

VILNIUS UNIVERSITY

————— LAURA MAŠALAITĖ —————

VALUE OF ENDOSCOPIC  
ULTRASOUND IN PREDICTING  
THE RECURRENCE OF ESOPHAGEAL  
VARICES AFTER ENDOSCOPIC  
BAND LIGATION

---

Summary of Doctoral Dissertation

---

Biomedical Sciences, Medicine (06 B)

Vilnius, 2014

The Doctoral Dissertation was prepared at Vilnius University in 2010–2014.

**Scientific supervisor:**

prof. dr. habil. Jonas Valantinas (Vilnius University, biomedical sciences, medicine – 06 B).

**Doctoral Dissertation will be defended at the Board of Medical Sciences of Vilnius University:**

**Chairman:**

prof. dr. habil. Algimantas Irnius (Vilnius University, biomedical sciences, medicine – 06 B).

**Members:**

prof. dr. Kęstutis Adamonis (Lithuanian University of Health Sciences, biomedical sciences, medicine – 06 B);

prof. dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilnius University, biomedical sciences, medicine – 06 B);

prof. dr. Todd H Baron (University of North Carolina (USA), biomedical sciences, medicine – 06 B);

assoc. prof. dr. Danutė Marija Speičienė (Vilnius University, biomedical sciences, medicine – 06 B).

The Dissertation will be defended at the public meeting of the Board of Medical Sciences of Vilnius University on 22<sup>nd</sup> of December, 2014 at 2:00 p.m. in the Red Hall of Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos. Address: Santariskiu str. 2, LT-08661, Vilnius, Lithuania.

The summary of the Doctoral Dissertation has been sent on 21<sup>st</sup> of November, 2014.

The dissertation in full text is available at the Library of Vilnius University (Universiteto str. 3, LT-01122, Vilnius, Lithuania) and at [www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius](http://www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius).

VILNIAUS UNIVERSITETAS

---

LAURA MAŠALAITĖ

---

ENDOSKOPINIO ULTRAGARSINIO TYRIMO  
VERTĖ PROGNOZUOJANT STEMLĖS  
VENŲ VARIKOZĖS ATSINAUJINIMĄ  
PO ENDOSKOPINIO PERRIŠIMO

---

Daktaro disertacijos santrauka

---

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2014

Disertacija rengta 2010–2014 metais Vilniaus universitete.

**Mokslinis vadovas:**

prof. habil. dr. Jonas Valantinas (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

**Disertacija ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslų krypties taryboje:**

**Pirmininkas:**

prof. habil. dr. Algimantas Irnius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

**Nariai:**

prof. dr. Kęstutis Adamonis (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

prof. dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

prof. dr. Todd H Baron (Šiaurės Karolinos universitetas (JAV), biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

doc. dr. Danutė Marija Speičienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Disertacija bus ginama viešame Vilniaus universiteto Medicinos mokslų krypties tarybos posėdyje 2014 metų gruodžio 22 dieną 14 val. VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Raudonojoje auditorijoje. Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661, Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2014 metų lapkričio 21 dieną.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje (Universiteto g. 3, LT-01122, Vilnius, Lietuva) ir Vilniaus universiteto interneto svetainėje adresu [www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius](http://www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius).

## 1. ABBREVIATIONS

|               |                                     |
|---------------|-------------------------------------|
| <b>A</b>      | diagnostic accuracy                 |
| <b>AUC</b>    | area under curve                    |
| <b>CD-EUS</b> | color Doppler endoscopic ultrasound |
| <b>CI</b>     | confidence intervals                |
| <b>CIV</b>    | cardiac intramural veins            |
| <b>EBL</b>    | endoscopic band ligation            |
| <b>ECV</b>    | esophageal collateral veins         |
| <b>EGJ</b>    | esophago-gastric junction           |
| <b>EIS</b>    | endoscopic injection sclerotherapy  |
| <b>EUS</b>    | endoscopic ultrasound               |
| <b>EV</b>     | esophageal varices                  |
| <b>F</b>      | size (form) of esophageal varices   |
| <b>F</b>      | female gender                       |
| <b>GI</b>     | gastrointestinal tract              |
| <b>GV</b>     | gastric/cardiac collateral veins    |
| <b>HPC</b>    | heat probe coagulation              |
| <b>LGV</b>    | left gastric vein                   |
| <b>M</b>      | male gender                         |
| <b>MELD</b>   | model of end-stage liver disease    |
| <b>NPV</b>    | negative predictive value           |
| <b>OR</b>     | odds ratio                          |
| <b>PBC</b>    | primary biliary cirrhosis           |
| <b>PLT</b>    | platelet count, mm <sup>3</sup>     |
| <b>PP</b>     | primary variceal prophylaxis        |
| <b>PPV</b>    | positive predictive value           |
| <b>PV</b>     | perforating veins                   |
| <b>RCS</b>    | red color signs                     |
| <b>ROC</b>    | receiver operating characteristic   |
| <b>RV</b>     | recurrence of esophageal varices    |
| <b>SD</b>     | standard deviation                  |
| <b>Sens</b>   | sensitivity                         |
| <b>SP</b>     | secondary variceal prophylaxis      |
| <b>Spec</b>   | specificity                         |
| <b>UMP</b>    | ultra mini probe                    |
| <b>VUH</b>    | Vilnius University Hospital         |

## 2. INTRODUCTION

Gastroesophageal varices are the most relevant portosystemic collaterals in portal hypertension. They are present in approximately 50% of patients with liver cirrhosis and their presence correlate with the severity of liver disease. Once varices have been diagnosed, the variceal bleeding occurs at a yearly rate of 10% - 15%. Variceal bleeding is the most severe complication of cirrhosis, and is related to a high mortality rate among these patients. The mortality rate with each episode is up to 30% and 15 - 20% at 6 weeks. Recurrent bleeding is common without prophylactic treatment. This indicates that the treatment of esophageal varices should be aimed at preventing first variceal bleeding, variceal recurrence after treatment and rebleeding.

Endoscopic band ligation (EBL) became the preferred method of treatment for esophageal varices (EV), because it was proved in several randomized trials to be as effective as endoscopic injection sclerotherapy (EIS) with fewer serious adverse events, requiring fewer sessions to achieve eradication. However, the recurrence of EV occurs after treatment and the recurrence is associated with the variceal rebleeding risk. The reported rates of variceal recurrence after EBL range between 8% - 48%. Recurrence of EV after EBL is common and associated with the progression of the varices and the risk of rebleeding. It is not clear why in some patients the recurrence of EV occurs early after treatment, while later in others. Since variceal recurrence following endoscopic treatment is inevitable, the determination of risk factors contributing to its recurrence may have clinical significance.

Esophageal varices are not the only main pathway for portal to systemic shunting - most shunting occurs at a deeper level. In patients with cirrhosis and portal hypertension, the network of collateral veins develops in order to reduce pressure. Endoscopic ultrasound (EUS) can clearly visualize and evaluate these collateral veins. Detailed pathway of variceal recurrence after treatment is not clear, but we suggest that the type and grade of collateral veins predispose the recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment.

### **Aim of the study**

The aim of the present study was to assess the role of endoscopic ultrasound in predicting the recurrence of esophageal varices following endoscopic band ligation for patients with liver cirrhosis and portal hypertension.

### **Objectives of the study:**

1. To perform systematic literature analysis: the role of collateral veins detected by endoscopic ultrasound in predicting the recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment.
2. To evaluate the rate of variceal recurrence after endoscopic band ligation during one year period.
3. To examine esophageal collateral veins performing endoscopic ultrasound before endoscopic band ligation of esophageal varices.
4. To identify the risk factors affecting recurrence of esophageal varices after endoscopic band ligation by evaluating esophageal collateral veins detected by endoscopic ultrasound.

### **Scientific novelty and practical significance of the study**

In the literature the role of EUS in predicting variceal recurrence after EBL is not widely discussed and existing data are conflicting. Therefore, in our study we attempted to demonstrate the usefulness of EUS in predicting the recurrence of esophageal varices following endoscopic band ligation by referring to esophageal collateral veins.

Only few prospective studies with a small sample size evaluating the EUS risk factors for variceal recurrence following endoscopic band ligation have been published. The majority of other studies have analysed variceal recurrence and its related EUS risk factors following EIS or combined endoscopic treatment. The treatment method is important because the effects of EIS and EBL on esophageal varices are different, which is why studies showed different results for the prevalence and predictive value of collateral veins. So, the actual clinical significance of esophageal collateral veins in predicting variceal recurrence after EBL remains unclear.

Since variceal recurrence following endoscopic treatment is inevitable, the determination of new risk factors contributing to the recurrence of esophageal varices is clinically significant. EUS is not currently used for the diagnosis and treatment of the patients with liver cirrhosis and portal hypertension, except for the diagnosis of ectopic varices. Performing this study we have used EUS for the evaluation of these patients.

The determination of risk factors for variceal recurrence after endoscopic treatment would allow us to identify the patients who are at higher risk for variceal recurrence and rebleeding and to select the optimal endoscopic and/or medical treatment according to the variceal recurrence risk. This could also reduce the variceal rebleeding rate, patients' morbidity and mortality and, finally, prolong the waiting time for liver transplantation.

The specific situations in which EUS is strongly recommended to use have not yet been clearly defined. The aim of the present study was to evaluate the relationship between the esophageal collateral veins and the recurrence of esophageal varices in patients treated by EBL, performing EUS before EBL and then observing the patients' long-term course.

**Principal statements for defense:**

1. The recurrence rate of esophageal varices after endoscopic band ligation within one year is high and a significant part of recurrence is an early variceal recurrence.
2. Recurrence of esophageal varices after endoscopic band ligation can be predicted by evaluating esophageal collateral veins by endoscopic ultrasound before treatment.
3. The type, grade and number of esophageal collateral veins, detected by endoscopic ultrasound differently impacts on recurrence of esophageal varices after endoscopic band ligation.



### 3. METHODS

Our study was divided into two parts:

- I. Systematic literature analysis: the role of collateral veins detected by endoscopic ultrasound in predicting the recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment.
- II. Clinical part of the study.

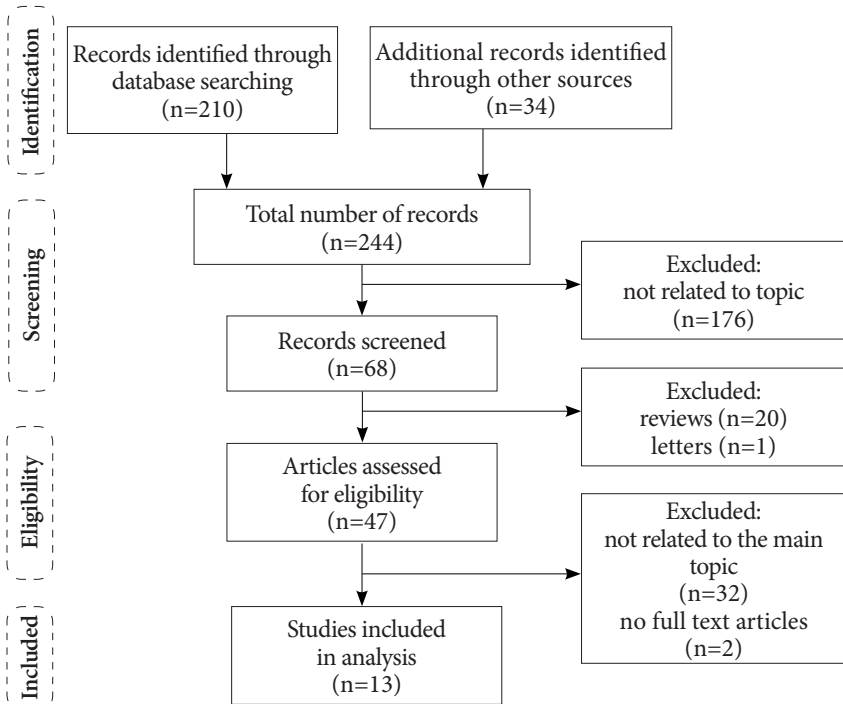
#### Part I

##### 3.1. Literature search, selection, data extraction and analysis

A search of articles published in English prior to 2013 was carried out through the PubMed and Embase databases. We used the keywords “endosonography” or “endoscopic ultrasound” and “portal hypertension” or “esophageal varices”, or “variceal recurrence”, or “endoscopic band ligation”, or “endoscopic injection sclerotherapy”. In addition, we manually scanned references of all the included studies to identify additional relevant publications. Flow chart of the studies selection is depicted in Figure 1.

In the final analysis, we included all the studies analysing collateral veins investigated by EUS as risk factors for variceal recurrence after endoscopic treatment. The following types of studies were included: (1) prospective or retrospective studies; (2) those published as peer-reviewed articles; (3) patient population: patients with esophageal varices treated endoscopically (EBL, EIS or combining both methods) for primary or secondary prophylaxis, followed up for variceal recurrence; (4) diagnostic methods: EUS and evaluation of gastric/cardiac and/or esophageal collateral veins as risk factors for variceal recurrence after endoscopic treatment.

