


Figura 5. Curvas ROC para el porcentaje de fibrosis evaluado mediante HepaScan en cada grupo de gravedad de la fibrosis hepática.

corroborado en nuestro estudio por la baja concordancia interobservador (índice kappa de 0.329), lo que evidencia un problema como prueba diagnóstica.

Las pruebas no invasivas para el diagnóstico de FH no han sustituido totalmente a la biopsia, pero es clara la tendencia de reducir la necesidad de realizarla,⁶ si bien tienen limitaciones importantes. Existen enfoques novedosos y de vanguardia^{20,21} como las técnicas de imagen de ultrasonografía, tomografía computarizada y resonancia magnética.^{1,22} La elastografía transitoria ha tenido una aplicación clínica creciente, aunque existen limitaciones dependiendo del método de uso.^{23,24}

También se han desarrollado marcadores bioquímicos y moleculares.^{25,26} Aunque ninguna modalidad no invasiva tiene la precisión que posee el estudio histopatológico para la estratificación de FH, algunas muestran una buena aproximación.^{26,27} Existen pocos métodos cuantitativos para robustecer los resultados cualitativos acerca de la presencia de FH en estudios de histopatología. El cálculo del PF con HepaScan aumentó progresivamente conforme la fibrosis aumentaba de leve a severa. Entre los cuatro grupos de diagnóstico hubo diferencias significativas. Se documentó una fuerte correlación entre el PF medido por HepaScan con la gravedad de la fibrosis detectada por los patólogos ($\rho = 0.9$ y $p \leq 0.0001$).

El desempeño de HepaScan para cuantificar FH y relacionarla con los tres grupos de gravedad fue elevado en todos los casos. En el grupo de fibrosis leve (AUROC = 0.983) se obtuvo la mayor sensibilidad (95 %) y especificidad (96 %); en contraste con la baja

discriminación por parte de los patólogos para evaluar este grupo. La relación del PF con el grupo de fibrosis moderada fue buena (AUROC = 0.812), con sensibilidad de 80 % y especificidad de 64 %, lo que representa una gran ventaja dado que este grupo fue el que mostró la más baja concordancia para un diagnóstico 3/3 por patólogos y que en 89 % de los casos al menos uno de los diagnósticos histopatológicos no concordó. Existió mayor concordancia al diagnosticar fibrosis severa, corroborada por el PF para este grupo de diagnóstico (AUROC = 0.895), con sensibilidad de 89 % y especificidad de 80 %. No existen estudios para contrastar estos resultados.

Existe necesidad de métodos cuantitativos para coadyuvar en la evaluación histopatológica, la cual depende de la experiencia del observador y para la que no hay criterios de estandarización. Estos métodos deben relacionarse con parámetros clínicos, bioquímicos y moleculares de daño hepático, de tal forma que caractericen la progresión o regresión de la enfermedad y demuestren su utilidad en el diagnóstico, en mostrar la eficacia de los tratamientos y en mejorar el pronóstico de los pacientes.

Las principales limitaciones de este estudio piloto consistieron en el tamaño de muestra y que no se incluyeron más enfermedades que causan FH (no solo las asociadas al consumo de alcohol).

Se cumplió con el objetivo de validar el algoritmo del HepaScan para la cuantificación de la FH, con la cual se complementaría la evaluación cualitativa realizada por patólogos.

Conclusiones

Este estudio permitió evidenciar la utilidad de HepaScan como una herramienta para evaluar cuantitativamente la FH en cortes histopatológicos y discriminar con alta confiabilidad entre la ausencia de fibrosis y los grupos con fibrosis leve, moderada y severa, y entre ellos mismos. Será necesario desarrollar un estudio para relacionar esta cuantificación de FH con HepaScan, con marcadores clínicos, bioquímicos y moleculares, para posicionar el uso complementario de este programa en el diagnóstico de FH, de tal forma que permita determinar la progresión o regresión de la enfermedad.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, Sarin SK, Omata M, Kumar A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatol Int*. 2017;11:1-30.
- Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:2650-66.
- De Oliveira CPMS, Cotrim HP, Arrese M. Factores de riesgo de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en poblaciones de Latinoamérica: situación actual y perspectivas. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;13:S5-8.
- Estadísticas de defunciones registradas 2021 [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2021.
- Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022: unmet needs and a blueprint for the future. *Hepatology*. 2022;75:473-88.
- Wong GL. Non-invasive assessments for liver fibrosis: the crystal ball we long for. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:1009-15.
- Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36:184-91.
- Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020;69:1382-403.
- Jain D, Torres R, Celli R, Koelmel J, Charkoftaki G, Vasiliou V. Evolution of the liver biopsy and its future. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:20.
- Khalifa A, Lewin DN, Sasso R, Rockey DC. The utility of liver biopsy in the evaluation of liver disease and abnormal liver function tests. *Am J Clin Pathol*. 2021;156:259-67.
- Boyum JH, Atwell TD, Schmit GD, Poterucha JJ, Schleck CD, Harmsen WS, et al. Incidence and risk factors for adverse events related to image-guided liver biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:329-35.
- Stott B, Dang JC. Updated statistics for liver biopsy risk. *Am Fam Physician*. 2021;103:453.
- Jing H, Yi Z, He E, Xu R, Shi X, Li L, et al. Evaluation of risk factors for bleeding after ultrasound-guided liver biopsy. *Int J Gen Med*. 2021;14:5563-71.
- Lazzarini A, Levine R, Ploutz-Snyder R, Sanderson O. Advances in digital quantification technique enhance discrimination between mild and advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2005;25:1142-1149.
- Xi-Zhang L, Ming-Hwui H, Yung-Nien S, Shu-Chu S, Nan-Haw C, Xiou-Zhen G. Computer morphometry for quantitative measurement of liver fibrosis: comparison with Knodell's score, colorimetry and conventional description reports. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13:75-80.
- Pilette C, Rousselet M, Bedossa P, Chappard D, Oberti F, Rifflet H, et al. Histopathological evaluation of liver fibrosis: quantitative image analysis vs semi-quantitative scores. Comparison with serum markers. *J Hepatol*. 1998;28:439-46.
- freepng.fr [Internet]. Francia: Espace Couler Lab Teinte Commission Internationales de l'Éclairage; 2022.
- Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643-54.
- Tapper EB, Lok AS. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med*. 2017;377:756-68.
- Ianni-Filho D, Boin IFSF, Yamanaka A. Bioimpedance: new approach to non-invasive detection of liver fibrosis - a pilot study. *Arq Gastroenterol*. 2018;55:2-6.
- Lambrecht J, Verhulst S, Mannaerts I, Reynaert H, van Grunsven LA. Prospects in non-invasive assessment of liver fibrosis: Liquid biopsy as the future gold standard? *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864:1024-36.
- Bi J, Liu L, Qin T. Comparison of magnetic resonance elastography and transient elastography in the diagnosis of hepatic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10:8692-700.
- Kang KA, Jun DW, Kim MS, Kwon HJ, Nguyen MH. Prevalence of significant hepatic fibrosis using magnetic resonance elastography in a health check-up clinic population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:388-96.
- Hassan S, Syed S, Kehar SI. Review of diagnostic techniques of hepatic fibrosis. *J Pak Med Assoc*. 2014;64:941-45.
- Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut*. 2020;69:1343-52.
- Caballeria L, Torán P, Caballeria J. Markers of hepatic fibrosis. *Med Clin (Barc)*. 2018;150:310-16.
- Lim TS, Kim JK. Is liver biopsy still useful in the era of non-invasive tests? *Clin Mol Hepatol*. 2020;26:302-04.