



SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 11 agosto 2022

Associazione Chirurgia Epato-bilio-Pancreatica (AICEP)

Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF)

Società Italiana di Anatomia patologica e di Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP)

Società Italiana di Chirurgia (SIC)

Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica (SIRM)

Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO)

Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB)

Lesioni benigne epatiche 2022: linea guida multisocietaria per la pratica clinica



**Società Italiana
di Chirurgia**

Ente Morale - Fondata nel 1882



S·I·T·O·
SOCIETÀ ITALIANA
TRAPIANTI D'ORGANO



SIAPEC - IAP

Lesioni benigne epatiche 2022: linea guida per la pratica clinica dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), della Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM), della Società Italiana di Chirurgia (SIC), della Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB), dell'Associazione Italiana di Chirurgia Epatobilio-Pancreatica (AICEP), della Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO), della Società Italiana di Anatomia patologica e di Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP)

Coordinatore Maurizio Pompili, Membri AISF Giuseppe Cabibbo, Ilario de Sio, Mauro Grova, Massimo Iavarone, Francesco Santopaolo; Membri SIRM: Fabrizio Calliada, Rita Golfieri, Irene Pettinari; Membri SIC: Salvatore Gruttadauria, Duilio Pagano; Membro SIUMB: Maurizio Soresi; Membro AICEP: Francesco Ardito; Membro SITO: Umberto Cillo; Membro SIAPEC-IAP: Maria Guido; Consulenti nominati dal Comitato intersocietario: Enrico Brunetti, Tommaso Manciuilli; Metodologo: Agostino Colli.

Qualifiche ed affiliazioni

Maurizio Pompili: Professore Associato, Dip.to di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Roma.

Giuseppe Cabibbo: Ricercatore Universitario, Sezione di Gastroenterologia e Epatologia, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (PROMISE) Università di Palermo.

Ilario de Sio: Dirigente di I livello, Epatogastroenterologia, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Napoli.

Mauro Grova: Specialista in Malattie dell'Apparato Digerente, Sezione di Gastroenterologia e Epatologia, Dipartimento di Promozione della Salute Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (PROMISE), Università di Palermo.

Massimo Iavarone: Dirigente di I livello, Divisione di Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano. Professore a contratto, Scuola di specializzazione in Gastroenterologia, Università degli Studi di Milano.

Francesco Santopaolo: Dirigente di I livello, Dip.to di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Roma.

Fabrizio Calliada: Professore Associato, Dipartimento di Radiologia, Fondazione Policlinico San Matteo IRCCS, Università di Pavia.

Rita Golfieri: Professoressa Associata, Dipartimento di Radiologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Irene Pettinari: Dirigente di I livello, Dipartimento di Radiologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Salvatore Gruttadauria: Direttore Dipartimento per la cura e lo studio delle Patologie Addominali e dei Trapianti Addominali, IRCCS-ISMETT-UPMC, Palermo; Professore Ordinario di Chirurgia, Dipartimento di Chirurgia e Specialità Medico-Chirurgiche, Università di Catania

Duilio Pagano: Dirigente di I livello, Dipartimento per la cura e lo studio delle Patologie Addominali e dei Trapianti Addominali, IRCCS-ISMETT-UPMC, Palermo

Maurizio Soresi: Professore Associato, Medicina Interna, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", PROMISE, Università di Palermo.

Francesco Ardito: Professore Associato, Dip.to di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Roma.

Umberto Cillo: Professore Ordinario, Chirurgia Epatobiliare e Trapianto di Fegato, Ospedale Universitario di Padova.

Maria Guido: Professoressa Ordinaria, Dipartimento di Anatomia Patologica, Azienda ULSS2 Marca Trevigiana, Treviso; Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova.

Enrico Brunetti: Professore Associato, Dipartimento di Scienze Cliniche, Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia. Unità di Malattie Infettive e Immunologia, IRCCS Fondazione Ospedale San Matteo, Pavia.

Tommaso Manciuoli: Dottore di Ricerca in Medicina Sperimentale – Università di Pavia. Medico in Formazione Specialistica in Malattie Infettive e Tropicali - Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica - Università degli Studi di Firenze

Agostino Colli: Research Scientist, Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

INDICE

Abstract	pagina 8
Introduzione	pagina 8
Rilievo epidemiologico e clinico delle lesioni epatiche benigne	pagina 9
Metodi per lo sviluppo della linea guida	pagina 9
Abbreviazioni	pagina 10
Riscontro ecografico di lesioni focali epatiche in pazienti esenti da epatopatie croniche o malattie neoplastiche	pagina 11
Domande PICO 1-4	pagina 11
Figura 1	pagina 17
Angioma epatico	
Epidemiologia	pagina 18
Sintomatologia e storia naturale	pagina 18
Domande PICO 5-9	pagina 19
Iperplasia nodulare focale	
Epidemiologia e patogenesi	pagina 24
Storia naturale e aspetti anatomo-patologici	pagina 24
Domande PICO 9-12	pagina 25
Adenoma epatico	

Generalità	pagina 30
Epidemiologia e patogenesi	pagina 30
Adenomatosi epatica	pagina 31
Domande PICO 13-22	pagina 32
Cisti semplici	
Generalità	pagina 44
Epidemiologia	pagina 44
Domande PICO 23-28	pagina 44
Cisti parassitarie	
Generalità ed epidemiologia	pagina 50
Storia naturale e manifestazioni cliniche	pagina 50
Diagnosi	pagina 51
Terapia medica	pagina 52
Tecniche terapeutiche percutanee e chirurgiche	pagina 53
Domande PICO 29-34	pagina 54
Malattia policistica del fegato	
Generalità ed epidemiologia	pagina 60
Storia naturale	pagina 60
Sintomatologia e complicazioni	pagina 61
Diagnosi e stadiazione	pagina 63
Domande PICO 35-40	pagina 63
Bibliografia	pagina 70

Appendice 1 Tabella1 riassuntiva dei quesiti PICO, relative raccomandazioni e livello di accordo	pagina 99
Appendice 2: Strategia della ricerca e Tabelle delle evidenze GRADE	pagina 116
Appendice 3:	pagina 245
Conflitto di interessi e Disclosures	pagina 245
Finanziamenti esterni	pagina 246
Appendice 4:	pagina 247
Dichiarazioni	pagina 247
Strategie di implementazione, monitoraggio, aggiornamento e revisione	pagina 247
Fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione	pagina 247

Abstract

Le lesioni focali epatiche benigne sono sempre più frequentemente diagnosticate nella pratica clinica quotidiana in relazione al crescente utilizzo delle tecniche di immagine per lo studio dell'addome in pazienti che presentano sintomi aspecifici e che non hanno un rischio aumentato di malignità epatica poiché non affetti da epatopatie croniche o da malattie neoplastiche extraepatiche in atto o pregresse. Rappresentano quindi nella maggior parte dei casi reperti incidentali o incidentalomi [1] ed includono le cisti epatiche semplici e parassitarie e i tumori epatici benigni solidi. Questi ultimi sono un gruppo eterogeneo di lesioni, tra cui le più comuni sono rappresentate da angioma, iperplasia nodulare focale e adenoma che differiscono ampiamente in termini di prevalenza, rilevanza clinica, sintomatologia e storia naturale. A seguito dell'esigenza di disporre di linee guida aggiornate sulla gestione delle lesioni focali epatiche benigne, le Società Scientifiche principalmente coinvolte nella loro gestione hanno promosso la stesura di un nuovo documento dedicato. Tale documento è stato redatto secondo le regole dettate dal Centro Nazionale per l'Eccellenza delle Cure (CNEC), istituzione recentemente costituita dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per delineare le metodologie necessarie a produrre linee guida cliniche, diagnostiche e terapeutiche basate sull'evidenza in Italia [2].

Introduzione

Il presente *report* è una sintesi delle Linee Guida di Pratica Clinica sulla gestione delle lesioni epatiche benigne promossa da una collaborazione congiunta tra le seguenti Società Scientifiche: Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM), Società Italiana di Chirurgia (SIC), Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB), Associazione Italiana di Chirurgia Epatobilio-Pancreatica (AICEP), Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO), Società Italiana di Anatomia patologica e di Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP).

In questa sintesi introduttiva delineiamo l'importanza epidemiologica e clinica delle lesioni epatiche benigne e la metodologia seguita per lo sviluppo della linea guida. Successivamente sono riportati i quesiti e le raccomandazioni formulate seguendo il

formato PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome) e suddivise in capitoli (nell'ordine quesiti generali, angioma, iperplasia nodulare focale, adenoma, cisti semplice, cisti parassitaria, malattia policistica del fegato)

Rilievo epidemiologico e clinico delle lesioni epatiche benigne

Considerando lesioni cistiche e solide, la prevalenza delle lesioni epatiche benigne nella popolazione generale è pari a circa 15% [3-5]. La gestione di queste lesioni costituisce un problema clinico rilevante relativamente all'utilizzo razionale delle tecniche di immagine ai fini della caratterizzazione e alla definizione della necessità o meno di trattamento e di follow up clinico/strumentale [6].

In base a queste considerazioni cliniche ed epidemiologiche, il problema della diagnosi e del trattamento delle lesioni epatiche benigne è stato considerato una priorità e valutato come tale nelle tabelle della Evidence to Decision GRADE pro GDT [7].

Metodi per lo sviluppo della linea guida

Le Società scientifiche AISF, SIRM, SIC, SIUMB, AICEP, SITO, SIAPEC-IAP hanno selezionato un comitato "multi-societario" e "multi-disciplinare" di 18 esperti che ha definito gli obiettivi, le domande chiave e ha recuperato le evidenze rilevanti effettuando una revisione sistematica della letteratura. Infine, i membri del comitato hanno identificato le domande chiave delle linee guida e le hanno sviluppate seguendo il formato PICO [8]. Le domande più rilevanti sono state selezionate con discussione e votazione dell'intero comitato (riunione plenaria tenutasi a Bologna 3 settembre 2019).