Data were extracted and collected into structured tables. Two authors independently applied inclusion criteria, selected the studies, and extracted data and outcomes. In cases of disagreement, the issues were resolved by discussion. The following data were collected: information about the publication (author, year of publication, country), study characteristics (design, duration), number of enrolled patients, patient demographics,



**Fig. 1** Flow chart of the studies selection for systematic analysis

clinical data (etiology of portal hypertension, variceal grade before treatment), endoscopic treatment method, follow-up duration, index when EUS was performed, EUS findings, variceal recurrence time index and its related risk factors.

The analysis was based on the random effect model. The study results were expressed as the risk ratio with 95% confidence intervals (CI). We assessed heterogeneity using the chi-square test and I<sup>2</sup> measure ( $p < 0.1$ ;  $I^2 > 25\%$ ). Analyses were performed using Review Manager 5.2 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration Copenhagen, 2012).

## Part II

### 3.2. Participants of the clinical study

The study was conducted between 2011 - 2014 at Vilnius University Hospital (VUH) Santariskiu clinics. 40 patients with esophageal varices who had been treated by EBL were prospectively enrolled in this cohort study. The study was approved by Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee (No. 158200-07-368-95; 07 07 2011).

The inclusion criteria were as follows: (1) aged over 18 years of age; (2) liver cirrhosis with intrahepatic portal hypertension; (3) size of varices F2 or F3 according to the recommendations by the Japanese society for portal hypertension; (4) indications for primary or secondary variceal prophylaxis according to the Baveno V consensus; (5) no contraindications for EBL; (6) signed informed consent. The exclusion criteria were as follows: (1) patient younger than 18 years of age; (2) refusal to participate in the study; (3) hepatocellular carcinoma stage C, according to the Barcelona Clinic Liver Cancer classification; (4) type 1 hepatorenal syndrome; (5) hepatic encephalopathy of 3-4 grade; (6) pregnancy; (7) severe comorbidities.

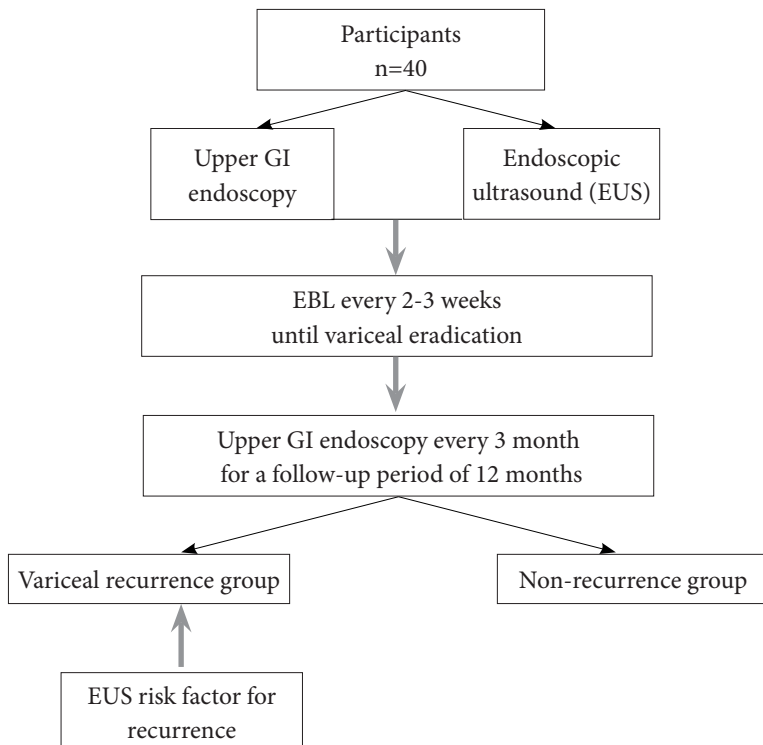
### 3.3. Course of the clinical study

To participate in our study we invited all the patients with liver cirrhosis, who referred to gastroenterologist at VUH out-patients clinic or were hospitalized at VUH department of hepatology and gastroenterology and who matched all the inclusion criteria.

Pre-treatment evaluation included ascertaining detailed medical history, physical examination and the patients' age, gender, etiology of liver cirrhosis and episodes of previous variceal bleeding. Child Pugh's score and MELD (Model of end-stage liver disease) score were also estimated. A complete blood count, liver function tests, kidney function tests and abdominal ultrasound were carried out.

Further course of the study was divided into three stages. The first stage included conventional diagnostic endoscopy, endoscopic ultrasound and the first endoscopic band ligation procedure. All these procedures were

performed at the same day in the department of Endoscopic diagnostic and minimally invasive surgery, after overnight fasting. The second stage included repeated EBL sessions every 2 to 3 week intervals until esophageal varices were eradicated. The eradication of varices was defined as non-visualization of varices in the distal esophagus or varices too small for ligation. After all EBL sessions were completed, patients were observed for variceal recurrence and upper gastrointestinal endoscopy was performed every 3 months for a follow-up period of 12 months (third stage). Recurrence of esophageal varices was defined by either the new formation of varices or the appearance of red color signs (RCS). The flow chart of the study is depicted in Figure 2.



**Fig. 2** Flow-chart of the study

**Conventional endoscopy.** To begin with, the upper gastrointestinal endoscopy was performed to examine the esophagus for submucosal varices. The endoscopy was performed before EUS and EBL in all patients with Olympus Evis Exera II videoendoscopes GIF-Q165 or GIF-H180. Esophageal varices were evaluated according to the recommendations of the Japanese society for portal hypertension: localization, color, size (F1, F2, F3) and the presence of RCS. The size of the varices was determined during withdrawal of the endoscope, also as much air as possible was aspirated from the stomach while the esophageal lumen was fully inflated.

**Endoscopic ultrasound (EUS).** Before EBL all patients underwent EUS examination using a radial scanning echoendoscope with a frequency of 12 MHz (Olympus GF-UE 160-AL5). EUS was carried out by an independent endoscopist who was blinded to the patients' clinical data as well as to the results of conventional endoscopy. Once the desired placement was confirmed endoscopically, a water-filled balloon was inflated around the probe in close contact with the mucosal surface of the esophagus. During the EUS examination, the presence of extraluminal esophageal collateral veins and perforating veins were determined. Collaterals around the esophagus were scanned from the esophago-gastric junction (EGJ) withdrawing the echoendoscope to the 5<sup>th</sup> proximal centimeter. Based on EUS findings, esophageal collateral veins (ECV) were classified into three types: peri-ECV, para-ECV and perforating veins. Peri-ECV were described as a group of small vessels adjacent to the *muscularis externa* layer. Para-ECV were described as a group of larger vessels away from the *muscularis externa* layer and perforating veins were described as those that connect the submucosal esophageal varices with collateral veins. Peri-ECV were classified as none, mild (<2 mm) or severe ( $\geq 2$  mm) and para-ECV were also classified as none, mild (<5 mm) or severe ( $\geq 5$  mm). As was the cases when one subject had several types and sizes of ECV, in order to combine our data and to identify possible risk factors for RV, we decided to group these collateral veins. Based on our EUS findings, patients were divided into two groups: mild ECV group (those with no or mild peri/para-ECV) and severe ECV group (those with severe peri/para-ECV regardless of the presence of mild peri/

para-ECV). Regarding the number (no.) of lumens of ECV, the patients were divided into two groups regardless of the size of the ECV: <5 no. of lumens of ECV and  $\geq 5$  no. of lumens of ECV. Perforating veins were classified as positive (PV (+)) and negative (PV (-)).

**Endoscopic band ligation (EBL) and observation.** The standard ligation technique was followed and multiband EBL device was used (Super7, Boston Scientific). EBL was repeated at 2 to 3 week intervals until esophageal varices were eradicated. After each EBL session patients were prescribed to omeprazole; non-selective beta-adrenoblockers were not prescribed, regardless of the indication for EBL (primary or secondary prophylaxis). After all EBL sessions were completed, patients were observed for variceal recurrence and upper gastrointestinal endoscopy was performed every 3 months for a follow-up period of 12 months.

Patients were divided into variceal recurrence and non-recurrence groups. Patients in whom varices reoccurred within 6 months were noted as early recurrence group. The relationship between the EUS findings prior to EBL and the esophageal varices recurrence rate and time was analysed to detect the possible risk factors.

**Statistical analysis.** Continuous variables are presented as mean and standard deviations. Continuous variables were checked for normal distribution by Shapiro-Wilk test. Student's t test or the Mann-Whitney U test was used to compare mean differences between the groups. Categorical variables were analysed by the chi-square or Fisher's exact test. Moreover, when a statistically significant difference was found for a categorical variable with more than two categories, chi-square multiple comparison tests with Bonferroni correction were performed. Univariate and multivariate binary logistic regression analyses were used to identify predictors of variceal recurrence. The recurrence-free survival curve was generated using the Kaplan-Meier method. The statistical analyses were performed with an SPSS program (v17) for Windows. A 2-tailed p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## 4. RESULTS

### 4.1. Results of the systematic literature analysis

A total of 244 records were identified. After title and abstract scanning, 176 of them were excluded. An additional number of 55 studies were excluded after full-text review. A total of 13 studies were included in our systematic analysis. All studies collected data on patients admitted between 1992 and 2005 and were published between 1996 and 2011. Twelve studies (92.3 %) were prospective and one retrospective. The total number of included patients was 804 and ranged from 18 to 306 patients. The mean follow-up time for variceal recurrence was 20.6 months ( $\pm 11$  months) (ranging between 3 and 36 months). The majority of patients ( $n=801$ ; 99.6 %) had varices due to intrahepatic portal hypertension, and only three patients had extrahepatic portal hypertension. All patients were treated endoscopically for primary or secondary variceal bleeding prophylaxis. Esophageal varices were treated by EBL in four studies, by EIS in seven studies and by combined endoscopic treatment in three studies. EUS was performed at different time indexes: only before endoscopic treatment, only after endoscopic treatment, and before and after endoscopic treatment. The types of gastric and esophageal collateral veins, investigated by EUS in the studies, were as follows: para-ECV, peri-ECV, perforating veins (gastric/cardiac and esophageal), intramural veins (esophageal and gastric/cardiac) and paragastric/cardiac veins.

Statistical analysis of risk factors for variceal recurrence rates was not possible for all included studies. This is because all studies were very heterogeneous with regard to the endoscopic method for treating varices, time index when EUS was performed, recorded EUS parameters and follow-up length (Table 1). After analysing each study separately, we identified some types of collateral veins investigated by EUS as possible risk factors for variceal recurrence, regardless of the treatment method and time index when EUS was performed. These collateral veins were as follows: perforating veins (PV) (esophageal and gastric/cardiac PV); peri-ECV, cardiac intramural veins (CIV) and paragastric/cardiac veins (GV). We performed statistical analysis of these groups.

**Table 1** The main findings of the included studies for systematic analysis

| Author | Treatment method until eradication   | Endoscopy for RV | Follow-up period (months) | Definition of RV                             | Index when EUS was performed  | Recurrence rate and time  | Recorded EUS parameters  | Groups  | EUS risk factors for RV                                |
|--------|--|------------------|---------------------------|--|---|---|--|---|--|
| Kume   | EBL weekly<br>Undetectable by endoscopy  | Every 6 months   | 24                        | Reappearance of varices or appearance of RCS | - Before EBL<br>20 MHz UMP-EUS  | 52.2% within 6 months;<br>65.2% within 18 months;<br>69.6% within 2 years | 1. ECV (peri/para)<br>2. PV<br>3. Fundic plexus grade of all veins: mild/severe  | - Recurrent<br>- Non-recurrent  | 1. Severe ECV<br>2. PV                                 |
| Sato   | Intra+extravariceal EIS weekly<br>Undetectable by endoscopy  | Every 4-6 months | 36                        | Appearance of RCS or variceal bleeding       | - Before EIS<br>- 3-5 months after EIS<br>- Every 4-6 months<br>10 MHz CD-EUS       | 5.2% within first year;<br>90.8% between 1-3 years                        | 1. LGV<br>2. para-ECV<br>3. PV<br>4. Cardiac intramural veins  | - Early recurrent (within 1 year)<br>- No recurrent (>3 years)<br>- Recurrent between 1-3 years | 1. Inflowing type of PV<br>2. Cardiac intramural veins |
| Seno   | EBL weekly (n=38)<br>If residual RCS after EBL - additional extravariceal EIS (n=25)<br>Undetectable by endoscopy and CD-EUS | Every 3 months   | 11.1±10.6 (3-51)          | Reappearance of varices or appearance of RCS | - Before treatment<br>- Every 3 months on follow-up<br>20 MHz catheter probe CD-EUS | 71.4 %  | 1. Submucosal veins (cardiac, esophageal)<br>2. PV (cardiac, esophageal)<br>3. Extramural veins (paragastic, paracardiac, para-ECV)<br>- grade of all veins: mild/severe | No groups<br>Varicel recurrence free time   | 1. Severe PV in cardia<br>2. Severe paracardiac veins  |