Per ciascuna delle domande PICO, è stata effettuata la revisione sistematica della letteratura sul database MEDLINE dal 1970 al 31 Dicembre 2021 eseguendo sia una ricerca a testo libero sia una stringa di ricerca appositamente formulata (vedi Appendice 1); a completamento è stata eseguita una ricerca manuale nelle *references* delle precedenti linee guida o revisioni sia sistematiche che narrative. Per la valutazione di efficacia o la comparazione degli interventi sono stati inclusi nella valutazione delle evidenze i trial clinici randomizzati, gli studi osservazionali con comparazione, o anche in assenza di questi, case series senza comparazione. Per la valutazione della accuratezza diagnostica sono stati inclusi sia gli studi cross sectional (o "one gate") che caso controllo (o "two gates"). Per valutazioni prognostiche sia studi di coorte che caso controllo. I case report sono stati valutati in assenza di altre evidenze disponibili e per il riconoscimento di possibili eventi avversi rari.

I profili delle evidenze sono stati sviluppati applicando i framework GRADE-Evidence to Decision (EtD) [7] secondo le indicazioni del manuale CNEC [2, 8]. In particolare, tutti gli aspetti riguardanti le domande, la valutazione delle evidenze e gli elaborati delle conclusioni sono stati discussi tra i membri del panel e votati per ottenere una decisione finale. Lo strumento online GRADE pro GDT è stato utilizzato per sviluppare le domande e prendere le decisioni (9). La qualità delle prove è stata valutata applicando la checklist "Valutazione della qualità degli studi sull'accuratezza diagnostica versione 2" ("Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies version 2" QUADAS-2) per le domande sull'accuratezza diagnostica [10], lo "strumento rivisto per il rischio di bias negli studi randomizzati" ("revised tool for Risk of Bias in randomized trials" - RoB 2) [11] e lo strumento "Rischio di bias negli studi non randomizzati - di intervento" ("Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions" tool - ROBINS-I) [12] per studi clinici randomizzati e studi non randomizzati, ove applicabile.

Il documento è stato valutato dai revisori esterni al panel Mario Masarone (Professore Aggregato di Medicina Interna - Divisione di Clinica Medica ed Epatologia - AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona - Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontostomatologia "Scuola Medica Salernitana" - Università degli studi di Salerno, Baronissi [SA]) e Salvatore Petta (Professore Associato, Sezione di Gastroenterologia e Epatologia, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" [PROMISE] - Università di Palermo). Tale revisione si è concentrata sulla valutazione della completezza della ricerca bibliografica, e la consistenza della graduazione delle evidenze e delle raccomandazioni. I commenti e le obiezioni sono state discusse e recepite dal panel.

Abbreviazioni: TC: tomografia computerizzata; CEUS: ecografia con mezzo di contrasto; RM: risonanza magnetica; mdc: mezzo di contrasto; FNH: iperplasia nodulare focale; HCA (adenoma epatico); HCC: carcinoma epatocellulare; RFA: ablazione a radiofrequenza; MWA: ablazione a microonde; TAE: embolizzazione trans-arteriosa; ELTR: European Liver Transplantation Registry; UNOS: United Network for Organ Sharing; OCP: contraccettivi orali; GS: glutammina sintetasi; HNF1alpha: hepatocyte nuclear factor 1 alpha; SH: sonic hedgehog; MODY: maturity-onset diabetes of the young; EC: echinococcosi cistica; WHO-IWGE: World Health Organization- Informal Working Group on Echinococcosis; CE: cisti da echinococco; MBZ: mebendazolo; ABZ: albendazolo; PAIR: puntura, aspirazione, iniezione e riaspirazione; PLD: malattia policistica del fegato; ADPKD: rene policistico autosomico dominante; ADPLD: malattia policistica del fegato autosomica dominante; TLV: volume totale epatico

RISCONTRO ECOGRAFICO DI LESIONI FOCALI EPATICHE IN PAZIENTI ESENTI DA EPATOPATIE CRONICHE O MALATTIE NEOPLASTICHE

PICO 1 - In pazienti adulti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e per patologia oncologica e con primo riscontro ecografico di lesione focale epatica anecogena dovrebbero essere utilizzate l'ecografia con mdc, la risonanza magnetica con mdc, o la tomografia computerizzata con mdc per ottenere una diagnosi accurata?

Il riconoscimento di cisti epatiche è generalmente incidentale nel corso di esami di imaging quali ecografia o tomografia computerizzata (TC). L'accuratezza di tali metodiche nel riconoscimento di cisti epatiche non è stata direttamente misurata ma viene stimata superiore al 90% [13,14]. Infatti, l'incidenza di cisti semplici in una casistica autoptica con valutazione completa del fegato in sezioni dello spessore > 2 cm è del 14% (13/95) [15], simile a quella riportata da indagini con ecografia o TC nella popolazione generale [16,17].

L'ecografia è spesso la prima tecnica diagnostica a identificare la presenza nel fegato di lesioni cistiche e viene considerata adeguata a differenziare le cisti semplici da quelle complesse [18-20]. Le cisti semplici presentano caratteristiche ecografiche considerate tipiche: aspetto anecogeno, forma ovale o sferica, assenza di setti intralesionali, pareti sottili e rinforzo acustico posteriore [16]. Di fatto non vi sono studi che supportano tale valutazione divenuta pratica corrente [19,20]. In letteratura viene riportato un unico caso di adenoma cistico biliare oncocitico scambiato per voluminosa cisti semplice all'ecografia [21]. Pertanto, si suggerisce di non utilizzare metodiche contrastografiche quali ecografia con mezzo di contrasto (CEUS), TC o risonanza magnetica (RM) pur in assenza di una chiara evidenza dell'accuratezza dell'ecografia nella diagnosi di cisti semplice. Per le lesioni cistiche atipiche, caratterizzate ecograficamente da setti multipli e/o spessi, calcificazioni, fenestrature, cisti figlie, irregolarità della parete, proiezioni papillari solide ed eterogeneità ecostrutturale si suggerisce un'ulteriore valutazione mediante tecniche di immagine con mezzo di contrasto (mdc), privilegiando la RM per il minor rischio biologico

rispetto alla TC e per la possibile maggiore efficacia diagnostica nella valutazione delle caratteristiche ecografiche atipiche [13, 14, 18-20].

Raccomandazione

a. In pazienti adulti asintomatici, con diagnosi negativa per epatopatia cronica e per patologia oncologica e con primo riscontro ecografico di lesione focale epatica anecogena con le caratteristiche della cisti semplice, si suggerisce di non utilizzare ulteriori indagini quali ecografia con mdc, risonanza magnetica con mdc o tomografia computerizzata con mdc. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata).

b. Se il paziente è sintomatico o esistono caratteristiche ecografiche suggestive per cisti complessa (presenza di setti multipli e/o spessi, calcificazioni, fenestrature, cisti figlie, irregolarità della parete, proiezioni papillari solide, eterogeneità ecostrutturale), si suggerisce di eseguire una tecnica di immagine contrastografica privilegiando la risonanza magnetica. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 2 - In pazienti adulti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e per patologia oncologica e con primo riscontro ecografico di lesione focale epatica iperecogena dovrebbe essere utilizzate la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata o l'ecografia con mdc per ottenere una diagnosi accurata?

All'indagine ecografica l'angioma si presenta tipicamente come lesione focale omogeneamente iperecogena a margini netti, con rinforzo acustico posteriore e di dimensioni generalmente inferiori a 3 cm [22-23]. Le caratteristiche atipiche sono più comuni nelle lesioni di più grandi dimensioni ed includono ecogenicità eterogenea con aree ipoecogene (dovute a necrosi, emorragia, trombosi parziale) e/o con calcificazioni [24-25]. In pazienti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e patologia oncologica, in caso di riscontro ecografico di lesione iperecogena di diametro inferiore a 3 cm con caratteristiche tipiche per angioma (iperecogenicità omogenea, margini regolari, rinforzo acustico posteriore e assenza di segno dell'alone) si ritiene che l'ecografia sia sufficiente per stabilire la diagnosi, pur in assenza di studi adeguati e basandosi esclusivamente sulla

pratica comune [18,20,26-28]. Solo lo 0,47% delle lesioni con le caratteristiche tipiche di angioma in pazienti non ad alto rischio è risultato di natura maligna, pertanto non è indicato follow-up [29].

Un certo numero di angiomi ha caratteristiche ultrasonografiche non tipiche. Nonostante il fatto che la presenza di queste caratteristiche non precluda la diagnosi di angioma, il loro riscontro potrebbe portare ad errori nella diagnosi differenziale. La presenza all'ecografia di un bordo iperecogeno che delimita un nodulo iso-ipoecogeno, la presenza di calcificazioni, o di aree ipoecogene intra-nodulari sono le principali condizioni che identificano l'angioma atipico [30-31].

Nel caso di caratteristiche ecografiche atipiche, si suggerisce l'utilizzo di una tecnica di immagine come la RM, la TC o la CEUS per la caratterizzazione della lesione. Uno studio comparativo [32] condotto retrospettivamente su pazienti con diagnosi istologica di angioma avrebbe dimostrato una accuratezza simile per CEUS e RM con mdc. I valori molto elevati di sensibilità (rispettivamente 88% e 93%) e di specificità (99% per entrambe le metodiche) appaiono sovrastimati per evidenti bias di selezione dei pazienti: infatti solo i pazienti con disponibilità di esame istologico e dei risultati di entrambi i test indice sono stati retrospettivamente inclusi. Non vi sono in letteratura dati di accuratezza sufficienti a supportare una tecnica di immagine rispetto ad un'altra, essendo la qualità degli studi generalmente bassa o molto bassa, soprattutto nel setting di pazienti non epatopatici e non oncologici. [33-37] Tipicamente, dopo la somministrazione del mdc l'angioma mostra un enhancement globulare periferico seguito da un riempimento lento, progressivo e centripeto, fino a raggiungere un riempimento completo nelle fasi tardive [30]; circa il 16% degli angiomi (più spesso quelli di piccole dimensioni), dimostra un'immediata ed intensa presa di contrasto da parte della lesione (c.d. *flash-filling hemangioma*) [30]. Alcuni angiomi mostrano invece un pattern di enhancement atipico, ad esempio a partenza da un punto centrale od eccentrico e con direzione centrifuga (inside-out enhancement), o un enhancement periferico precoce assente con riempimento molto lento o addirittura assente, come nel caso degli angiomi sclerotici. Le lesioni con enhancement atipico simulano spesso lesioni di natura neoplastica, per cui è di solito necessaria l'istologia per confermare la diagnosi [30, 38].