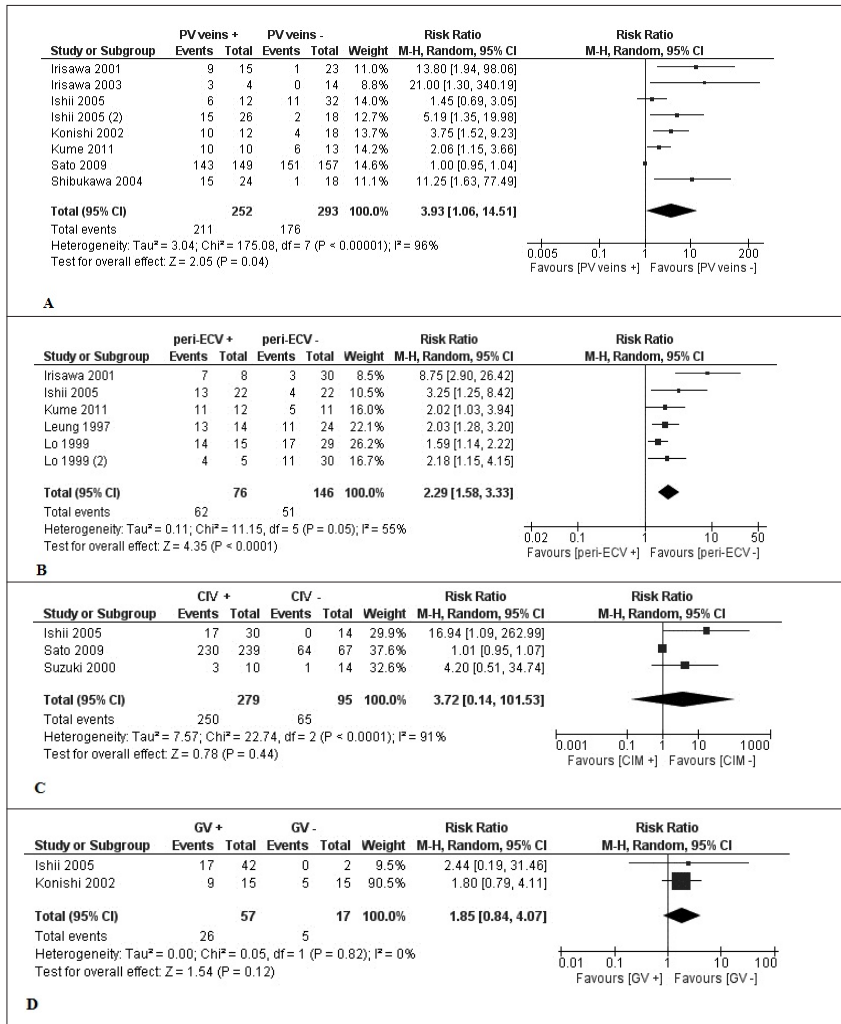


| Author         | Treatment method until eradication                          | Endoscopy for RV  | Follow-up period (months) | Definition of RV  | Index when EUS was performed  | Recurrence rate and time | Recorded EUS parameters   | Groups   | EUS risk factors for RV  |
|----------------|---|-------------------|---------------------------|---|---|--------------------------|---|--|--|
| Ishii          | Intra+extravariceal EIS weekly<br>Undetectable by endoscopy | Every 3-6 months  | 12                        | Appearance of RCS   | - 2 months after EIS<br>20 MHz UMP-EUS                                | 38.6% within 1 year      | 1. Intramural veins (gastric, cardiac, esophageal)<br>2. PV (gastric, esophageal)<br>3. Extramural veins (paragas-<br>tric, para-ECV) | -Early Recurrent-<br>RCS within 1 year<br>-Non-early recur-<br>rent- without RCS   | 1. Larger diam-<br>eter of intramural<br>veins<br>2. Higher num-<br>ber of intramural<br>cardiac veins<br>3. Higher detec-<br>tion rate of gas-<br>tric PV |
| Shibu-<br>kawa | Intra+extravariceal EIS weekly<br>Undetectable by endoscopy | Every 3-4 months  | 36                        | Reappear-<br>ance of<br>varices<br>or<br>appearance<br>of RCS | -After treat-<br>ment<br>20 MHz UMP-<br>EUS<br>12 MHz radial<br>scan  | -                        | 1. PV<br>2. Vessels at the<br>EGJ   | -A group (PV (+);<br>vessels at EGJ (+))<br>-B group (PV (+);<br>vessels at EGJ (-))<br>-C group (PV (-);<br>vessels at EGJ (+))<br>-D group (PV (-);<br>vessels at EGJ (-)) | 1. PV  |
| Irisawa        | Intra+extravariceal EIS weekly<br>Undetectable by endoscopy | Every 3-4 months  | 36                        | Reappear-<br>ance of<br>varices<br>or<br>appearance<br>of RCS | -Before treat-<br>ment<br>-After EIS<br>7.5-12 MHz<br>radial scan     | 16.6%                    | 1. Para-ECV<br>(Cross-sectional<br>area)<br>2. PV connected<br>to para-ECV  | - Recurrent<br>- Non-recurrent   | 1. PV  |
| Koni-<br>shi   | EBL weekly<br>Undetectable by endoscopy and CD-EUS          | At 1 and 3 months | 3                         | Reappear-<br>ance of<br>varices                               | -Before treat-<br>ment<br>-At 1 and 3<br>months<br>20 MHz UMP-<br>EUS | 46.7%                    | 1. Submucosal<br>veins<br>2. PV in cardia<br>3. Paracardial<br>veins<br>- grade of all<br>veins: mild/<br>severe                      | - Recurrent<br>- Non-recurrent   | 1. Severe PV in<br>cardia  |

**Table 1** (continued) The main findings of the included studies for systematic analysis

| Author  | Treatment method until eradication   | Endoscopy for RV | Follow-up period (months) | Definition of RV   | Index when EUS was performed   | Recurrence rate and time       | Recorded EUS parameters   | Groups  | EUS risk factors for RV   |
|---------|--|------------------|---------------------------|--|--|--------------------------------|---|---|---|
| Irisawa | Intra+extravariceal EIS weekly<br>Undetectable by endoscopy  | Every 3-4 months | 24                        | Reappearance of varices or appearance of RCS                                 | - Before treatment<br>- After all EIS<br>- Ever 3-4 months on follow-up<br>20 MHz UMP-EUS                              | 26.3% within 10.9 ± 5.1 months | 1. ECV (peri/para; mild/severe)<br>2. PV (number, diameter, connection to ECV type)<br>3. EGJ region<br>small vessels                 | - Recurrent<br>- Non-recurrent  | 1. Severe peri-ECV<br>2. Higher number of PV<br>3. Larger mean diameter of PV<br>4. PV connected with severe peri-ECV |
| Suzuki  | EBL + EIS<br>Undetectable by endoscopy and UMP-EUS   | Every 6 months   | 24                        | Reappearance of varices or appearance of RCS                                 | - Before treatment<br>- At the point of endoscopic disappearance<br>- To confirm disappearance<br>15 or 20 MHz UMP-EUS | 16.6 %                         | 1. Intramural cardiac veins;<br>- grade I (few vessels)<br>- grade II (uniformly scattered vessels)<br>- grade III (abundant vessels) | -   | 1. Higher grade of intramural cardiac veins   |
| Sato    | Intravariceal EIS + HPC (1 <sup>st</sup> group, n=19)<br>EBL+intravariceal EIS+HPC (2 <sup>nd</sup> group, n=6)<br>Intravariceal EIS(3 <sup>rd</sup> group, n=5) | -                | 12                        | Reappearance of varices or appearance of RCS or intramucosal vein dilatation | - After treatment<br>7.5 MHz CD-EUS  | -                              | 1. PV;<br>- Inflow type<br>- Outflow type<br>- Mixed type   | - Recurrent esophageal varices;<br>- Patients with esophageal varices without treatment | 1. Higher detection rate of PV<br>2. Inflow type of PV  |

| Author | Treatment method until eradication   | Endoscopy for RV | Follow-up period (months) | Definition of RV   | Index when EUS was performed   | Recurrence rate and time                      | Recorded EUS parameters  | Groups  | EUS risk factors for RV   |
|--------|--|------------------|---------------------------|--|--|---|--|---|---|
| Lo     | Repeated EBL (1 <sup>st</sup> group)<br>Repeated intra-variceal EIS (2 <sup>nd</sup> group)<br>Undetectable by endoscopy | Every 3 months   | 18                        | In the 1 <sup>st</sup> group: reappearance of varices or enlargement of previous residual small varices<br>In the 2 <sup>nd</sup> group: reappearance of esophageal varices that could be injected | - Within 1 week after obliteration<br>7.5 MHz radial scan  | 70% in the EBL group;<br>43% in the EIS group | 1. Gastric submucosal varices<br>2. Para-ECV<br>- grade of all veins:<br>0/mild/severe | Patients, who achieved obliteration:<br>- EBL group (n=44)<br>- EIS group (n=35)                            | 1. Severe para-ECV*<br>* corresponding to peri-ECV in Irisawa study |
| Leung  | EBL weekly<br>Undetectable by endoscopy and EUS  | Every 6 months   | 12                        | Reappearance of varices or rebleeding  | - Within 4 week after obliteration<br>7.5 MHz radial scan and 20 MHz UMP-EUS                                       | 60%   | 1. Submucosal esophageal varices<br>2. Para-ECV:<br>- none<br>- small<br>- large       | - No or small para-ECV;<br>- Large para-ECV<br>Recurrence and rebleeding were compared between these groups | 1. Large para-ECV*<br>* corresponding to peri-ECV in Irisawa study  |
| Dhiman | Intravariceal EIS every 2-3 week<br>Undetectable by endoscopy  | -                | -                         | -  | - Before treatment in control group<br>- After EIS in responder and non-responder groups<br>7.5-12 MHz radial scan | -   | 1. Para-ECV<br>2. Paragastric veins<br>3. PV   | - Control group (EUS before EIS);<br>- Responders to EIS (complete eradication);<br>- Non-responders        | 1. Large para-ECV<br>2. PV  |



**Fig. 3** The variceal recurrence rate with regard to the collateral veins detected by EUS. **A:** the rate of variceal recurrence tended to be lower among the patients who did not have or had mild PV; **B:** the rate of variceal recurrence tended to be lower among the patients who did not have or had mild peri-ECV; **C:** no significant difference was found in the rate of variceal recurrence regarding CIV; **D:** no significant difference was found in the rate of variceal recurrence regarding GV.

Analysis of perforating veins (PV) was possible in seven studies (Figure 3A). To pull the data on PV, the patients were grouped into PV (+) and PV (-) groups. In the PV (-) group, we included patients without PV or with mild PV. PV and severe PV were related to a higher risk of variceal recurrence (OR = 3.93; 95 % CI 1.06–14.51); however, there was statistically significant heterogeneity ( $p < 0.00001$ ,  $I^2 = 96\%$ ). Analysis of peri-ECV was possible in five studies (Figure 3B). Patients were grouped into peri-ECV (+) and peri-ECV (-) groups. The peri-ECV (-) group included patients without peri-ECV or with mild peri-ECV. Patients who had severe peri-ECV had a higher risk of variceal recurrence (OR = 2.29; 95 % CI 1.58–3.33;  $I^2 = 55\%$ ). Analysis of cardiac intramural veins (CIV) was possible in three studies (Figure 3C) and for paragastric/cardiac veins (GV) in two studies (Figure 3D). Analysis of these veins did not show statistical significance regarding the variceal recurrence rate (OR = 3.72; 95 % CI 0.14–101.53;  $I^2 = 91\%$  and OR = 1.85; 95 % CI 0.84–4.07;  $I^2 = 0\%$ ).

## **4.2. Results of the clinical study**

According to the recurrence of esophageal varices (RV) within 12 months after EBL, the patients were divided into two groups:

- variceal recurrence group (VRG) (n=19) - all the patients who revealed RV within 12 months period; early recurrence was defined as recurrence within 6 month or less (n=12);
- non-recurrence group (non-VRG) (n=21) - all the patients who did not have RV within 12 months period after EBL.

### ***4.2.1. Demographic and clinical data of the participants***

During the study period, forty patients (28 men (70%) and 12 women (30%)) with an average age of  $54.1 \pm 9$  years, ranging from 35 to 77 years) were enrolled in this prospective study. The cause of portal hypertension was liver cirrhosis in all patients and consisted of alcohol-related liver cirrhosis (47.5%, n=19), hepatitis C cirrhosis (37.5%, n=15), primary biliary cirrhosis (5%, n=2) and cryptogenic liver cirrhosis (10%, n=4). The main indication for EBL was secondary prophylaxis (57.5%, n=23), followed by

primary prophylaxis (42.5%, n=17). The size of the varices before treatment was F2 in 24 patients (60%) and F3 in 16 patients (40%) and 77.5% of them had RCS. Overall we performed 89 EBL procedures and placed 422 rubber bands. The mean number of bands placed during the one EBL session was 5 bands (range 2 to 9 bands) and the mean number of EBL sessions to achieve variceal obliteration was 2.13±0.82 (range 1 to 5 sessions). All patients achieved variceal eradication and were regularly checked for recurrence following EBL throughout the one year period.

As for clinical characteristics, there were no statistically significant differences between the recurrence and non-recurrence groups, except for the hepatitis C liver cirrhosis and patients' age ( $p<0.05$ ) (Table 2).

**Table 2** Clinical characteristics of patients with and without recurrence of esophageal varices after EBL

| Parameter                                    | Total, n=40        | VRG, n=19          | non-VRG, n=21      | P value      |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| <b>Gender (M/F)</b>                          | 28/12 (70/30)      | 13/6 (68.4/31.6)   | 15/6 (71.4/28.6)   | 0.836        |
| <b>Mean years of age ± SD (range)</b>        | 54.10±9.03 (35–77) | 51.05±9.47 (35–67) | 56.86±7.84 (47–77) | <b>0.041</b> |
| <b>Cause of cirrhosis:</b>                   |                    |                    |                    |              |
| - hepatitis C                                | 15 (37.5)          | 11 (57.9)          | 4 (19)             | <b>0.032</b> |
| - alcoholic                                  | 19 (47.5)          | 6 (31.6)           | 13 (61.9)          |              |
| - PBC  | 2 (5)              | 0 (0)              | 2 (9.5)            |              |
| - cryptogenic                                | 4 (10)             | 2 (10.5)           | 2 (9.5)            |              |
| <b>Child-Pugh class:</b>                     |                    |                    |                    |              |
| - A  | 9 (22.5)           | 3 (15.8)           | 6 (28.6)           | 0.093        |
| - B  | 16 (40)            | 11 (57.9)          | 5 (23.8)           |              |
| - C  | 15 (37.5)          | 5 (26.3)           | 10 (47.6)          |              |
| <b>Mean MELD score ± SD (range)</b>          | 12.65±3.48 (7–21)  | 12.16±3.67 (7–21)  | 13.10±3.33 (8–21)  | 0.402        |
| <b>Size of esophageal varices:</b>           |                    |                    |                    |              |
| - F2   | 24 (60)            | 11 (57.9)          | 13 (61.9)          | 0.796        |
| - F3   | 16 (40)            | 8 (42.1)           | 8 (38.1)           |              |
| <b>Indication for EBL:</b>                   |                    |                    |                    |              |
| - SP   | 23 (57.5)          | 12 (63.2)          | 11 (52.4)          | 0.491        |
| - PP   | 17 (42.5)          | 7 (36.8)           | 10 (47.6)          |              |
| <b>Mean No. of EBL sessions ± SD (range)</b> | 2.13±0.82 (1–5)    | 2.05±0.97 (1–5)    | 2.19±0.68 (1–4)    | 0.364        |

| Parameter   | Total, n=40               | VRG, n=19                 | non-VRG, n=21             | P value |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| <b>Mean diameter (mm) of spleen ± SD (range)</b>      | 161.13±24.73<br>(123–230) | 164.79±26.21<br>(123–230) | 157.81±23.45<br>(123–203) | 0.386   |
| <b>PLT, mm<sup>3</sup></b>                            |                           |                           |                           |         |
| - <100 000  | 26 (65)                   | 13 (68.4)                 | 13 (61.9)                 | 0.666   |
| - ≥100 000  | 14 (35)                   | 6 (31.6)                  | 8 (38.1)                  |         |
| <b>PLT, mm<sup>3</sup>/spleen diameter, mm ratio:</b> |                           |                           |                           |         |
| - ≤909  | 35 (87.5)                 | 17 (89.5)                 | 18 (85.7)                 | 1.000   |
| - >909  | 5 (12.5)                  | 2 (10.5)                  | 3 (14.3)                  |         |
| <b>RCS:</b>   |                           |                           |                           |         |
| - Yes   | 31 (77.5)                 | 16 (84.2)                 | 15 (71.4)                 | 0.457   |
| - No  | 9 (22.5)                  | 3 (15.8)                  | 6 (28.6)                  |         |

#### 4.2.2. Recurrence of esophageal varices after EBL

During the follow-up period, 19 patients had recurrence of esophageal varices (47.5%). The mean number of months from the end of EBL until RV was  $7.26 \pm 3.05$  (3-12). Recurrence of esophageal varices was detected in 3 (7.5%) of the 40 patients within 3 months of EBL, in 12 (30%) of the 40 patients within 6 months of EBL, in 15 (37.5%) of the 40 patients within 9 months of EBL and in 19 (47.5%) of the 40 patients within 1 year of EBL. The recurrence-free survival curve was generated by the Kaplan-Meier method and is presented in Figure 4.

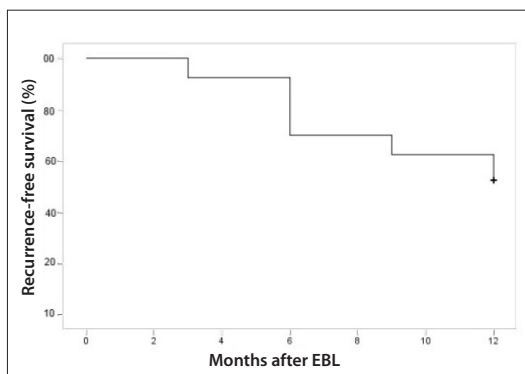


Fig. 4 Variceal recurrence-free survival

#### 4.2.3. Esophageal collateral veins detected by EUS

EUS for all patients was performed before EBL. Peri-ECV according to their size were distributed equally, i.e. mild peri-ECV and severe peri-ECV accounted for 50%. Para-ECV according to their size were distributed as follows: mild para-ECV 87.5% and severe para-ECV only 12.5%. Perforating veins were identified for 13 patients (32.5%). Those with mild peri-ECV in 95% cases have had mild para-ECV and in 5% cases have had severe para-ECV, and those with severe peri-ECV in 80% cases were diagnosed together with mild para-ECV and in 20% cases with severe para-ECV. Those with mild para-ECV in 54.3% cases have had mild peri-ECV and in 45.7% cases have had severe peri-ECV, and those with severe para-ECV, in 80% cases were diagnosed together with severe peri-ECV and in 20% cases with mild peri-ECV (Table 3). Perforating veins were identified in 15.8% cases if mild ECV were diagnosed by EUS and in 100% cases if severe ECV were diagnosed (Table 4).

**Table 3** Distribution of peri-ECV and para-ECV, detected by EUS

| ECV group                        | All patients |      | non-VRG |      | VRG |      |
|----------------------------------|--------------|------|---------|------|-----|------|
|                                  | n            | %    | n       | %    | n   | %    |
| peri-ECV <2 mm ir para-ECV <5 mm | 19           | 47.5 | 17      | 81.0 | 2   | 10.5 |
| peri-ECV <2 mm ir para-ECV ≥5 mm | 1            | 2.5  | 0       | 0    | 1   | 5.3  |
| peri-ECV ≥2 mm ir para-ECV <5 mm | 16           | 40.0 | 4       | 19.0 | 12  | 63.1 |
| peri-ECV ≥2 mm ir para-ECV ≥5 mm | 4            | 10.0 | 0       | 0    | 4   | 21.1 |

**Table 4** Distribution of esophageal collateral veins, detected by EUS

| ECV group | peri-ECV <2 mm ir para-ECV <5 mm |      | peri-ECV <2 mm ir para-ECV ≥5 mm |     | peri-ECV ≥2 mm ir para-ECV <5 mm |      | peri-ECV ≥2 mm ir para-ECV ≥5 mm |     |
|-----------|----------------------------------|------|----------------------------------|-----|----------------------------------|------|----------------------------------|-----|
|           | n                                | %    | n                                | %   | n                                | %    | n                                | %   |
| PV (-)    | 16                               | 84.2 | 1                                | 100 | 10                               | 62.5 | 0                                | 0   |
| PV (+)    | 3                                | 15.8 | 0                                | 0   | 6                                | 37.5 | 4                                | 100 |



#### 4.2.4. Comparison of EUS findings between variceal recurrence and non-recurrence groups

The EUS findings obtained prior to EBL were compared in the recurrence and non-recurrence groups (Table 5). Severe peri-ECV were observed significantly more often ( $p<0.001$ ) in the VRG (16 of 19; 84.2%) than in the non-VRG (4 of 21; 19%), whereas mild peri-ECV were observed significantly more often ( $p<0.001$ ) in the non-VRG (17 of 21; 81%) than in the VRG (3 of 19; 15.8%). Mild para-ECV were observed significantly more often ( $p=0.018$ ) in the non-VRG (21 of 21; 100%) than in the VRG (14 of 19; 73.7%), whereas large para-ECV were observed significantly more often ( $p=0.018$ ) in the VRG (5 of 19; 26.3%). The detection rate of perforating veins was significantly higher in the VRG ( $p=0.017$ ) than the 3/21 (14%) in the non-VRG.

Table 6 shows the significance and risk value of various esophageal collateral veins as detected by EUS when their diameter exceeded the size of  $\geq 2$  mm for peri-ECV and  $\geq 5$  mm for para-ECV. Patients with perforating veins, severe grade peri-ECV and severe grade para-ECV had a significantly higher recurrence rates (76.9% vs 33.3%,  $p=0.017$ ; 80% vs 15%,  $p<0.001$  and 100% vs 40%,  $p=0.018$ , respectively).

**Table 5** EUS findings before EBL in the recurrence and non-recurrence groups

| EUS findings              | Total<br>n=40 (%) | VRG<br>n=19 (%) | non-VRG<br>n=21 (%) | p value          |
|---------------------------|-------------------|-----------------|---------------------|------------------|
| <b>Peri-ECV:</b>          |                   |                 |                     |                  |
| – mild                    | 20 (50)           | 3 (15.8)        | 17 (81)             | <b>&lt;0.001</b> |
| – severe                  | 20 (50)           | 16 (84.2)       | 4 (19)              |                  |
| <b>Para-ECV:</b>          |                   |                 |                     |                  |
| – mild                    | 35 (87.5)         | 14 (73.7)       | 21 (100)            | <b>0.018</b>     |
| – severe                  | 5 (12.5)          | 5 (26.3)        | 0 (0)               |                  |
| <b>Perforating veins:</b> |                   |                 |                     |                  |
| – PV (+)                  | 13 (32.5)         | 10 (52.6)       | 3 (14)              | <b>0.017</b>     |
| – PV (-)                  | 27 (67.5)         | 9 (47.4)        | 18 (86)             |                  |

**Table 6** Recurrence rates after EBL in patients with mild and severe grade ECV by EUS

| EUS findings     | Severity of EUS findings before treatment |                      | p value          | Odd's ratio<br>(95% CI)  |
|------------------|---|----------------------|------------------|--------------------------|
|                  | Mild n/total n (%)                        | Severe n/total n (%) |                  |                          |
| <b>Peri-ECV*</b> | 3/20 (15)                                 | 16/20 (80)           | <b>&lt;0.001</b> | 22.67<br>(4.37-117.47)   |
| <b>Para-ECV*</b> | 14/35 (40)                                | 5/5 (100)            | <b>0.018</b>     | 16.31<br>(0.84-318.14)** |

\* Number of recurred patients/total number of patients in each group are showed; values in parentheses indicate percentage of the recurred patients in each group

\*\* Before calculations, frequency of 0.5 was added to all frequencies in 2x2 tables whenever a cell was empty

The presence of 5 or more lumens of peri-ECV by EUS before treatment were significantly related to the higher variceal recurrence risk ( $p < 0.001$ ) (Table 7). There was no significant difference between VRG and non-VRG patients regarding the number of lumens of para-ECV ( $p = 0.22$ ).

Severe peri-ECV were statistically significantly associated with the higher variceal recurrence risk both within 6 months ( $p = 0.041$ ) and within 12 months ( $p < 0.001$ ). Severe para-ECV was statistically significantly associated with the higher variceal recurrence risk only within 12 months ( $p = 0.018$ ) and had no statistically significant risk related to the early variceal recurrence risk within 6 months ( $p = 0.149$ ) (Table 8).

**Table 7** Value of the number of ECV lumens in the recurrence and non-recurrence groups

| Patients with $\geq 5$ esophageal col-lateral veins | VRG<br>n=19 |      | non-VRG<br>n=21 |      | p value          | Odd's ratio<br>(95% CI) |
|---|-------------|------|-----------------|------|------------------|-------------------------|
|   | Number      | %    | Number          | %    |                  |                         |
| <b>Peri-ECV</b>                                     | 16          | 84.2 | 4               | 19   | <b>&lt;0.001</b> | 22.67<br>(4.37-117.47)  |
| <b>Para-ECV</b>                                     | 9           | 47.4 | 6               | 28.6 | 0.220            | 2.25<br>(0.61-8.31)     |

**Table 8** Outcome at 6 and 12 months in patients with non/mild or severe ECV

| Variceal recurrence    | non/mild<br>peri-ECV<br>n=20 | severe<br>peri-ECV<br>n=20 | p value          | Odd's ratio<br>(95% CI) |
|------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------|-------------------------|
| <b>Recurrence (%):</b> |                              |                            |                  | 4.64                    |
| – within 6 months      | 3 (15)                       | 9 (45)                     | <b>0.041</b>     | (1.02-21.00)            |
| – within 12 months     | 3 (15)                       | 16 (80)                    | <b>&lt;0.001</b> | 22.67<br>(4.37-117.47)  |
| Variceal recurrence    | non/mild<br>para-ECV<br>n=35 | severe<br>para-ECV<br>n=5  | p value          | Odd's ratio<br>(95% CI) |
| <b>Recurrence (%):</b> |                              |                            |                  | 4.33                    |
| – within 6 months      | 9 (25.7)                     | 3 (60)                     | 0.149            | (0.62-30.25)            |
| – within 12 months     | 14 (40)                      | 5 (100)                    | <b>0.018</b>     | 16.31<br>(0.84-318.14)* |

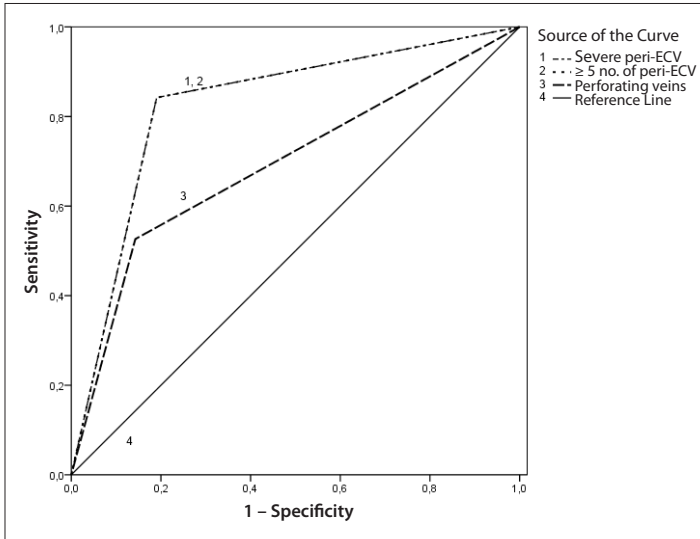
\* Before calculations, frequency of 0.5 was added to all frequencies in 2x2 tables whenever a cell was empty

#### 4.2.5. EUS risk factors for recurrence of esophageal varices after EBL

Risk factors with the p value <0.05 by univariate analysis were demonstrated and showed that severe peri-ECV (p<0.001), multiple number of lumens of peri-ECV (p<0.001) and the presence of perforating veins (p<0.014) were statistically significantly related to the variceal recurrence after EBL (Table 9). According to the univariate analysis, the sensitivity and specificity of severe peri-ECV and multiple peri-ECV investigated by EUS in predicting variceal recurrence within 12 months after EBL was 84.2% and 81%, respectively. The sensitivity and specificity of the perforating veins in predicting variceal recurrence within 12 months after EBL was 52.6% and 85.7%, respectively. Analysis of ROC curves (Figure 5) have showed the high prognostic value of severe peri-ECV and multiple peri-ECV (AUC 0.826). The AUC of perforating veins was only satisfactory (0.692).