Raccomandazione

a. In pazienti adulti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e per malattia oncologica, in caso di primo riscontro ecografico di lesione focale iperecogena di dimensioni inferiori a 3 cm con caratteristiche ecografiche tipiche per angioma, si suggerisce di non utilizzare ulteriori indagini quali l'ecografia con mezzo di contrasto, la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

b. Se sono presenti caratteristiche ecografiche atipiche o la lesione è > 3 cm si suggerisce di eseguire risonanza magnetica o tomografia computerizzata o ecografia con mezzo di contrasto ai fini di una corretta caratterizzazione. Qualità dell'evidenza molto bassa (D), forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 3 - In pazienti adulti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e per patologia oncologica e con primo riscontro ecografico di lesione focale epatica ipo-isocogena dovrebbero essere utilizzate la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata o l'ecografia con mdc per ottenere una diagnosi accurata?

Il primo riscontro ecografico di lesioni focali isoecogene ed ipoecogene comporta problemi diagnostici in quanto la caratterizzazione di queste lesioni all'indagine ecografica basale è inadeguata e necessita di una correlazione tra dati clinico-laboratoristici e caratteristiche ecografiche della lesione [18]. Tutte le lesioni benigne possono presentare aspetto ipo-isoecogeno e questo avviene più frequentemente per l'iperplasia nodulare focale (FNH) e l'adenoma epatocellulare (HCA), meno frequentemente per l'angioma che talora presenta anche cistiche iperecogene periferiche. In particolare, l'aspetto ecografico della FNH è molto variabile ma più comunemente la lesione appare isoecogena ed omogenea, più raramente lievemente ipoecogena o iperecogena [39]. Può essere presente una cicatrice centrale (nel 45% dei casi), anche se questa caratteristica non è patognomonica e può essere presente anche in lesioni maligne. Anche l'aspetto ecografico dell'HCA è molto variabile: nel caso di lesioni inferiori ai 3-5 cm appare di solito isoecogeno, ma l'aspetto può variare per emorragie, necrosi, fibrosi o calcificazioni [40]. Le lesioni neoplastiche primitive, come il carcinoma epatocellulare (HCC) e il colangiocarcinoma intraepatico, o secondarie, scoperte incidentalmente in pazienti non epatopatici e non oncologici, possono più comunemente apparire ipoecogene o isoecogene [18]. Considerata la grande variabilità di lesioni che si possono presentare come ipoecogene o isoecogene, e la scarsa accuratezza dell'ecografia basale nel formulare la diagnosi differenziale, si suggerisce l'utilizzo di tecniche di immagine con mdc per una corretta caratterizzazione di questo tipo di lesioni [20]. La RM con mdc ha mostrato di essere utile soprattutto nel distinguere FNH e HCA [41], anche se la sua accuratezza diagnostica potrebbe essere sovrastimata [42]. Questa tecnica sembrerebbe in grado di distinguere tra lesioni

benigne e maligne con una accuratezza del 90 %, in alcuni studi ad alto rischio di bias (per selezione dei pazienti e verifica) [43-45]. La CEUS migliora molto sensibilità e specificità dell'ecografia basale [46] e permette di distinguere le lesioni benigne da quelle maligne con sensibilità dell'85-100% e specificità del 63-100% [46-50], anche se l'evidenza derivata da questi studi è indiretta in quanto sono inclusi anche pazienti con lesioni iperecogene o con malattia cronica di fegato o oncologici. In uno studio che considera come di natura "maligna", insieme a neoplasie primitive o metastatiche, anche l'HCA, la CEUS sarebbe in grado di identificare correttamente le lesioni ipoecogene benigne nell'81% dei casi e quelle ipoecogene maligne nell'88% dei casi [51]. La combinazione di CEUS e RM è in grado di caratterizzare correttamente il 98% delle lesioni focali epatiche [52]. La TC con mdc ha un'accuratezza diagnostica dell'80-88% [52-53] e, rispetto alla RM, è associata a più frequente indicazione ad eseguire un ulteriore esame contrastografico per la caratterizzazione della lesione [44].

Raccomandazione

In pazienti adulti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e per malattia oncologica, in caso di primo riscontro ecografico di lesione focale ipo-isocogena per una diagnosi accurata si suggerisce l'utilizzo della risonanza magnetica o della tomografia computerizzata o dell'ecografia con mdc. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 4 - Pazienti adulti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e per patologia oncologica e con lesione focale epatica solida non definitivamente caratterizzata con tecniche di immagine contrastografiche dovrebbero essere sottoposti a biopsia percutanea della lesione per ottenere una diagnosi accurata?

La mancanza di dati attendibili non consente di definire un percorso diagnostico per decidere quando e se eseguire la biopsia di una lesione focale epatica non definitivamente caratterizzata con tecniche di immagine in pazienti con anamnesi negativa per epatopatia cronica o per malattia oncologica. Gli studi disponibili non riportano la frequenza di risultati non diagnostici delle tecniche di immagine. Nel caso di risultati non definitivi, si suggerisce che la decisione di effettuare una biopsia sia

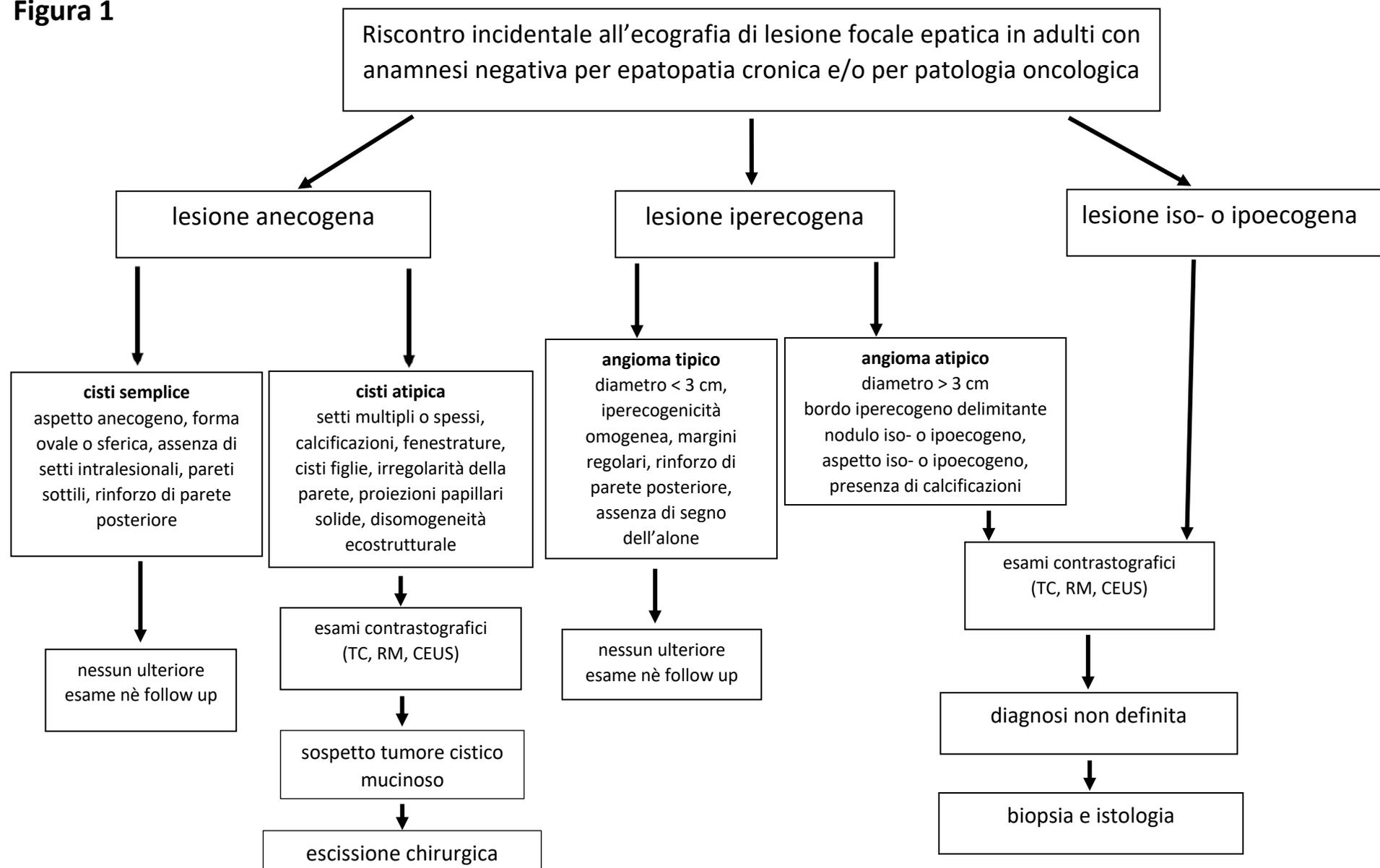
valutata da un team multidisciplinare in base alle potenziali complicanze legate alla procedura e ai benefici ottenibili dalla caratterizzazione della lesione in termini di prognosi e modifica della gestione terapeutica. Dati legati al paziente (come età, sesso, fattori di rischio, quadro clinico, esami ematochimici) e alla lesione (caratteristiche alle tecniche di immagine, dimensioni, visibilità e accessibilità per la biopsia eco o TC guidata) possono influenzare la scelta tra biopsia, sorveglianza mediante tecniche di immagine e intervento chirurgico immediato [54]. La biopsia epatica percutanea comporta dei rischi; in particolare, il rischio di mortalità dopo biopsia epatica è pari a 0,02% [55] mentre quello di eventi emorragici è compreso tra 0,1% e 1,7% [56]. Tra i rischi va considerato il seeding lungo il tragitto dell'ago da biopsia in caso di malignità della lesione: è stato riportato nel 2,3-2,7% dei pazienti con HCC [57-58], nel 6% dei pazienti con metastasi da carcinoma del colon e nello 0% delle pazienti con metastasi da tumore alla mammella [59]. Uno studio retrospettivo ha dimostrato che la guida eco-contrastografica è associata ad un tasso di successo tecnico maggiore rispetto a quella ecografica (92 vs 77%) ed è più efficace per la diagnosi di malignità nelle lesioni indeterminate (100% vs 74%) [60]. Le tecniche di fusione di immagine dell'ecografia con TC o RM possono essere utilizzate per la biopsia percutanea di lesioni con scarsa visibilità ecografica con una percentuale di successo tecnico del 96% [61].