**Table 9** Univariate analysis for risk factors for variceal recurrence after EBL

| Variables                             | OR    | 95 % PI     | P      | Sens | Spec  | PPV   | NPV  | A    | AUC   |
|---------------------------------------|-------|-------------|--------|------|-------|-------|------|------|-------|
| Male gender                           | 0.87  | 0.22–3.36   | 0.836  | 31.6 | 71.4  | 50.0  | 53.6 | 52.5 | 0.515 |
| Age                                   | 0.92  | 0.85–1      | 0.051  | 63.2 | 66.7  | 63.2  | 66.7 | 65.0 | 0.672 |
| Child-Pugh class:                     |       |             |        |      |       |       |      |      |       |
| – A                                   | -     | -           | 0.101  | 57.9 | 76.2  | 68.8  | 66.7 | 67.5 | 0.670 |
| – B                                   | 4.4   | 0.77–25.15  | 0.096  |      |       |       |      |      |       |
| – C                                   | 1     | 0.17–5.77   | 1.0    |      |       |       |      |      |       |
| MELD score                            | 0.92  | 0.77–1.11   | 0.394  | 52.6 | 66.7  | 58.8  | 60.9 | 60.0 | 0.591 |
| F3 esophageal varices                 | 1.18  | 0.33–4.2    | 0.796  | 42.1 | 61.9  | 50.0  | 54.2 | 52.5 | 0.520 |
| Spleen size, mm                       | 1.01  | 0.99–1.04   | 0.371  | 47.4 | 66.7  | 56.3  | 58.3 | 57.5 | 0.580 |
| PLT <100 000 mm <sup>3</sup>          | 0.75  | 0.2–2.78    | 0.66   | 68.4 | 38.1  | 50.0  | 57.1 | 52.5 | 0.533 |
| PLT, mm <sup>3</sup> /spleen, mm ≤909 | 0.71  | 0.11–4.76   | 0.721  | -    | 100.0 | -     | 52.5 | 52.5 | 0.519 |
| RCS                                   | 2.13  | 0.45–10.1   | 0.339  | 84.2 | 28.6  | 51.6  | 66.7 | 55.0 | 0.564 |
| Severe peri-ECV                       | 22.67 | 4.37–117.47 | <0.001 | 84.2 | 81.0  | 80.0  | 85.0 | 82.5 | 0.826 |
| ≥5 peri-ECV                           | 22.67 | 4.37–117.47 | <0.001 | 84.2 | 81.0  | 80.0  | 85.0 | 82.5 | 0.826 |
| ≥5 para-ECV                           | 2.25  | 0.61–8.31   | 0.224  | 47.4 | 71.4  | 60.0  | 60.0 | 60.0 | 0.594 |
| Perforating veins                     | 6.67  | 1.46–30.43  | 0.014  | 52.6 | 85.7  | 76.92 | 66.7 | 70.0 | 0.692 |

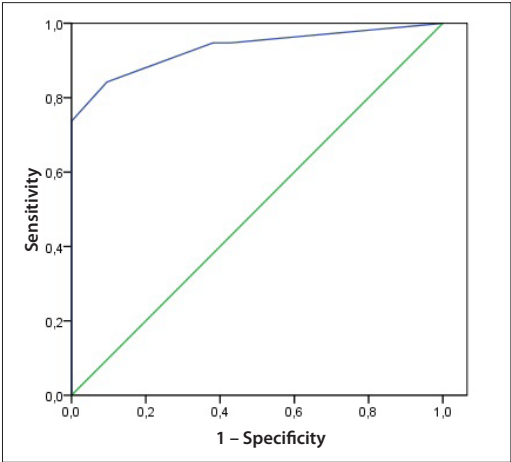


**Fig. 5** ROC curves for statistically significant predictors for recurrence determined by univariate analysis

In order to assess which of these factors (detected by univariate analysis) were independent risk factors for variceal recurrence after EBL we used binary multivariate logistic regression model (Table 10, Figure 6). In this model we included severe peri-ECV, multiple peri-ECV and perforating veins and found that only severe peri-ECV (OR - 24.39; 95 % PI 2.34-253.78) and multiple ECV (OR - 24.39; 95 % PI 2.34-253.78) remained as independent prognostic factors for variceal recurrence. The sensitivity and specificity of multivariate logistic regression model in predicting variceal recurrence was 89.2% and 90.5%, respectively (total prognostic value (AUC) 0.946).

**Table 10** Multivariate analysis for risk factors for variceal recurrence after EBL

| Model             | OR    | 95% PI      | p value      |
|-------------------|-------|-------------|--------------|
| Severe peri-ECV   | 24.39 | 2.34–253.78 | <b>0.008</b> |
| ≥5 peri-ECV       | 24.39 | 2.34–253.78 | <b>0.008</b> |
| Perforating veins | 2     | 0.24–17     | 0.526        |
| Sens, %           | 89.2  |             |              |
| Spec, %           | 90.5  |             |              |
| A, %              | 90.0  |             |              |
| PPV, %            | 89.5  |             |              |
| NPV, %            | 90.5  |             |              |
| AUC               | 0.946 |             |              |



**Fig. 6** ROC curve of logistic regression model (AUC 0.946)

## 5. CONCLUSIONS

1. In the literature the role of endoscopic ultrasound in predicting variceal recurrence after endoscopic band ligation is not widely discussed and existing data are conflicting.
2. The recurrence rate of esophageal varices after endoscopic band ligation is high (47.5%). For one-third of the patient variceal recurrence is an early variceal recurrence.
3. Endoscopic ultrasound can clearly depict esophageal collateral veins and has a value in predicting variceal recurrence after endoscopic band ligation.
4. A positive association between variceal recurrence following endoscopic band ligation and the type, grade and number of esophageal collateral veins investigated by endoscopic ultrasound was demonstrated: severe peri-ECV (OR – 24.39; 95 % PI 2.34-253.78; p=0.008) and multiple peri-ECV (OR – 24.39; 95 % PI 2.34-253.78; p=0.008) are significant and independent risk factors associated with higher variceal recurrence risk.

## 6. PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. Since recurrence of esophageal varices is common, patients after endoscopic band ligation should have their follow-up endoscopies to detect variceal recurrence.
2. For the purpose of predicting recurrence of esophageal varices after endoscopic band ligation, EUS could be performed before endoscopic treatment.
3. When performing EUS, we recommend to evaluate the type, grade and number of esophageal collateral veins.
4. Further research is needed to confirm our findings, especially the role of EUS in improving the survival rate of patients with esophageal varices.

## 7. SCIENTIFIC ACTIVITY

### Publications

1. Laura Masalaite, Jonas Valantinas, Juozas Stanaitis. Recurrence of esophageal varices after endoscopic band ligation: single center experience. *Acta Medica Lituanica* 2012; 19 (2): 59–66.
2. Laura Masalaite, Jonas Valantinas, Juozas Stanaitis. The role of collateral veins detected by endosonography in predicting the recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment: a systematic review. *Hepatology International* 2014; 8 (3): 339–351.
3. Laura Masalaite, Jonas Valantinas, Juozas Stanaitis. Endoscopic ultrasound predicts early recurrence of esophageal varices after endoscopic band ligation: a prospective cohort study. *Lithuanian Surgery* 2014; 13 (3): 161–166.

### Presentations

1. Laura Masalaite. Recurrence of esophageal varices after endoscopic ligation: retrospective study. V Latvian gastroenterology congress with international participation; 12 11 2011, Riga, Latvia. Oral presentation.
2. Laura Masalaite. The role of endoscopic ultrasound in portal hypertension. International scientific-practical conference „Ultrasound“; 24-25 05 2013, Palanga, Lithuania. Oral presentation.
3. Masalaite Laura, Valantinas Jonas, Stanaitis Juozas. Esophageal collateral veins as predictors for variceal recurrence following endoscopic band ligation. World congress of gastroenterology Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai; 21-24 09 2013, Shanghai, China. Printed thesis.
4. Masalaite Laura, Valantinas Jonas, Stanaitis Juozas. Do endosonography findings predict variceal recurrence after endoscopic band ligation? Falk symposium 191 Liver Diseases in 2013: Advances in Pathogenesis and Treatment; 04-05 10 2013, London, Great Britain. Poster presentation.
5. Masalaite Laura, Valantinas Jonas, Stanaitis Juozas. Do endosonography findings predict variceal recurrence after endoscopic band ligation? Preliminary results of a pilot study. United European Gastroenterology (UEG) week; 12-16 10 2013, Berlin, Germany. Poster presentation (Poster of excellence).



## 8. ABOUT THE AUTHOR

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>Name, Surname</b>            | <b>Laura Mašalaitė</b>   |
| <b>Date of birth</b>            | February 9, 1981 in Pasvalys, Lithuania  |
| <b>Nationality</b>              | Lithuanian   |
| <b>Contact information</b>      | Phone No: +37068601829<br>E-mail address: laura.masalaite@santa.lt   |
| <b>Education:</b>               |  |
| 2010–2014                       | Doctoral (Ph. D.) studies, Vilnius University  |
| 2006–2010                       | Residency in gastroenterology, Faculty of Medicine, Vilnius University   |
| 2005–2006                       | Residency in general medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University   |
| 1999–2005                       | Medicine studies, Faculty of Medicine, Vilnius University  |
| 1987–1999                       | Petras Vileisis secondary school with honors, Pasvalys   |
| <b>Professional experience:</b> |  |
| 2007–present                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• specialist in organ transplantation at VUH Santariskiu clinics, Coordination center for organ transplantation</li></ul>              |
| 2008–2014                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• doctor therapist at VUH Santariskiu clinics, Department of Admission</li></ul>   |
| 2010–present                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• doctor gastroenterologist and endoscopist at VUH Santariskiu clinics, Center of Hepatology, Gastroenterology and Dietetics</li></ul> |
| 2014–present                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• lecturer at Vilnius University, Clinic of Gastroenterology, nephrourology and surgery</li></ul>                                      |
| <b>Professional interests</b>   | Hepatology, end stage liver diseases and portal hypertension; diagnostic and interventional endoscopies; liver transplantation   |
| <b>Languages</b>                | Lithuanian, Russian, English, French   |

## SUMMARY IN LITHUANIAN

### Santrumpos

|             |  |
|-------------|--|
| <b>AUC</b>  | plotas po kreive (angl. <i>area under curve</i> )                        |
| <b>CIV</b>  | kardijos srities intramuralinės venos                                    |
| <b>CTP</b>  | Child-Turcotte-Pugh klasifikacija  |
| <b>ECV</b>  | stemplės kolateralinės venos (angl. <i>esophageal collateral veins</i> ) |
| <b>EP</b>   | endoskopinis perrišimas  |
| <b>EUS</b>  | endoskopinis ultragarsinis tyrimas                                       |
| <b>GV</b>   | paragastrinės/parakardinės venos   |
| <b>KC</b>   | kepenų cirozė  |
| <b>MELD</b> | angl. <i>Model of end stage liver disease</i>                            |
| <b>PH</b>   | portinė hipertenzija   |
| <b>PV</b>   | jungiančiosios venos (angl. <i>perforating veins</i> )                   |
| <b>ROC</b>  | ROC kreivė (angl. <i>receiver operating characteristic</i> )             |
| <b>SVV</b>  | stemplės venų varikozė   |
| <b>ŠS</b>   | šansų santykis   |

### Įvadas

Sergančiųjų kepenų ciroze (KC) ligotumas ir mirtingumas yra nulemtas ne tik kepenų funkcijos nepakankamumo, bet labiau portinės hipertenzijos komplikacijų. Stemplės venų varikozė (SVV) ir varikozinis kraujavimas yra pati dažniausia ir svarbiausia portinės hipertenzijos komplikacija. 50 % pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuojama KC, jau turi ir SVV ir maždaug po 10 metų SVV dažnis tarp sergančių KC išauga iki 90 %. SVV yra susijusi su didele varikozinio kraujavimo rizika: trečdaliui pacientų, kuriems yra nustatytos SVV, per pirmus metus pasireiškia varikozinis kraujavimas, o per vienerius metus varikozinio kraujavimo dažnis siekia 10–15 %. Varikozinis kraujavimas lemia didelį pacientų mirtingumą ir didelį kraujavimo pasikartojimo pavojų. Nors pacientų mirtingumas nuo varikozinio kraujavimo sumažėjo nuo 42 % iki 15–20 % SVV gydymas, atsinaujinimas po gydymo ir pakartotinis varikozinis kraujavimas išlieka svarbi problema iki pat šių dienų. Pakartotinio varikozinio kraujavimo rizika netaikant SVV gydymo yra didelė.