La **Figura 1** è un diagramma di flusso diagnostico proposto per la caratterizzazione delle lesioni focali epatiche evidenziate in pazienti con storia clinica negativa per epatopatia cronica o malattia neoplastica

Raccomandazione

In pazienti adulti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e per patologia oncologica e con lesione focale epatica solida non definitivamente caratterizzata con tecniche di immagine, si suggerisce di valutare l'indicazione all'esecuzione di indagine bioptica con discussione multidisciplinare identificando i singoli casi in cui la biopsia possa essere in grado di influenzare le decisioni terapeutiche. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

Figura 1



ANGIOMA EPATICO

Epidemiologia

L'angioma è la neoplasia benigna più frequente del fegato ed è di origine mesenchimale (62,63). La sua prevalenza oscilla tra il 2 e il 20 % e questa variabilità dipende dalla modalità di diagnosi; infatti, la sua prevalenza è maggiore nelle casistiche autoptiche (fino al 20 %) rispetto a quelle relative a serie consecutive di soggetti studiati con tecniche di immagine (2-5 %) (62,26,64-67). L'angioma epatico è più frequente nel sesso femminile con un rapporto donna/uomo variabile a seconda delle casistiche da 3:1 a 6:1 e nel 60-80 % dei casi il suo rilievo avviene nella fascia d'età compresa tra 30 e 50 anni (66,68).

L'angioma può presentarsi solitario (con dimensioni che vanno dai pochi millimetri fino a 20 cm) o multiplo (soprattutto nelle donne) e può essere occasionalmente associato a FNH. In passato è stato classificato "gigante" in caso di dimensioni superiori a 4 cm, più recentemente molti autori hanno proposto tale definizione solo per gli angiomi di dimensioni superiori a 10 cm (26, 69,70).

Sintomatologia e storia naturale

La diagnosi di angioma è di solito occasionale. Nei rari casi in cui la presenza di angioma si associa a sintomatologia possono essere presenti pesantezza o dolenzia all'ipocondrio destro. In caso di angiomi molto voluminosi sono stati riportati sintomi legati a compressione degli organi vicini (come dolore addominale e vomito), o dovuti a insorgenza di sindrome da reazione infiammatoria, coagulopatia e sindrome di Kasabach-Merritt che è caratterizzata da trombocitopenia ed una coagulopatia secondaria all'intrappolamento delle piastrine e all'attivazione della cascata coagulativa all'interno dell'angioma (66,71).

L'eziologia degli angiomi non è nota, sono considerati malformazioni vascolari o amartomi. L'influenza ormonale è stata suggerita, tuttavia non sono mai stati dimostrati recettori per gli estrogeni e gli angiomi crescono di dimensioni anche in soggetti che non assumono estroprogestinici (66,72,73). Durante la gravidanza si può assistere ad un incremento volumetrico, ma la presenza di complicanze è stata segnalata raramente (74).

Alcuni studi riportano che nel 40-60 % dei casi queste lesioni possono aumentare di dimensioni nel corso del tempo con una velocità di crescita variabile, di solito lenta e non correlata al sesso (73,75). I fattori che determinano la velocità di crescita non sono ben noti, sembra che abbiano un ruolo le dimensioni (i più voluminosi aumentano più velocemente) e l'età (è stata

segnalata una velocità di crescita maggiore nei soggetti di età inferiore ai 30 anni e più lenta in quelli di età superiore a 50 anni) (73,75) La complicità principale degli angiomi, soprattutto di quelli più voluminosi e di quelli pedunculati è la rottura con la possibilità di emoperitoneo (76).

PICO 5 – a. In pazienti adulti con diagnosi di angioma è indicata la sorveglianza con tecniche di immagine per il riconoscimento precoce di complicanze? b. Se la sorveglianza è necessaria al fine di identificare i pazienti a rischio di complicanze con quale tecnica di immagine va effettuata?

Gli studi che hanno valutato la storia naturale dell'angioma sono prevalentemente retrospettivi (75-79), in un minor numero prospettici (23,80) e sono tutti valutabili ad alto rischio di errore in relazione alle modalità di selezione dei pazienti e al numero di pazienti perduti al follow up. La metodica di immagine utilizzata alla diagnosi è quasi sempre l'ecografia, meno frequentemente sono state usate la TC o la RM, ancora meno la scintigrafia e l'angiografia. Il follow-up è di durata variabile e con intervalli variabili e ciò rende gli studi disomogenei tra loro e poco confrontabili. Inoltre, non vi sono studi disegnati in maniera tale da confrontare una popolazione di soggetti sottoposti o non sottoposti a sorveglianza con tecniche di immagine. Alla luce di questi dati è possibile solo valutare i risultati della sorveglianza, cioè il numero di complicanze rilevato nella coorte di pazienti in studio. La maggior parte degli autori riportano modificazione delle dimensioni soprattutto negli angiomi di dimensioni > 4-5 cm. Uno studio retrospettivo nel quale la diagnosi ed il follow-up era stato eseguito soltanto con TC e/o RM ha riscontrato un aumento delle dimensioni nel 40 % degli angiomi nel corso di un follow-up di $3,7 \pm 1,9$ anni (range 1,0-10,4 anni). La velocità di crescita che emerge è lenta, l'aumento lineare delle dimensioni era in media di circa 2 mm/anno in dimensione lineare e 17,4%/anno in volume (75). Le complicanze degli angiomi (rotture, emorragie) sono state dimostrate maggiormente negli angiomi di dimensioni maggiori a 5- 10 cm (78). Glinkova propone il follow-up in donne che assumono estro progestinici stimando un odds ratio per aumento delle dimensioni pari a 3,02 (95% CI 0,99-9,12) che peraltro non si associa ad insorgenza di complicanze (80). Yedibela propone il follow-up nei pazienti con angiomi > 10 cm per un maggior rischio di complicanze (78). Può essere utile valutare in futuro l'utilità di un follow-up negli angiomi voluminosi asintomatici > 10 cm utilizzando l'ecografia in considerazione di non invasività, basso costo e assenza di rischio biologico. In caso di angiomi giganti > 15 cm, la ripetibilità dell'ecografia potrebbe essere problematica e la RM potrebbe essere utilizzata con maggiore efficacia (75).

Raccomandazione

a. Nei pazienti con angioma di dimensioni inferiori a 10 cm asintomatici, non si suggerisce alcun follow-up. Nei pazienti sintomatici o nei pazienti con angiomi di dimensioni superiori a 10 cm, nei quali è stata segnalata la possibilità di complicanze, si suggerisce il follow up. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

b. Nei pazienti in cui è utile, il follow-up va eseguito mediante ecografia in considerazione di non invasività, basso costo e assenza di rischio biologico. Negli angiomi >15 cm, vista la difficoltà di valutazione della variazione dimensionale nel tempo mediante ecografia, si suggerisce l'utilizzo della risonanza magnetica. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 6 - In pazienti con diagnosi di angioma è indicata la sorveglianza ecografica durante gravidanza per il riconoscimento precoce di complicanze?

La maggior frequenza degli angiomi nelle donne rispetto agli uomini è valutata da 3:1 a 6:1 a seconda delle casistiche (23,68) e ha fatto sospettare che gli estrogeni possano essere responsabili della loro insorgenza e che quindi la gravidanza possa avere un ruolo nell'incremento delle dimensioni o nell'insorgenza di complicanze. Gli studi su questo argomento sono pochi, a volte si tratta di case report, in altri casi di studi di follow-up sulla storia naturale degli angiomi dai quali è possibile estrapolare i dati sulle gravidanze. La presenza di complicanze quali emorragie o sindrome di Kasabach-Merritt è riportata in case reports o piccole casistiche (81). Cobey riporta un aumento delle dimensioni dopo gravidanza in 4 donne, soprattutto in caso di angiomi superiori a 5 cm e comunque non associato a complicanze (74). Etemadi in uno studio retrospettivo che aveva l'obiettivo di valutare i fattori che determinano la progressione degli angiomi rileva che le donne in gravidanza avevano una maggiore frequenza di incremento delle dimensioni degli angiomi (rilevata in 14 su 38 casi) ma senza insorgenza di complicanze (77).

Raccomandazione

Nelle donne con angioma asintomatico non si suggerisce la sorveglianza ecografica durante la gravidanza. La sorveglianza ecografica durante la gravidanza potrebbe essere suggerita solo nelle donne con angiomi giganti. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 7 - Pazienti con angiomi sintomatici giganti del fegato hanno risultati migliori se trattati chirurgicamente anziché con metodiche locoregionali conservative?

Il trattamento degli angiomi va preso in considerazione in caso di angiomi sintomatici per ingombro o sindrome di Kasabach Merritt (angioma voluminoso associato a trombocitopenia grave, anemia emolitica microangiopatica e coagulopatia da consumo) o in presenza di angiomi peduncolati a rischio di rottura. Il trattamento chirurgico è un'opzione consolidata nel trattamento degli angiomi sintomatici ed una recente metanalisi dimostra che la resezione mediante enucleazione è preferibile alla resezione anatomica perché in grado di ridurre la durata dell'intervento, la perdita di sangue e le complicanze post-operatorie (82). Oltre alle procedure chirurgiche resettive, il trattamento può prevedere l'uso di metodiche radiologiche interventistiche come la termoablazione e l'embolizzazione intrarteriosa che possono coadiuvare in casi selezionati l'opzione chirurgica (esempio: termoablazione laparoscopica/laparotomica) [83]. Le metodiche ablative sono da considerare come opzioni terapeutiche valutabili nei pazienti con lesioni < 10 cm che rifiutano il trattamento chirurgico o che presentano un elevato rischio operatorio (84,85). L'ablazione a radiofrequenza (RFA) percutanea presenta un'efficacia superiore all'80% nell'induzione di ablazione completa dell'angioma (86-88), ma la percentuale di complicazioni maggiori correlate alla procedura (sanguinamento, rottura, lesione di organi adiacenti) è pari al 5,5% per lesioni tra di diametro compreso 5,5 e 9,9 cm e al 13,2% per lesioni superiori a 10 cm (86). Le controindicazioni a tale metodica sono rappresentate da lesioni vicine a strutture vascolari di calibro superiore a 4 mm, a visceri periepatici o in sede sotto-glissoniana. In caso di vicinanza a visceri periepatici o localizzazione sotto-glissoniana, la RFA degli angiomi può essere effettuata con sicurezza utilizzando l'approccio laparoscopico. Negli ultimi anni è stata utilizzata anche l'ablazione a microonde (MWA) percutanea o laparoscopica e un recente lavoro retrospettivo ha dimostrato che, rispetto alla chirurgia laparotomica, la MWA laparoscopica è associata a riduzione della perdita di sangue, della durata dell'intervento e della degenza mentre il rischio di complicanze a lungo termine non è significativamente diverso tra le due procedure [89]. Infine, va sottolineato che in una recente revisione sistematica includente 18 studi e 1284 pz, l'embolizzazione trans-arteriosa (TAE) di lesioni angiomatose ha determinato riduzione volumetrica della lesione nell'89,9% dei casi e miglioramento o scomparsa dei sintomi nel 98,5% dei casi. Complicazioni di

grado 3 sono state riscontrate nel 2,9% dei pz mentre necessità di trattamento chirurgico per fallimento della procedura è stato riscontrato 2,7% dei casi (90).

Raccomandazione

a. Il trattamento chirurgico degli angiomi sintomatici (sindrome di Kasabach-Merrit e/o sintomi da ingombro) è suggerito in caso di angiomi peduncolati e/o di angiomi con diametro uguale o superiore a 10 cm. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata).

b. Gli angiomi sintomatici inferiori a 10 cm possono essere inizialmente approcciabili con metodiche locoregionali ablative, ma l'evoluzione clinica sfavorevole e/o l'accrescimento dimensionale dopo il trattamento suggeriscono l'esecuzione di resezione chirurgica con intento radicale. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 8 - Pazienti con diagnosi di angioma o angiomi multipli severamente sintomatici hanno risultati migliori con il trapianto di fegato rispetto all'approccio terapeutico conservativo?

Commento: il trapianto di fegato (sia da donatore cadavere che vivente) rappresenta una rara scelta di trattamento degli angiomi epatici in considerazione della loro natura benigna. L'indicazione al trapianto sussiste se il trattamento con embolizzazione intra-arteriosa risulti inefficace e la resezione chirurgica non sia possibile in pazienti sintomatici per diffusione epatica bilobare, per angiomi complicati o per presenza di sindrome di Kasabach-Merritt. Nel report della European Liver Transplantation Registry (ELTR) sono documentati 71 trapianti di fegato eseguiti dal 1988 al 2016 con una sopravvivenza a 1 e 5 anni pari a 80% e 77% rispettivamente. [91] In base al registro statunitense United Network for Organ Sharing (UNOS), 23 trapianti di fegato sono stati eseguiti per angioma o angiomi multipli del fegato dal 1988 al 2013 con una sopravvivenza a 1 e 5 anni rispettivamente pari a 87,8% e 74,8%. [92] In una recente review sistematica relativa al trapianto di fegato per angioma gigante emerge che la morbilità complessiva è del 31%; complicanze chirurgiche e mediche sono state rispettivamente

riscontrate nel 13% (2/16 pazienti: un caso di sanguinamento e uno di rigetto iperacuto con necessità di ritrapianto) e nel 18 % (3/16 pazienti: in tutti i casi rigetto cellulare acuto) dei casi [93].

Raccomandazione

Nei pazienti sintomatici portatori di angioma epatico gigante non resecabile e/o di angiomi multipli si suggerisce il trapianto di fegato come terapia di scelta. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

IPERPLASIA NODULARE FOCALE

Epidemiologia e patogenesi

La FNH è il secondo tumore benigno più frequente del fegato e per lo più è diagnosticata in seguito a riscontro occasionale in corso di ecografia epatobiliare. In serie autoptiche non selezionate è stata dimostrata una prevalenza dello 0,4-3%, (94,19). E' più frequente nelle donne in età fertile (fino al 90%), con età media alla presentazione generalmente tra i 35 e i 50 anni. Nella maggior parte dei casi la FNH è solitaria e con dimensioni inferiori a 5 cm. Nel 20-30% dei casi le lesioni sono multiple e associate ad angioma epatico nel 20% dei casi (95, 96). Si ritiene che la FNH rappresenti una risposta cellulare proliferativa iperplastica conseguente ad un'anomalia vascolare localizzata (97). Questa teoria è supportata dall'assenza nella FNH delle mutazioni somatiche presenti nell'oncogenesi epatica, dalla deregolazione di geni coinvolti nel rimodellamento vascolare, come le angiopoietine (98) e dalla associazione con condizioni caratterizzate da danno arterioso intraepatico, come la telangiectasia emorragica ereditaria (99), o l'esposizione all'oxaliplatino in adulti sottoposti a trattamenti chemioterapici (100). Non è stato dimostrato che la gravidanza e i contraccettivi orali (OCP) svolgano un ruolo nello sviluppo o nella progressione della FNH (101,102).

Storia naturale e aspetti anatomo-patologici

Nella maggioranza dei casi le dimensioni della FNH sono stabili nel tempo e molto raramente causano complicanze clinicamente rilevanti (102,103). In alcuni casi si è rilevato un lento e modesto incremento dimensionale. Dal punto di vista macroscopico al centro della lesione si trova una cicatrice stellata da cui partono setti fibrosi raggiati che contengono vasi di grosso calibro arteriosi e venosi. Istologicamente, la FNH è composta da epatociti benigni disposti in noduli di solito parzialmente delineati dai setti fibrosi originati dalla cicatrice centrale. Sono generalmente presenti aree di proliferazione dutturale e cellule infiammatorie. Oltre alla forma tipica, sono riconoscibili forme atipiche di FNH e tra di esse le più comuni sono le FNH senza cicatrice centrale, (per lo più assente in lesioni <3 cm) e le FNH con steatosi (104). L'analisi molecolare della FNH ha dimostrato la iper-espressione dei geni della matrice extracellulare associati all'attivazione della via di segnalazione del fattore di crescita trasformante beta (TGF- β) e dei geni bersaglio di Wnt/ β -catenina, incluso glutammato ligasi, che codifica per la glutammina sintetasi (GS) (105). L'attivazione della β -catenina senza mutazioni attivanti la β -cateninasasi si associa a

sovra-espressione di GS con un pattern a carta geografica che è considerato specifico per FNH; la colorazione immunoistochimica di GS è utilizzata per la diagnosi patologica di FNH in casi non tipizzati alle tecniche di immagine (106).

PICO 9 - a. In pazienti adulti asintomatici con diagnosi di iperplasia nodulare focale è indicata la sorveglianza con tecniche di immagine per il riconoscimento precoce di eventuali complicanze? b. Ci sono pazienti per i quali la sorveglianza è consigliata e con quale tecnica di immagine va effettuata?

Attualmente non esiste un algoritmo per decidere se e quando eseguire sorveglianza nei pazienti con diagnosi di FNH. Sebbene FNH di grandi dimensioni possano essere associate ad una sintomatologia dovuta ai fenomeni compressivi, quasi tutte le FNH rimangono di dimensioni stabili e non sviluppano complicazioni, come emorragia e rottura [107,108]. In uno studio retrospettivo è stato osservato che su 96 pazienti con FNH sottoposti a sorveglianza mediante ecografia e/o RM ogni 6 mesi, solo il 13% ha mostrato un peggioramento dei sintomi e solo il 4% aumento dimensionale della lesione [109]. Nonostante i sintomi, questi pazienti hanno rifiutato il trattamento chirurgico: non sono state registrate né complicanze maggiori correlate al tumore né aumento della mortalità correlata alla malattia nel corso del follow-up. Tuttavia, anche se rari, in letteratura sono riportati *case report* di rottura di FNH spesso associata ad emoperitoneo [110-116]. In particolare, sembrano avere maggior probabilità di andare incontro a rottura lesioni di grandi dimensioni localizzate in sede sottocapsulare. Pertanto, in un gruppo selezionato di pazienti con FNH di grandi dimensioni, in particolare se localizzate in sede sotto capsulare o nel segmento I o diagnosticate in pazienti sintomatici che rifiutano il trattamento, potrebbe essere utile eseguire sorveglianza mediante tecniche di immagine. Nella diagnosi di FNH la RM ha una accuratezza maggiore rispetto all'ecografia e alla TC (42). In particolare, per la RM eseguita con mdc ep atospecifici nella diagnosi differenziale tra adenoma epatico e FNH viene riportato un range di sensibilità dal 91% al 100% e un range di specificità dal 93% al 100% [41,42,117-119]. Va ricordato che tali elevati valori di specificità sono probabilmente sovrastimati, in quanto la maggior parte degli studi non classifica i sottotipi di adenoma con conseguente elevata probabilità di erronea classificazione di FNH teleangectasiche scambiate per adenomi infiammatori [42]. Una volta confermata la diagnosi di FNH, il follow up potrebbe essere eseguito, nei casi sopracitati, mediante indagine ecografica in caso di lesioni singole e di piccole dimensioni visibili all'ecografia. La RM con

mdc epatospecifico potrebbe essere utilizzata nella sorveglianza nei casi di FNH multipli, con caratteristiche atipiche o in caso di lesioni di grandi dimensioni non correttamente valutabili all'indagine ecografica.