Tai reiškia, kad patys svarbiausi SVV gydymo tikslai yra išvengti pirmojo kraujavimo epizodo ir venų varikozės atsinaujinimo po gydymo bei pakartotinio kraujavimo iš jų. SVV atsinaujinimas po endoskopinio perrišimo yra dažnas ir susijęs su varikozės progresavimu ir pakartotino kraujavimo rizika. Neaišku, kodėl vieniems SVV atsinaujinimas po gydymo atsiranda anksčiau, o kitiems vėliau. Atrasti naujų rizikos veiksnių, lemiančių SVV atsinaujinimą po gydymo, būtų kliniškai reikšminga.

SVV nėra vienintelis ir pagrindinis portosisteminio nuosrūvio kelias – dalis vartų venos kraujo į sisteminę kraujotaką patenka ir per gilesniuose sluoksniuose esančias kolateralines venas. Endoskopinio ultragarsinio tyrimo (EUS) metu galima aiškiai pamatyti ir apibūdinti šias stemplės kolateralines venas (ECV, angl. *esophageal collateral veins*) ligoniams, sergantiems KC su portine hipertenzija. Detalus SVV atsinaujinimo po gydymo mechanizmas nėra aiškus, tačiau manome, kad tai galėtų būti susiję su šiomis stemplės kolateralinėmis venomis.

## Darbo tikslas

Nustatyti endoskopinio ultragarsinio tyrimo vertę prognozuojant stemplės venų varikozės atsinaujinimą po endoskopinio perrišimo ligoniams, sergantiems kepenų ciroze su portine hipertenzija.

## Darbo uždaviniai

1. Atlikti sisteminę literatūros analizę: kolateralinių venų, diagnozuojamų endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu reikšmė prognozuojant stemplės venų varikozės atsinaujinimą po endoskopinio gydymo.
2. Nustatyti stemplės venų varikozės atsinaujinimo dažnį per vienerius metus po endoskopinio jų perrišimo.
3. Ištirti stemplės kolateralines venas endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu prieš endoskopinį stemplės venų varikozės perrišimą, siekiant prognozuoti jų atsinaujinimą po gydymo.
4. Nustatyti stemplės venų varikozės atsinaujinimo po endoskopinio perrišimo prognostinius veiksnius, remiantis endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu diagnozuotais pakitimais.

## Darbo naujumas ir mokslinė reikšmė

Literatūroje nėra plačiai aptarta EUS reikšmė prognozuojant SVV atsinaujinimą po endoskopinio perrišimo (EP), o esami duomenys prieštaringi. Todėl ištyrėme EUS vertę prognozuojant stemplės venų varikozės atsinaujinimą po EP.

Panašių tyrimų, siekiančių nustatyti ECV, diagnozuojamų atliekant EUS, ryšį su SVV atsinaujinimu po endoskopinio gydymo, atlikta nedaug. Tik kečiuose jų tirtas kolateralinių venų ir SVV atsinaujinimo ryšys po endoskopinio perrišimo – dažniausiai varikozinių atsinaujinimas buvo vertintas po kitokio endoskopinio gydymo: injekcinės skleroterapijos ar sudėtinio endoskopinio gydymo. Be to, minėti tyrimai buvo nedidelės apimties, dalis jų – retrospektyvieji, taip pat skyrėsi EP metodika. Kai kuriuose jų tirtas tik skrandžio kardijos srities, o ne stemplės kolateralinių venų ryšys su SVV atsinaujinimu po EP. Tirtų pacientų stebėjimo laikas buvo trumpas, o tyrimų duomenys apie ECV ryšį su varikozinių atsinaujinimu po endoskopinio gydymo prieštaringi.

Pagrindinės indikacijos EUS yra stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos pogleivio dariniai, kasos ir tulžies sistemos navikai, tulžies ir kasos latakų akmenligė. EUS nėra naudojamas ligonių, sergančių kepenų ciroze su portine hipertenzija diagnostikai ir gydymui. Atliekant šį tyrimą EUS buvo panaudotas tiriant pacientus, sergančius kepenų ciroze su PH. Šiuo metu nėra tokių sergančių KC ligonių stebėjimo ar gydymo algoritmų, į kuriuos būtų įtrauktas EUS.

SVV atsinaujinimo po EP rizikos veiksnių išsiaiškinimas remiantis EUS duomenimis leistų nustatyti didesnės atsinaujinimo rizikos pacientus ir jiems taikyti papildomą endoskopinį ir (ar) medikamentinį gydymą. Taip būtų galima sumažinti varikozinio kraujavimo iš SVV pasikartojimą, ligonių sergamumą, mirtingumą bei padidinti tikimybę sulaukti kepenų transplantacijos.

Kadangi nėra aiškių rekomendacijų dėl EUS naudojimo klinikinėje praktikoje tiriant ir gydant sergančiuosius kepenų ligomis, įvertinus šio tyrimo rezultatus, ateityje į klinikinę praktiką būtų galima įdiegti naujus ligonių, sergančių kepenų ciroze su portine hipertenzija, stebėjimo po EP algoritmus, atsižvelgiant į SVV atsinaujinimo riziką.

## Ginamieji teiginiai

1. Stemplės venų varikozės atsinaujinimas po endoskopinio perrišimo per vienerius metus yra dažnas ir didelė jo dalis – ankstyvas atsinaujinimas.
2. Stemplės venų varikozės atsinaujinimą po endoskopinio perrišimo galima prognozuoti prieš gydymą ištiriant stemplės kolateralines venas endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu.
3. Endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu diagnozuojamas stemplės kolateralinių venų tipas, dydis ir skaičius turi skirtingą įtaką stemplės venų varikozės atsinaujinimui po endoskopinio perrišimo.

## Tyrimo metodika

Mūsų tyrimą sudarė dvi dalys:

1. Sisteminė literatūros analizė: kolateralinių venų, diagnozuojamų EUS metodu, reikšmė prognozuojant SVV atsinaujinimą po endoskopinio gydymo.
2. Klinikinis tyrimas.

**Literatūros paieška, įtraukimo kriterijai ir analizė.** Į sisteminę apžvalgą įtrauktos iki 2013 metų anglų kalba paskelbtos publikacijos apie tyrimus, kuriuose buvo nagrinėjama EUS metu diagnozuojamų kolateralinių venų reikšmė SVV atsinaujinimui po endoskopinio gydymo. Publikacijų ieškota naudojantis *PubMed* ir *Embase* duomenų bazėmis. Paieškai naudoti raktiniai žodžiai: „*endosonography*“ arba „*endoscopic ultrasound*“ ir „*portal hypertension*“ arba „*esophageal varices*“ arba „*variceal recurrence*“ arba „*endoscopic band ligation*“ arba „*endoscopic injection sclerotherapy*“. Į analizę buvo įtrauktos šios publikacijos: (1) prospektyvieji arba retrospektyvieji tyrimai; (2) publikuoti kaip recenzuojami straipsniai; (3) pacientai: kuriems SVV buvo gydyta endoskopiškai (perrišimas, skleroterapija arba derinant šiuos metodus) pirminei arba antrinei profilaktikai ir kurie po gydymo buvo stebėti dėl SVV atsinaujinimo; (4) diagnostikos metodai: EUS, kurio metu skrandžio / kardiijos srities ir (ar) stemplės kolateralinės venos buvo vertintos kaip galimi SVV atsinaujinimo po gydymo rizikos veiksniai. Iš įtrauktų į

sistemine apžvalgą straipsnių išrinkti duomenys: informacija apie publikaciją (autorius, publikacijos metai, šalis); tyrimo tipas, trukmė; ištirtų pacientų skaičius; demografiniai pacientų duomenys; klinikiniai pacientų duomenys (portinės hipertenzijos priežastis, SVV laipsnis prieš gydymą); endoskopiinio gydymo metodas; pacientų stebėjimo trukmė; kada buvo atliktas EUS; EUS radiniai; SVV atsinaujinimo laikas ir atsinaujinimo rizikos veiksniai. Statistinė analizė buvo pagrįsta atsitiktinio efekto modeliu (angl. *random effect model*).

**Klinikinis tyrimas.** Šis klinikinis tyrimas atliktas 2011–2014 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose. Tyrimui atlikti prospektyviai buvo surinkti 40 ligonių duomenys. Įtraukimo į tyrimą kriterijai: vyresni nei 18 metų amžiaus pacientai, sergantys įvairios etiologijos kepenų ciroze su intrahepatine portine hipertenzija; endoskopiškai diagnozuota F2 arba F3 laipsnio stemplės venų varikozė; remiantis Baveno V portinės hipertenzijos sutarimu nustatytos indikacijos atlikti endoskopinį stemplės venų varikozės gydymą – perrišimą; nėra kontraindikacijų atlikti endoskopinį stemplės venų varikozės gydymą; pasirašytas informuoto asmens sutikimas. **Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:** nepilnamečiai asmenys; paciento atsisakymas dalyvauti tyrime; pažengusi kepenų ląstelių karcinoma – C stadija pagal Barselonos kepenų vėžio klasifikaciją; I tipo hepatorenalinis sindromas; 3–4 laipsnio hepatinė encefalopatija; nėštumas; sunkios gretutinės ligos.

Kepenų cirozė buvo diagnozuota remiantis klinikiniais, laboratoriniais ir instrumentinių tyrimų šios ligos diagnostikos kriterijais. Esant neaiškiai etiologijai ir nesant kontraindikacijų atlikti kepenų biopsiją, KC buvo patvirtinta histologiškai.

Iš visų tiriamųjų buvo surinkta anamnezė, įvertinta jų bendra būklė, atliktas įprastinis ligonio fizinis ištyrimas. Anamnezės duomenys surinkti apklausiant tiriamuosius ir iš medicininės dokumentacijos, pažymint duomenų lentelėje paciento kodą, amžių, lytį, kepenų cirozės etiologiją ir buvusius varikozinius kraujavimus.

Kepenų funkcijos nepakankamumas vertintas naudojant Child-Pugh klasifikaciją. Taip pat buvo suskaičiuoti MELD balai.

Tolesnę tyrimo eigą suskirstėme į tris etapus. I etape tiriamiesiems buvo atlikta gastrokopija, endoskopinio ultragarsinis tyrimas (EUS) ir pirmasis

endoskopinis SVV perrišimas. II etape tiriamiesiems kas 2–3 savaites buvo atliekami kartotiniai perrišimai tol, kol buvo pasiektas SVV išnykimas. III etapas apėmė diagnostines kontrolines gastroskopijas, kurios buvo kartojamos pasiekus SVV išnykimą kas 3 mėnesius vienerius metus.

Pirmiausia visiems tiriamiesiems buvo atlikta diagnostinė gastroskopija, kurios metu buvo įvertinta ir aprašyta stemplės venų varikozė. SVV vertintos ištraukiant endoskopa, išsiurbiant visą orą iš skrandžio ir įpučiant oro į stemplę. SVV buvo klasifikuojamos remiantis Japonų portinės hipertenzijos draugijos klasifikaciją: SVV lokalizacija, laipsnis (dydis), spalva ir raudoni ženklai. Po diagnostinės gastroskopijos ir prieš endoskopinį perrišimą tiriamiesiems buvo atliktas EUS tyrimas, kurio metu įvertintos ir aprašytos veninės kolateralės, esančios už stemplės sienos. EUS tyrimo metu matytos stemplės kolateralinės venos buvo suskirstytos į tris grupes: artimosios (periezofaginės; peri-ECV; angl. *peri-esophageal collateral veins*), kurios išsidėsčiusios šalia *muscularis externa*; tolimosios (paraefozofaginės; para-ECV; angl. *para-esophageal collateral veins*) – venos, einančios lygiagrečiai su stemple, atitolusios nuo *muscularis externa*; jungiančiosios kolateralinės venos (PV; angl. *perforating veins*), kurios jungia peri-ECV arba para-ECV venas su išsiplėtusiomis pogleivio venomis. Pagal dydį peri-ECV ir para-ECV buvo suskirstytos į dideles ir mažas kolateralines venas: didelėmis buvo vadinamos peri-ECV, jei jų skersmuo buvo  $\geq 2$  mm, ir para-ECV, jei jų skersmuo buvo  $\geq 5$ ; mažomis buvo vadinamos peri-ECV, jei jų skersmuo buvo  $< 2$  mm, ir para-ECV, jei jų skersmuo  $< 5$  mm. Vertinant jungiančiąsias venas buvo žymima PV (+), jei jos buvo nustatomos ir PV (-), jei jų nustatyta nebuvo. Pagal dydį jungiančiųjų venų neskirstėme. Kadangi buvo atvejų, kai vienam tiriamajam buvo nustatyti keli ECV tipai ir skirtingi jų dydžiai, siekiant apjungti turimus duomenis ir nustatyti galimus SVV atsinaujinimo rizikos veiksnius, kolateralines venas nusprendėme sugrupuoti. Vertinome atskirų kolateralinių venų įtaką SVV atsinaujinimui. Didelių ECV tipui priskyrėme atvejus, kai EUS metu buvo randama nors viena didelė ECV, nežiūrint į tai, ar kartu turėjo ir mažų ECV, ir mažų ECV grupei priskyrėme tuos atvejus, kai buvo nustatytos mažos ECV. Jeigu tiriamajam atliekant EUS nebuvo nustatyta vienokio ar kitokio ECV tipo, tai jis buvo priskiriamas mažų ECV grupei. Taip pat kolateralinės venos, nepriklausomai nuo jų dydžio buvo suskirstytos į daugybines kolateralines

venas, kai buvo suskaičiuoti penki ir daugiau ECV spindžiai, ir pavienes kolateralines venas, kai ECV spindžių buvo mažiau nei 5.