Raccomandazione

- a. In pazienti adulti asintomatici con diagnosi di iperplasia nodulare focale non localizzata in sede sottocapsulare o paracavale si suggerisce di non eseguire sorveglianza mediante tecniche di immagine. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)**
- b. Si suggerisce di eseguire sorveglianza mediante ecografia o RM in pazienti sintomatici per dolore o compressione che rifiutino il trattamento e in pazienti con lesioni localizzate in sede sottocapsulare o in sede paracavale. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata). Si suggerisce che i pazienti con lesioni non tipiche per iperplasia nodulare focale alle tecniche di immagine siano indirizzati ad un centro di riferimento terziario. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)**

PICO 10

Nelle pazienti con diagnosi di iperplasia nodulare focale e in trattamento con farmaci estro-progestinici è indicata la sospensione della terapia per ridurre eventuali complicanze?

Lo studio più ampio pubblicato in letteratura riporta i dati di 216 donne con diagnosi di FNH arruolate tra il 1989 il 1998 composte da 5 gruppi diversi per l'uso di OCP: 28 non utilizzatrici, 46 in terapia con OCP ad alto dosaggio, 98 in terapia a basso dosaggio, 33 in terapia ad alto dosaggio e poi a basso dosaggio e 11 in terapia solo con progestinici. Lo studio non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa tra i 5 gruppi per numero e dimensioni delle FNH. Inoltre, 136 di queste pazienti sono state mantenute in sorveglianza: di queste 14 erano non utilizzatrici di OCP; 89 avevano sospeso gli OCP, 26 hanno proseguito gli OCP a basso dosaggio e 7 hanno mantenuto il progesterone in monoterapia. Solo in 4 (2,9%) di queste donne si è osservata una modifica delle dimensioni della FNH e nessun caso è stato influenzato dall'uso di OCP [120].

In un altro studio retrospettivo su 44 pazienti con FNH, la lesione è cresciuta in 4 casi indipendentemente dall'uso di OCP [102]. Uno studio caso-controllo aveva invece suggerito in base ad analisi multivariata che l'uso protratto di OCP in 23 donne potesse rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di FNH [121].

Raccomandazione

Nelle pazienti con diagnosi di iperplasia nodulare focale si suggerisce di non sospendere i farmaci estroprogestinici poiché tali farmaci non hanno dimostrato di avere un ruolo nello sviluppo e nell'evoluzione della iperplasia nodulare focale. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 11

In pazienti adulti sintomatici con diagnosi di iperplasia nodulare focale il trattamento della lesione determina risultati migliori rispetto al follow up?

Diversi studi hanno dimostrato che in pazienti adulti sintomatici con diagnosi di FNH la resezione chirurgica è un trattamento efficace che porta ad un significativo miglioramento della sintomatologia con un buon livello di soddisfazione da parte del paziente ed una bassa incidenza di recidiva dei sintomi [122-124]. Anche la TAE si è dimostrata essere un trattamento alternativo alla chirurgia sicuro ed efficace con un buon controllo a lungo termine della sintomatologia e significativa riduzione dimensionale della lesione [125,126]. Tuttavia, in considerazione della mancanza di trials clinici randomizzati che valutino correttamente i possibili benefici e rischi di un trattamento rispetto al follow up in termini di scomparsa dei sintomi clinici e soddisfazione dei pazienti dopo l'intervento, l'algoritmo terapeutico dell'FNH rimane molto controverso [103, 107, 109, 122, 127-129]. Perrakis et al. hanno retrospettivamente analizzato due gruppi di pazienti con FNH costituiti rispettivamente da 78 pazienti trattati mediante chirurgia e 107 pazienti trattati in maniera conservativa e sottoposti a follow-up. Le indicazioni per il trattamento chirurgico comprendevano disturbi addominali, aumento dimensionale della lesione e diagnosi non certa. La scomparsa dei sintomi è stata verificata nel 92% dei pazienti trattati chirurgicamente mentre nel

gruppo dei pazienti trattati conservativamente il 13% ha sviluppato sintomi addizionali e il 4% aumento volumetrico della lesione [103]. Attualmente è generalmente accettato che in pazienti con FNH vi sia indicazione al trattamento chirurgico in caso di pazienti sintomatici, di marcato aumento dimensionale della lesione o di diagnosi incerta [103, 124, 127-130]. Tuttavia, sono necessari trials clinici randomizzati per valutare i reali benefici del trattamento chirurgico rispetto a quello conservativo in termini di scomparsa dei sintomi clinici e soddisfazione dei pazienti.

Raccomandazione

In pazienti adulti sintomatici con diagnosi di iperplasia nodulare focale si suggerisce il trattamento della lesione poiché sembrerebbe migliorare la qualità della vita. Tuttavia, il follow-up non sembra essere associato alla comparsa di complicanze maggiori. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 12

In pazienti con diagnosi di iperplasia nodulare focale è indicata la sorveglianza ecografica durante la gravidanza per il riconoscimento precoce di eventuali complicanze?

Lo studio più ampio pubblicato in letteratura riporta i dati di 216 donne con diagnosi di FNH arruolate tra il 1989 e il 1998. Di queste pazienti, 136 sono state mantenute in sorveglianza e 12 hanno avuto almeno 1 gravidanza nel corso dello studio: le dimensioni delle lesioni non si sono modificate durante la gravidanza e dopo il parto; inoltre, durante la gravidanza non vi sono state complicanze e il parto si è svolto regolarmente [120]. In un altro studio retrospettivo su 44 pazienti con FNH, 6 pazienti hanno avuto una gravidanza e in tre casi le lesioni sono rimaste stabili [102]. Un terzo studio non ha evidenziato un significativo aumento delle dimensioni di FNH note durante la gravidanza in 20 pazienti che inoltre non hanno riportato sintomi o complicanze dovute alla FNH [101].

Raccomandazione

In pazienti con diagnosi di iperplasia nodulare focale si suggerisce di non eseguire sorveglianza durante la gravidanza che non sembra avere un ruolo nello sviluppo e nella evoluzione della lesione. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

ADENOMA EPATICO

Generalità

L'HCA è un tumore benigno epiteliale raro del fegato che si sviluppa più frequentemente in fegato sano. E' osservabile prevalentemente in giovani donne (20-44 anni), si localizza più spesso nel lobo epatico di destra e, nel 70 -80 % dei casi, è singolo, sebbene HCA multipli siano stati descritti in pazienti con uso prolungato di estroprogestinici e glicogenosi. Gli HCA variano enormemente in grandezza (da 1 a 30 cm) e la sintomatologia clinica è più frequente nelle lesioni più grandi [131]. La prognosi non è completamente nota, anche se è ben noto il rischio di trasformazione neoplastica, di rottura e sanguinamento spontaneo. Per tale motivo la diagnosi differenziale rispetto ad altre lesioni benigne del fegato è clinicamente rilevante.

Epidemiologia e patogenesi

Gli HCA sono fortemente associati all'uso di contraccettivi orali, di androgeni anabolizzanti ed alla glicogenosi [132]. Sono meno comunemente associati alla gravidanza, al diabete mellito, alla obesità ed alla sindrome metabolica. L'incidenza sembra in incremento nelle ultime decadi. In questo trend epidemiologico un ruolo rilevante può essere stato inizialmente esercitato dalla introduzione degli OCPs ad alto dosaggio nella pratica clinica [133-136] e successivamente dall'incremento di incidenza dell'obesità nella popolazione adulta dei paesi occidentali.

Uso di contraccettivi orali e di terapia estrogenica - Gli HCA sono stati diagnosticati raramente prima dell'avvento degli OCPs nel 1960 [137]. L'associazione tra uso di OCPs e lo sviluppo di neoplasie epatiche è stata descritta la prima volta nel 1973 [135]. Successivamente molti studi hanno confermato questa associazione ed hanno dimostrato che lo sviluppo di HCA correla con la dose e la durata della terapia ormonale [136,138-141]. L'incidenza annuale di HCA è approssimativamente 1/1.000.000 in donne che non hanno mai usato OCPs, e di 30-40/ 1.000.000 in donne che hanno usato OCPs per lunghi periodi [138,142]. Il rischio di sviluppare tale neoplasia è maggiore in donne di età > 30 anni che hanno usato OCPs per periodi > 25 mesi e particolarmente in quelle che hanno utilizzato OCPs ad elevato contenuto estrogenico [138, 143]. Sebbene non esistano ampi studi epidemiologici è possibile che la recente introduzione di OCPs a basso contenuto estrogenico possa aver ridotto l'incidenza di adenomi epatici a patogenesi ormonale [143,144]. L'uso di OCPs impatta anche sulla storia naturale degli HCA, che sono più numerosi e grandi e tendono più facilmente al sanguinamento in pazienti che li

assumono [134,141,145,146]; d'altra parte, è stata osservata regressione o riduzione volumetrica degli HCA dopo sospensione di OCPs, con recidive durante la ripresa della terapia o in gravidanza[138,147-150].Il meccanismo con cui gli estrogeni determinano lo sviluppo di HCA non è noto. E' stato ipotizzato che inducano la trasformazione dell'epatocita attraverso il legame con specifici recettori steroidei, ma gli studi immunostochimici per la identificazione di tali recettori sul tessuto adenomatoso e sul fegato circostante sono pochi e non conclusivi [151,152].

Uso di androgeni anabolizzanti -Lo sviluppo di HCA è stato anche associato all'uso di steroidi anabolizzanti per il trattamento della anemia aplastica e della sindrome di Fanconi, nei culturisti e in soggetti transessuali [153-156]. La maggior parte dei casi sono associati all'uso di steroidi 17-alfa-alchilati [150]. Analogamente a quanto osservato per gli OCPs, gli androgeni sembrano predisporre allo sviluppo di HCA multipli e si osserva frequentemente regressione dopo sospensione della terapia. [154,157].

Glicogenosi - Gli HCA sono stati descritti più frequentemente in pazienti con glicogenosi tipo I e III [158-160]. L'incidenza è fino al 51 % nel tipo I e al 25% nel tipo III [160-162]. Di solito si evidenziano prima dei 20 anni, sono più frequenti nei maschi, sono multipli ed è stata descritta la loro regressione dopo terapia dietetica e correzione dei livelli di insulina, glucosio , e glucagone [145]. Il meccanismo con cui le glicogenosi determinano lo sviluppo di HCA non è noto.

Adenomatosi epatica

È convenzionalmente definita adenomatosi la presenza di adenomi epatocellulari multipli in numero superiore a 10. Descritta per la prima volta nel 1985 e inizialmente considerata una entità distinta, è ora considerata parte dello spettro dell'HCA. È stato infatti osservato che in tutti i sottotipi molecolari e in tutte le eziologie, compreso l'uso di anabolizzanti e la glicogenosi, gli HCA possono essere singoli o multipli in numero sia minore che maggiore di 10 (163-166). La storia naturale della adenomatosi non è ben nota anche in relazione alla sua rarità. L'emorragia sembrerebbe essere comune particolarmente in pazienti con HCA > 4 cm in sede sottocapsulare. Il sanguinamento è stato documentato in 5/8 pazienti (62%) in una serie della Mayo Clinic durante un follow up della durata di 11 anni [163] paragonata ad una percentuale di sanguinamento del 26% in pazienti con HCA singoli osservati nello stesso periodo. La trasformazione maligna è stata documentata in alcuni case report e piccole casistiche [167-171]; in particolare, è stata documentata in 2/15 pazienti in una casistica della Università di Pittsburgh [167]. Un recente studio su 40 pazienti con adenomatosi multipla osservati in un follow up mediano di 11 anni ha stabilito che il rischio di trasformazione neoplastica è del 3% e quello di sanguinamento del 15% (più spesso all'esordio

clinico) e che se tutti gli HCA sono steatosici andrebbe ricercata una mutazione di hepatocyte nuclear factor 1 alfa (HNF1-alfa). [172].

PICO 13 - In pazienti adulti con diagnosi di adenoma epatocellulare e con sottotipo istologico non caratterizzabile alle tecniche di immagine, la biopsia della lesione è utile ai fini della tipizzazione istopatologica e biomolecolare e della valutazione del rischio di trasformazione maligna?

Recentemente è stata proposta una classificazione dell'HCA sulla base di caratteristiche genotipiche-fenotipiche (Classificazione di Bordeaux). Sono stati identificati sei maggiori sottogruppi: HCA con mutazioni inattivanti di HNF1-alfa, di tipo infiammatorio, con mutazioni attivanti della beta-catenina nell'esone 3 e nell'esone 7-8, con attivazione della via biomolecolare Sonic Hedgehog (SH) e arginina-sintetasi 1 mutato, ed infine non classificato (173-178).

Gli HCA HNF1-alfa mutati (30-40 %) si caratterizzano per la presenza di marcata steatosi, di cellule chiare e l'assenza di atipie cito-architetturali o infiltrati infiammatori. Riconoscono fra i fattori di rischio gli estrogeni, sono stati associati alla adenomatosi epatica familiare ed al diabete tipo MODY (maturity-onset diabetes of the young) (175). Haring et al hanno riportato un nucleo familiare con mutazione HNF1-alfa germinale in cui la evidenza di HCA ha preceduto di anni l'insorgenza di diabete tipo MODY: il paziente index, maschio, presentava HCA multipli non resecabili in cui la mutazione (HNF1-alfa c.815G>A) veniva scoperta 8 anni dopo la diagnosi, suggerendo che il diabete tipo MODY dovrebbe essere sempre considerato in soggetti maschi non diabetici con HCA HNF1-alfa mutati ed occorrerebbe effettuare lo screening per HCA in tutti i pazienti con diabete tipo MODY (176)

Gli HCA di tipo infiammatorio rappresentano il 40-55% del totale. Si caratterizzano per la marcata dilatazione sinusoidale, la presenza di infiltrato infiammatorio, di arterie distrofiche a pareti ispessite e di pseudo spazi portali e mostrano aumentata espressione citoplasmatica di proteina C reattiva e della proteina siero amiloide A. Sono correlati soprattutto all'obesità, all'abuso di alcool e alla glicogenosi. Calderaro et al in una serie di 25 HCA in pazienti con glicogenosi di tipo 1 hanno osservato una prevalenza del tipo infiammatorio del 52% (nessun HCA HNF1-alfa mutato, 28 % beta-catenina mutati e 20% non classificati) (177). Circa il 10% degli HCA infiammatori presentano mutazioni di CTNNB1 (B-IHCA, "HCA misto"). Il rischio di trasformazione neoplastica degli HCA infiammatori è generalmente basso, ma è aumentato dalla coesistenza di attivazione della beta-catenina.

Gli HCA con mutazione della beta-catenina rappresentano circa il 10-20 % degli HCA totali; quelli con mutazione nell'esone 7-8 non presentano fattori di rischio specifici, mentre quelli con mutazione nell'esone 3 (Bex3) sono più frequenti nei maschi, appaiono sensibili allo stimolo androgenico, si caratterizzano per frequenti atipie cito-architeturali con formazioni pseudoghiandolari e presentano un potenziale rischio di trasformazione neoplastica maligna. Sono stati anche osservati in associazione con patologie vascolari del fegato e glicogenosi di tipo 1. Recentemente è stato identificato un riarrangiamento del gene roof plate-specific spondin 2 (RSPO2) come possibile nuovo driver molecolare dell'HCA beta-catenina mutato (178).

Il 4% degli HCA è associato ad attivazione della via di segnale dish. Questo Gruppo di HCA (shHCA), che interessa quasi esclusivamente donne in sovrappeso, con fegato steatosico e che usano contraccettivi, è risultato consistentemente associato a rischio di sanguinamento spontaneo anche in caso di dimensioni inferiori a 5 cm (173-175). Nella serie di Nault et al, shHCA è risultato associato a sanguinamento sintomatico in una percentuale di casi significativamente superiore rispetto a tutti gli altri sottogruppi di HCA (71% vs. 14%, p 0.0001) (173). In una serie più recente, la percentuale di ricovero in emergenza per sanguinamento acuto è risultata particolarmente elevata in pazienti affetti da questo sottotipo di HCA (26% per sanguinamento acuto di grado 1-3) (174)

E' importante sottolineare che gli HCA che evolvono in carcinoma epatocellulare (HCC) o con caratteristiche borderline sono osservabili quasi esclusivamente nel gruppo beta catenina mutato nell'esone 3 (Bex3), raramente nel gruppo HNF1-alfa mutato e mai nel gruppo infiammatorio in assenza di mutazione di beta catenina. Per gli adenomi correlati a glicogenosi è stato riportato un rischio di trasformazione in HCC di circa il 10% (177).

Le linee guida dell'American College of Gastroenterology (19), della Brazilian Society of Hepatology (27) e della European Association for the Study of the Liver (26) ed una recente revisione critica dei tre documenti di linee guida (179), pur ribadendo che le raccomandazioni sono generiche e basate su pochi studi di qualità, suggeriscono l'utilizzo della RM per la identificazione dell' HCA HNF1-alfa mutato (sensibilità 87-90%; specificità 89-100%) e dell' HCA infiammatorio (sensibilità 85%-88%; specificità 88%-100%) mentre sottolineano che il sottotipo con mutazione di beta-catenina non ha aspetti caratteristici alla RM. Inoltre, circa il 10% degli HCA di tipo infiammatorio hanno un fenotipo misto, infiammatorio-beta catenina mutato, che non può essere identificato con le tecniche di immagine (180-183). Broker et al hanno documentato che la CEUS e la RM con mdc epatospecifico mostrano un buon accordo nella diagnosi differenziale tra HCA e FNH (lesione con cui frequentemente l'HCA viene posto in diagnostica differenziale), ma la RM è significativamente più diagnostica nei casi indeterminati sottoposti a biopsia (184). Recentemente è stato segnalato che l'uso di mdc epatospecifici in RM potrebbe contribuire alla identificazione delle forme beta catenina mutate (185).

In una recente revisione sistematica sulla biopsia epatica guidata da tecniche di immagine, Midia et al. segnalano una percentuale di complicazioni maggiori (definite come eventi richiedenti provvedimenti terapeutici come trasfusione di sangue o prolungamento di degenza) tra 0,1 e 4,6%. I fattori di rischio di sanguinamento risultavano essere correlati al paziente (età > 50 anni o < 2 anni, ospedalizzazione, presenza di comorbidità) allo stato coagulativo (INR >1,5) e alle modalità della procedura bioptica (utilizzo di aghi trancianti, evidenziazione di segnali colore lungo il tragitto dell'ago alla valutazione ecografica post-bioptica) (56). Il rischio di complicanze correlate alla biopsia percutanea degli HCA (guidata dalle tecniche di immagine, più spesso dall'ecografia) in precedenza considerato alto per la tendenza della lesione al sanguinamento, si ritiene attualmente accettabile (2% di complicanze maggiori in assenza di mortalità, 10% di complicanze minori) (186).

Raccomandazione

Nei pazienti adulti con diagnosi di adenoma epatocellulare e con sottotipo istologico non caratterizzabile alle tecniche di immagine si suggerisce l'esecuzione di biopsia poiché consente l'identificazione dell'adenoma beta-catenina mutato (esone 3), che rappresenta la forma a maggiore rischio di trasformazione maligna, e l'identificazione dell'adenoma *sonic hedgehog*, che è associato ad alto rischio di sanguinamento spontaneo. Il rischio di complicazioni associato alla biopsia percutanea degli adenomi è considerato basso. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 14 - In pazienti adulti di sesso femminile con adenoma epatico in follow up con quale periodicità e con quale tecnica di immagine va effettuata la sorveglianza per il riconoscimento precoce di eventuali complicanze?