Atlikus minėtus diagnostinius tyrimus visiems tiriamiesiems buvo atliktas endoskopinis SVV gydymas – perrišimas guminiiais žiedais. EP metu standartine technika buvo perrišti stambieji SVV kamienai, sunaudojant skirtingą žiedų skaičių individualiai kiekvieno paciento atveju. Neselektivūs betaadrenoblokatoriai tyrimo laikotarpiu nebuvo paskirti nepriklausomai nuo to, ar SVV buvo gydytos pirminės ar antrinės profilaktikos tikslu. Po 2–3 savaičių tiriamieji planine tvarka vėl buvo hospitalizuoti į Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikų Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių pakartotiniam SVV endoskopiniam gydymui. Perrišimo sesijos tam pačiam ligoniui buvo kartojamos kas 2–3 savaites, kol SVV išnyko. SVV išnykimu po kartotinio endoskopinio perrišimo vadinome būklę, kai po 2–3 savaičių kartojant gastrokopiją po paskutinės perrišimo sesijos varikozės neidentifikuojamos (F0) arba jos yra per mažos (F1), kad techniškai būtų įmanoma atlikti perrišimą.

Išnykus SVV, ligoniai dėl SVV atsinaujinimo po EP buvo stebėti atliekant diagnostines gastrokopijas ambulatoriškai. Kontrolinės gastrokopijos kiekvienam tiriamajam buvo kartojamos kas 3 mėnesius iki SVV atsinaujinimo. Maksimalus stebėjimo laikotarpis buvo 12 mėnesių. SVV atsinaujinimu po endoskopinio perrišimo vadinome būklę, kai endoskopiškai buvo nustatytas naujas varikozių išsiplėtimas arba likusių varikozių padidėjimas ir (ar) „raudonų ženklų“ atsiradimas, lyginant su ankstesniais vaizdais. Tiriamojo dalyvavimo klinikiniame tyrime pabaiga – tai laikas, kai diagnozuotas SVV atsinaujinimas. Pasibaigus dalyvavimui tyrime visiems pacientams, kuriems EP buvo atliktas antrinei varikozinio kraujavimo profilaktikai, buvo paskirti neselektivūs betaadrenoblokatoriai.

Pagal SVV atsinaujinimą tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: atsinaujinusių – A grupę ir neatsinaujinusių – ne-A grupę. A grupei priskyrėme tiriamuosius, kuriems per vienerius stebėjimo metus SVV atsinaujino. Ne-A grupei priskyrėme pacientus, kuriems per vienerius stebėjimo metus SVV neatsinaujino. Atsinaujinusių grupėje taip pat išskyrėme pogrupį – ankstyvą SVV atsinaujinimą ir priskyrėme tuos tiriamuosius, kuriems SVV atsinaujinimas diagnozuotas per 6 mėnesius ir mažiau po išnykimo.



Lygindami šias grupes ieškojome rizikos veiksnių, kurie galėtų lemti SVV atsinaujinimą, vertindami prieš endoskopinį perrišimą EUS metu aprašytas kolateralines venas.

**Statistinės analizės metodai.** Tolydieji kintamieji pateikti vidurkais ir standartiniais nuokrypiais. Tolydžiųjų kintamųjų normalusis pasiskirstymas patikrintas naudojant Shapiro–Wilko testą. Dviejų nepriklausomų imčių vidurkiai lyginti naudojant Studento kriterijų arba Manno–Whitney U testą. Kategorinių dydžių ryšys vertintas taikant chi kvadrato testą ar tikslųjį Fisherio kriterijų. Daugiau nei dvi kategorijas turinčių rodiklių poriniams palyginimams pritaikytas chi kvadrato testas su Bonferroni pataisa. Taip pat buvo atlikta dvireikšmė vienmatė ir daugiamatė logistinės regresijos analizė. SVV atsinaujinimas pacientų stebėjimo laikotarpiu įvertintas Kaplano–Meierio metodu. Duomenis laikėme statistiškai patikimais, kai  $p < 0,05$ .

## Rezultatai

**Kolateralinių venų reikšmė prognozuojant stemplės venų varikozės atsinaujinimą po endoskopinio gydymo: sisteminė analizė.** Pagal paiešką buvo rasti 244 įrašai. Po publikacijų pavadinimų ir santraukų peržiūros bei po dalies publikacijų pilnos peržiūros iš viso 13 publikacijų buvo įtraukta į šią sisteminę analizę. Pacientų duomenys buvo rinkti 1992–2005 metais, straipsniai paskelbti 1996–2011 metais. Dvylika tyrimų (92,3 %) buvo prospektyvieji ir vienas retrospektyvusis. Bendras įtrauktų pacientų skaičius buvo 804 pacientai ir svyravo nuo 18 iki 306. Vidutinis pacientų stebėjimo dėl SVV atsinaujinimo laikotarpis buvo  $20,6 \pm 11$  mėnesių (nuo 3 iki 36 mėnesių). Daugumai pacientų ( $n=801$ ; 99,6 %) SVV buvo intrahepatinės PH komplikacija ir tik trims SVV išsivystė dėl ekstrahepatinės PH. Visi pacientai buvo gydyti endoskopiškai pirminei arba antrinei varikozinio kraujavimo profilaktikai. SVV buvo gydytos atliekant EP keturiuose tyrimuose, skleroterapiją septyniuose tyrimuose ir taikant sudėtinį endoskopinį gydymą trijuose tyrimuose. EUS tyrimas buvo atliktas skirtingu laiku endoskopinio gydymo atžvilgiu: tik prieš endoskopinį gydymą, tik po endoskopinio gydymo, prieš ir po endoskopinio gydymo. Tyrimuose atliekant EUS buvo vertinti šie skrandžio ir stemplės kolateralinių venų tipai: para-ECV, peri-

ECV, jungiančiosios venos (skrandžio / kardiijos ir stemplės), intramuralinės venos (stemplės ir skrandžio / kardiijos) ir paragastrinės / parakardinės venos. Kadangi į analizę įtraukti tyrimai buvo labai skirtingi pagal SVV gydymo metodą, EUS atlikimo laiką, vertintus rodiklius ir pacientų stebėjimo trukmę, SVV atsinaujinimo rizikos veiksnių analizė buvo galima ne visuose tyrimuose. Kiekvieną klinikinį tyrimą išanalizavome atskirai ir išskyrėme kolateralinių venų tipus kaip galimus SVV atsinaujinimo rizikos veiksnius, neatsižvelgdami į gydymo metodą ir laiką, kada buvo atliktas EUS. Šios kolateralinės venos buvo: jungiančiosios venos (PV) (stemplės ir skrandžio / kardiijos), peri-ECV, kardiijos intramuralinės venos (CIV) ir paragastrinės / parakardinės venos (GV). PV statistinė analizė buvo galima remiantis septyniais tyrimais. Siekdami sujungti tyrimų duomenis apie PV reikšmę, pacientus suskirstėme į dvi grupes: PV (+) ir PV (-). PV (-) grupei priskyrėme pacientus, kuriems EUS metu nebuvo diagnozuota PV arba jos buvo mažos. Nustatyta, kad PV ir didelės PV buvo susijusios su didesne SVV atsinaujinimo rizika po gydymo (OR=3,93; 95 % PI 1,06–14,51), tačiau studijų heterogeniškumas buvo statistiškai reikšmingas ( $p < 0,00001$ ,  $I^2 = 96$  %). Peri-ECV analizė buvo galima penkiuose tyrimuose. Pacientai buvo suskirstyti į peri-ECV (+) ir peri-ECV (-) grupes. Peri-ECV (-) grupei priskyrėme tuos pacientus, kuriems atliekant EUS nebuvo nustatyta šio tipo venų arba buvo diagnozuotos mažos peri-ECV. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotos didelės peri-ECV, turėjo didesnę SVV atsinaujinimo riziką (OR=2,29; 95 % PI 1,58–3,33;  $I^2 = 55$  %). CIV analizė buvo įmanoma tik trijuose tyrimuose, o GV – tik dviejuose. Šių kolateralinių venų analizė neparodė statistiškai reikšmingai padidėjusios SVV atsinaujinimo rizikos (OR=3,72; 95 % PI 0,14–101,53;  $I^2 = 91$  % ir OR=1,85; 95 % PI 0,84–4,07;  $I^2 = 0$  %).

Šios sisteminės analizės tikslas – nustatyti EUS naudą identifikuojant kolateralines venas ir prognozuojant SVV atsinaujinimą po endoskopinio gydymo. Nors ir yra kai kurių įrodymų, kad kolateralinės venos yra susijusios su SVV atsinaujinimu po endoskopinio gydymo, tikroji jų klinikinė reikšmė, remiantis pateiktomis išvadomis, kol kas išlieka neaiški. Į analizę įtraukti tyrimai labai skyrėsi pagal endoskopinį metodą, kuriuo SVV buvo gydytos, pagal laiką, kada EUS buvo atlikta, pagal EUS metu vertintus parametrus, pagal kolateralinių apibrėžimus ir pacientų stebėjimo trukmę. Vie-

nas iš svarbiausių veiksnių, turėjusių įtakos analizuojant tyrimų rezultatus, yra endoskopinis metodas, kuriuo buvo gydytos SVV. EP ir skleroterapijos poveikis varikozėms yra skirtingas, todėl tyrimuose gauti skirtingi kolateralinių venų radimo dažniai ir skirtingos jų prognostinės reikšmės. Tik keturi tyrimai nagrinėjo SVV atsinaujinimą po EP. Taigi, remiantis turimais duomenimis, skrandžio ir stemplės kolateralinių venų tipas ir dydis svarbūs prognozuojant varikozių atsinaujinimą po endoskopinio gydymo. EUS naudingas diagnozuojant šias koletaralines venas, tačiau, kol kas nėra aiškiai apibrėžtų EUS indikacijų KC sergantiems ligoniams.

**Klinikinio tyrimo rezultatai.** Pagal tai, ar po endoskopinio gydymo išsivystė SVV atsinaujinimas ar ne, pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: SVV atsinaujinusių grupę (A grupė, n=19) ir SVV neatsinaujinusių grupę (ne-A grupė, n=21). A grupėje taip pat išskyrėme pogrupį – ankstyvą SVV atsinaujinimą (n=12) ir jam priskyrėme tuos tiriamuosius, kuriems varikozės atsinaujinimas diagnozuotas per 6 mėnesius ir mažiau po išnykimo.

Iš viso tyrime dalyvavo 40 pacientų, sergančių KC. Vidutinis tirtų pacientų amžius buvo  $54,1 \pm 9$  metai (nuo 35 iki 77 metų). A grupėje vidutinis tirtų pacientų amžius buvo  $51,05 \pm 9,47$  metų (nuo 35 iki 67 metų), o ne-A grupėje vidutinis tirtų pacientų amžius buvo  $56,86 \pm 7,84$  metų (nuo 47 iki 77 metų) ( $p=0,041$ ). Taigi, A grupės pacientai buvo jaunesni nei ne-A grupės. Iš tiriamųjų 28 buvo vyrai (70 %) ir 12 moterų (30 %). A grupės vyrai sudarė 68,4 % (n=13), moterys 31,6 % (n=6), o ne-A grupės vyrai sudarė 71,4 % (n=15), o moterys 28,6 % (n=6) ( $p=0,836$ ). Visi tiriamieji sirgo įvairios etiologijos KC: alkoholine KC (47,5 %, n=19), virusine C KC (37,5 %, n=15), PBC (5 %, n=2) ir kriptogenine KC (10 %, n=4). Palyginus A ir ne-A grupes pagal KC etiologiją, skirtumų buvo rasta tik pagal virusinę C KC etiologiją ( $p=0,032$ ), tai reiškia, kad A grupėje buvo daugiau sergančiųjų virusine C KC negu ne-A grupėje. Kepenų funkcijos nepakankamumas pagal CTP klases tarp visų tiriamųjų pasiskirstė taip: A klasė 25,5 % (n=9), B klasė 40 % (n=16) ir C klasė 37,5 % (n=15). A grupėje CTP A klasės pacientai sudarė 15,8 % (n=3), B klasės pacientai sudarė 57,9 % (n=11) ir C klasės pacientai sudarė 26,3 % (n=5), o ne-A grupėje CTP A, B ir C klasių pacientai atitinkamai sudarė 28,6 % (n=6), 23,8 % (n=5) ir 47,6 % (n=10) ( $p=0,093$ ). Vidutinis MELD balų skaičius tarp visų pacientų buvo  $12,65 \pm 3,48$  (nuo 7

iki 21). A grupėje vidutinis MELD balų skaičius buvo  $12,16 \pm 3,67$  (nuo 7 iki 21), o ne-A grupėje –  $13,1 \pm 3,33$  (nuo 8 iki 21) ( $p=0,402$ ). Vidutinis blužnies dydis visų tiriamųjų buvo  $161,13 \pm 24,73$  mm (nuo 123 mm iki 230 mm). A grupėje vidutinis blužnies dydis buvo  $164,79 \pm 26,21$  mm, o ne-A grupėje  $157,81 \pm 23,45$  mm ( $p=0,386$ ). 65 % tiriamųjų ( $n=26$ ) trombocitų skaičius buvo  $<100\ 000$  mm<sup>3</sup> ir 35 % tiriamųjų ( $n=14$ ) jis buvo  $\geq 100\ 000$  mm<sup>3</sup>. Palyginus A ir ne-A grupes pagal trombocitų skaičių statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta: atitinkamai 68,4 % vs 61,9 % ir 31,6 % vs 38,1 % ( $p=0,666$ ). Trombocitų mm<sup>3</sup> ir blužnies dydžio mm santykio vertė  $\leq 909$  buvo nustatyta 87,5 % ( $n=35$ ) visų tiriamųjų; A grupėje 89,5 % ( $n=17$ ) ir ne-A grupėje 85,7% ( $n=18$ ). Šio santykio vertė  $>909$  buvo nustatyta 12,5% ( $n=5$ ) visų tiriamųjų, 10,5 % ( $n=2$ ) A grupės pacientų ir 14,3 % ( $n=3$ ) ne-A grupės pacientų. Taigi A ir ne-A grupės pagal trombocitų mm<sup>3</sup> ir blužnies dydžio mm santykio vertę reikšmingai nesiskyrė ( $p=1,00$ ).

SVV endoskopinis perrišimas 23 pacientams (57,5 %) buvo atliktas antrinei varikozinio kraujavimo profilaktikai ir 17 (42,5 %) – pirminei varikozinio kraujavimo profilaktikai. Visiems pacientams prieš endoskopinį perrišimą buvo diagnozuotos vidutinio arba didelio laipsnio varikozės: F2 60 % ( $n=24$ ) ir F3 40 % ( $n=16$ ). A grupėje ir ne-A grupėje pacientai pagal varikozinių laipsnių pasiskirstė panašiai ir sudarė: F2 varikozė 57,9 % ( $n=11$ ) ir 61,9 % ( $n=13$ ) bei F3 varikozė 42,1% ( $n=8$ ) ir 38,1 % ( $n=8$ ) atitinkamai ( $p=0,796$ ). 77,5 % tiriamųjų buvo nustatyti “raudoni ženklai” varikozinių paviršiuje. Per visą tyrimo laikotarpį mes atlikome 89 EP procedūras ir uždėjome 422 guminius žiedus. Vidutinis guminių žiedų skaičius, sunaudotas vienos procedūros metu, buvo 5 žiedai (nuo 2 iki 9 žiedų) ir vidutinis EP procedūrų skaičius, reikalingas pasiekti SVV išnykimą, buvo  $2,13 \pm 0,82$  (nuo 1 iki 5 procedūrų). Visiems pacientams buvo pasiektas SVV išnykimas ir jie reguliariai buvo stebėti vienerius metus dėl SVV atsinaujinimo.

Per visą stebėjimo laikotarpį 19 pacientų (47,5 %) buvo diagnozuotas SVV atsinaujinimas (A grupė,  $n=19$ ). Vidutinis mėnesių skaičius iki SVV atsinaujinimo po gydymo buvo  $7,26 \pm 3,05$  mėnesiai (nuo 3 iki 12 mėnesių). SVV atsinaujinimas buvo diagnozuotas 3 pacientams iš 40 (7,5 %) per pirmus 3 mėnesius po EP, 12 pacientų iš 40 (30 %) per pirmus 6 mėnesius po EP, 15 iš 40 pacientų (37,5 %) per 9 mėnesius po EP ir 19 iš 40 pacientų

(47,5 %) per vienerius metus po EP. Išgyvenamumas be SVV atsinaujinimo (angl. *event (recurrence)-free survival*) buvo suskaičiuotas nuo SVV gydymo pabaigos iki SVV atsinaujinimo, naudojant Kaplano–Meierio metodą.

Ieškodami galimų endosonoskopinių rizikos veiksnių, susijusių su SVV atsinaujinimu po gydymo, vertinome atskirų kolateralinių venų įtaką. EUS metu nustatyti pakitimai buvo palyginti A ir ne-A grupėse.

Didelės peri-ECV buvo diagnozuotos statistiškai reikšmingai dažniau A grupėje (16 iš 19; 84,2 %) nei ne-A grupėje (4 iš 21; 19 %) ( $p < 0,001$ ), o mažos peri-ECV buvo nustatytos statistiškai reikšmingai dažniau ne-A grupėje (17 iš 21; 81 %) nei A grupėje (3 iš 19; 15,8 %) ( $p < 0,001$ ). Mažos para-ECV buvo diagnozuotos statistiškai reikšmingai dažniau ne-A grupėje (21 iš 21; 100 %), palyginti su A grupe (14 iš 19; 73,7 %) ( $p = 0,018$ ). Didelės para-ECV buvo nustatytos dažniau A grupės pacientams (5 iš 19; 26,3 %). Jungiančiųjų venų radimo dažnis buvo reikšmingai didesnis A grupėje, nei 3 iš 21 paciento (14 %) ne-A grupėje ( $p = 0,017$ ). Pacientams, kuriems buvo nustatytos jungiančiosios venos, didelės peri-ECV ir didelės para-ECV, dažniau atsinaujino SVV (atitinkamai 76,9 % vs 33,3 %,  $p = 0,017$ ; 80 % vs 15 %,  $p < 0,001$  ir 100 % vs 40 %,  $p = 0,018$ ). EUS metu suskaičiuoti 5 ir daugiau peri-ECV spindžiai nepriklausomai nuo jų dydžio buvo statistiškai reikšmingai susiję su didesne SVV atsinaujinimo po EP rizika ( $p < 0,001$ ). Vertinant para-ECV spindžių skaičių nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo skirtumo lyginant A ir ne-A grupes ( $p = 0,22$ ).

Didelės peri-ECV buvo susijusios su didesne atsinaujinimo rizika tiek per pirmus 6 mėnesius po gydymo ( $p = 0,041$ ), tiek per 12 mėnesių ( $p < 0,001$ ), o didelės para-ECV buvo statistiškai reikšmingai susijusios tik su atsinaujinimu per vienerius metus ( $p = 0,018$ ) ir nebuvo susijusios su padidėjusia ankstyvo SVV atsinaujinimo rizika ( $p = 0,149$ ).

Atlikta dvinarė vienmatė logistinės regresijos su SVV atsinaujinimu po gydymu susijusių veiksnių analizė. Nors dažnių lentelėje didelės para-ECV buvo nustatytos reikšmingai dažniau A grupėje, jų įtraukti į logistinės regresijos analizę negalėjome, kadangi dažnių lentelėje ne-A grupėje nebuvo nei vienos didelių para-ECV vertės. Todėl toliau spręsti apie šių kolateralinių venų prognostinę reikšmę negalime. Šios analizės metu nustatytos statistiškai reikšmingos šių veiksnių sąsajos su SVV atsinaujinimu po EP: didelės

peri-ECV ( $p < 0,001$ ), daugybinės peri-ECV ( $p < 0,001$ ) ir jungiančiosios venos ( $p < 0,014$ ). Remiantis vienmate logistinės regresijos analize nustatyta, kad didelių peri-ECV jautrumas ir specifiškumas prognozuojant SVV atsinaujinimą per 12 mėnesių po EP buvo atitinkamai 84,2 % ir 81 %. Taip pat nustatyta, kad daugybinių peri-ECV jautrumas ir specifiškumas prognozuojant SVV atsinaujinimą per 12 mėnesių po EP buvo atitinkamai 84,2 % ir 81 %. Jungiančiųjų venų jautrumas ir specifiškumas prognozuojant SVV atsinaujinimą po EP buvo atitinkamai 52,6 % ir 85,7 %. Analizuojant ROC kreives didžiausia prognostine verte pasižymėjo didelės peri-ECV ir daugybinės peri-ECV (AUC 0,826). Jungiančiųjų venų AUC reikšmė (prognostinė vertė) gauta tik patenkinama – 0,692.

**SVV atsinaujinimo po endoskopinio perrišimo per 12 mėnesių prognostiniai veiksniai.** Norint įvertinti, kurie iš nagrinėjamų rizikos veiksnių buvo nepriklausomi SVV atsinaujinimo po EP rizikos veiksniai, taikyta dvinarė daugiamatė logistinės regresijos analizė, priklausomu kintamuoju pasirenkant SVV atsinaujinimą po gydymo ir įtraukiant kintamuosius, kurie statistiškai patikimai skyrėsi tarp grupių vienmatėje analizėje. Į daugiamatės regresijos modelį įtraukus šiuos vienmatėje analizėje reikšmingus veiksnius (peri-ECV, daugybinės peri-ECV, jungiančiąsias kolateralines venas) paaiškėjo, kad nepriklausomais SVV atsinaujinimo prognostiniais veiksniais liko didelės peri-ECV (ŠS – 24,39; 95 % PI 2,34-253,78) ir daugybinės peri-ECV (ŠS – 24,39; 95 % PI 2,34-253,78). Patikrinus šio logistinės regresijos modelio tinkamumą, nustatytas 89,2 % jautrumas ir 90,5 % specifiškumas. Išanalizavę jautrumo ir specifiškumo sąryšį ROC kreive nustatėme, kad bendra šių trijų parametrų prognostinė vertė (AUC reikšmė) yra 0,946.

Įvertinome, kurie laikotarpiai mažai keičia situaciją remiantis išgyvenamumo (angl. *recurrence-free survival*) kreive. Išanalizavus tik tuos, kuriems SVV atsinaujino ( $n=19$ ), paaiškėjo, kad po 3 mėnesių SVV atsinaujino 15,8 % pacientų, po 6 mėnesių – 63,2 %, po 9 mėnesių – 79 % ir po 12 mėnesių – 100 %. Taigi didžiausias pokytis nustatytas per 6 mėnesius, t. y. daugiau nei pusė SVV atsinaujinimo išsivystė per pirmus 6 mėnesius.

## **Išvados**

1. Literatūroje nėra plačiai aptarta kolateralinių venų, diagnozuojamų endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu reikšmė stemplės venų varikozės atsinaujinimui po endoskopinio jų gydymo, o esami duomenys yra nevienareikšmiai.
2. Stemplės venų varikozės atsinaujinimas per vienerius metus po endoskopinio perrišimo yra dažnas (47,5 %). Trečdaliui pacientų diagnozuojamas ankstyvas atsinaujinimas.
3. Endoskopinio ultragarsinio tyrimo metu galima iširti stemplės kolateralines venas ir remiantis pakitimais prognozuoti stemplės venų varikozės atsinaujinimą po endoskopinio perrišimo.
4. Endoskopinio ultragarsinio tyrimo metu diagnozuojamų stemplės kolateralinių venų tipas, dydis ir skaičius yra skirtingai susiję su stemplės venų varikozės atsinaujinimo po endoskopinio perrišimo rizika: didelės artimosios stemplės kolateralinės venos (ŠS – 24,39; 95 % PI 2,34 – 253,78;  $p=0,008$ ) ir daugybinės artimosios stemplės kolateralinės venos (ŠS – 24,39; 95 % PI 2,34 – 253,78,  $p=0,008$ ) yra reikšmingi SVV atsinaujinimo rizikos veiksniai.

## **Praktinės rekomendacijos**

1. Stemplės venų varikozė po endoskopinio perrišimo atsinaujina dažnai, todėl pacientus būtina stebėti ir ankstyvuojau laikotarpiu kontrolines gastrokopijas atlikti po 6 ir po 12 mėnesių.
2. Siekiant prognozuoti stemplės venų varikozės atsinaujinimą po gydymo, šiems pacientams prieš gydymą būtų galima atlikti endoskopinį ultragarsinį tyrimą.
3. Atliekant endoskopinį ultragarsinį tyrimą prieš stemplės venų varikozės endoskopinį gydymą, tyrimo protokole rekomenduojame pažymėti kolateralinių venų tipą, dydį ir jų skaičių.
4. Įvertinti endoskopinio ultragarsinio tyrimo reikšmę gerinant pacientų, sergančių kepenų ciroze ir kuriems diagnozuota stemplės venų varikozė išgyvenamumą.