Non esistono trials clinici randomizzati che abbiano valutato quale tecnica di immagine (ecografia, CEUS, TC, RM) sia superiore nel follow up di pazienti donne con HCA né quale sia il timing più efficace nel follow up. Studi osservazionali documentano che la sospensione dei contraccettivi orali determina riduzione volumetrica degli HCA (187,188), che il rischio di trasformazione neoplastica è stimato del 4.2% ed è molto raro in HCA < 5 cm (189), e che la tecnica di immagine più frequentemente utilizzata nel controllo periodico è la RM (190,191). Anche le linee guida dell'American College of Gastroenterology (19), della Brazilian Society of Hepatology (27) e della European Association for the Study of the Liver (26), ed una recente revisione critica di queste tre linee guida (179), pur ribadendo che le raccomandazioni sono generiche e

basate su pochi studi di qualità, suggeriscono l'utilizzo della RM come metodica di immagine nel follow up dell'HCA dopo sospensione di OCPs.

Raccomandazione

In donne con adenomi in follow up che hanno sospeso l'uso di contraccettivi si suggerisce una rivalutazione con risonanza magnetica a 6 mesi. Qualità dell'evidenza molto bassa (D) forza della raccomandazione 2 (condizionata)

Se l'adenoma è invariato o si riduce al di sotto dei 5 cm si suggerisce una rivalutazione a 1 anno di distanza. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

Dopo i primi 18 mesi di osservazione, se l'adenoma è rimasto invariato, si suggerisce di proseguire il follow up con l'ecografia ad intervallo annuale, considerando l'esame ultrasonografico accurato per la valutazione dimensionale e vantaggioso in termini di rischio biologico e di costi. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 15 - In pazienti di sesso femminile con diagnosi di adenoma epatico > 5 cm la resezione chirurgica offre risultati migliori rispetto al follow up?

La trasformazione maligna di HCA è riportata nel 4,2% dei casi ed è uno dei principali fattori a supporto della resezione chirurgica. La revisione della letteratura suggerisce il più alto rischio di malignità tra i maschi, in presenza di mutazioni della b-catenina, in individui con storia di assunzione di androgeni e, in modo più controverso, in lesioni uguali o superiori a 5 cm di diametro (189). Nelle donne con tumori con mutazione della beta-catenina ci sono pochi dati per stratificare le lesioni in base alla dimensione, data la loro bassa prevalenza e la mancanza di dati riguardanti la storia naturale della malattia; pertanto, fino a quando questi aspetti non saranno chiariti, gli HCA con mutazione della beta-catenina dovrebbero essere resecati. Inoltre, la resezione è indicata in presenza di sospetti adenomi in cui sia impossibile escludere la presenza di degenerazione maligna alle tecniche di immagine o all'esame bioptico (192). L'attuale indicazione per la resezione, preferibilmente attraverso un

approccio minimamente invasivo, è rappresentata dagli HCA non steatosici maggiori di 5 cm nelle donne e di qualunque dimensione negli uomini (193).

In alternativa alle terapie chirurgiche o nei pazienti in cui la chirurgia non è fattibile, sia per HCA complicati da sanguinamento che non sanguinanti, possono essere utilizzate terapie alternative. In particolare, van Rosmalen et al (194) in uno studio di coorte multicentrico retrospettivo, hanno sottoposto a TAE 59 pazienti (tra cui 57 donne) con adenoma di dimensioni mediane di 76 mm e con sanguinamento in atto in 23 casi. Il 10% hanno presentato complicanze post-TAE, tutte risolte con terapia medica, ma condizionanti un ricovero ospedaliero più lungo. Nessuna differenza statisticamente significativa fu osservata fra i sintomi pre- e post-TAE e le dimensioni delle lesioni si ridussero ad un diametro mediano di 46 mm ad un follow up a tre mesi dalla procedura. Lo stesso autore in una revisione sistematica della letteratura (195), riporta, in 851 pazienti eleggibili per lo studio, che la TAE è stata effettuata in 151/ 851 pazienti (17,7 %) portatori di 196 tumori, di cui 95 (48,5 %) erano non-sanguinanti. La TAE avrebbe evitato la terapia chirurgica nel 45% dei casi, con una frequenza di complicanze maggiori del 5,3%, senza alcuna mortalità. Nel 10% fu documentata una scomparsa del tumore e nel 75% una riduzione volumetrica.

Sono disponibili esperienze non chirurgiche monocentriche riguardanti procedure ablativie percutanee ecoguidate per il trattamento dell'HCA che peraltro sono relative a un numero limitato di lesioni spesso di dimensioni inferiori a 5 cm. I risultati sembrano comunque promettenti in termini di efficacia e sicurezza (196).

Raccomandazione

In pazienti di sesso femminile la resezione chirurgica è suggerita per lesioni che rimangono uguali o superiori a 5 cm dopo 6 mesi dalla cessazione di farmaci estro-progestinici e per lesioni con caratteristiche di malignità alle tecniche di immagine o con mutazione della beta catenina all'istologia. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 16 - In pazienti di sesso maschile con diagnosi di adenoma epatico la resezione chirurgica offre risultati migliori rispetto al follow up?

La trasformazione maligna dell'HCA è rara e più frequente nei maschi (197). Farges et al. hanno riportato una serie di 218 HCA gestiti presso un unico centro terziario di patologia epato-biliare tra il 1993 e il 2008: aree di trasformazione in HCC sono state evidenziate in 23 pazienti e il rischio di trasformazione maligna è risultato 4% nelle donne e 47% negli uomini. Due terzi degli HCA con trasformazione maligna presentavano attivazione della beta-catenina e un terzo dimostrava atipie cellulari; entrambe queste caratteristiche istologiche erano maggiormente prevalenti negli uomini. Il diametro medio degli HCA trasformati era pari a 10 cm e solo 3 erano di dimensioni < 5 cm (198). Nello studio di Bossen et al., in cui i pz con diagnosi biptica di adenoma sono stati arruolati in un follow up ad iniziare da un anno dalla diagnosi, emerge che gli uomini hanno un rischio cumulativo a 10 anni di sviluppare HCC > 60% (CI 15,3%- 87%) (199). Nello studio retrospettivo cross-sectional di Laurent et al, sesso maschile e dimensioni > 10 cm rappresentavano i più importanti fattori di rischio per la trasformazione neoplastica (rischio relativo 11.6) (200). In una revisione della letteratura di Tsilimigras et al (201) la trasformazione maligna dell'HCA è stata riportata con una incidenza del 4,2%: i fattori di rischio più importanti sono stati il sesso maschile (gli uomini mostrano un rischio di trasformazione maligna 8-10 volte più alta delle femmine), la grandezza della lesione (rara al disotto dei 5 cm) e il sottotipo beta- catenina mutato. In una revisione sistematica della letteratura di Stoot e coll. (189) la prevalenza totale di trasformazione maligna dell'HCA è stata riportata del 4,2% e solo in tre casi (4,4%) ha riguardato tumori < 5 cm. Recentemente van Rosmalen et al in uno studio di coorte retrospettivo effettuato su 66 pazienti maschi con HCA provenienti da 26 centri tedeschi, hanno documentato che, dopo revisione del materiale istologico da parte di esperti e la applicazione di test genetici di nuova generazione, la diagnosi di istotipo dell'HCA si modificava nel 50% dei casi (33/66) ed in particolare venivano identificati 4 HCA beta- catenina mutati non identificati in precedenza. Gli autori suggeriscono pertanto l'applicazione sistematica dei test genetici di nuova generazione per una più precisa definizione delle forme beta-catenina mutate nei maschi con HCA. (202).

Raccomandazione

Nei pazienti di sesso maschile con adenoma epatico si suggerisce la resezione chirurgica indipendentemente dalle dimensioni della lesione. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 17 - In pazienti con diagnosi di adenoma epatico la resezione laparoscopica offre risultati migliori rispetto alla chirurgia laparotomica?

Gli studi disponibili mostrano un vantaggio della chirurgia laparoscopica rispetto alla chirurgia laparotomica in termini di qualità di vita dopo l'intervento chirurgico e di risultati operativi (203). Infatti, l'approccio minimamente invasivo è stato associato a minore perdita di sangue intraoperatoria (93 vs 196 ml, $p < 0,001$), a ridotta necessità di trasfusione (8 vs 24 unità di globuli rossi, $p < 0,001$) e a degenza ospedaliera più breve (5 vs 7 giorni, $p < 0,001$) rispetto alla resezione chirurgica laparotomica (204). Un recente studio retrospettivo nazionale olandese ha preso in esame 415 pazienti sottoposti a resezione epatica laparoscopica (230 pz) o laparotomica (185 pz) per neoplasie benigne epatiche costituite da HCA nel 59% dei casi (246 pz). Duecentocinquanta pazienti sono stati selezionati mediante *propensity score matching* per confrontare i risultati delle due tecniche chirurgiche. Lo studio ha dimostrato un vantaggio significativo per la chirurgia laparoscopica in termini di durata della degenza e morbidità post-operatoria globale (205).

Raccomandazione

In pazienti con diagnosi di adenoma epatico si suggerisce la resezione chirurgica laparoscopica rispetto alla resezione laparotomica in quanto può fornire risultati migliori in termini di complicazioni post-operatorie, di qualità della vita post-operatoria e di durata della degenza ospedaliera. Qualità dell'evidenza bassa (C); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 18 - In pazienti di sesso femminile con adenoma epatico in follow up è indicata la sospensione dei farmaci estrogenici per la riduzione di eventuali complicanze?

Non esistono trial clinici randomizzati che abbiano valutato l'outcome (crescita/complicanze) degli HCA in donne in trattamento con OCP vs donne con HCA che sospendono l'uso di questi farmaci. I dati disponibili riguardano studi prospettici su piccole casistiche, studi caso controllo, linee guida e case reports (138-140). Studi epidemiologici suggeriscono che l'incidenza di HCA sia maggiore (circa 40 volte) in donne che assumono OCP per lunghi periodi di trattamento. Il rischio di HCA è maggiore in donne di età > 30 anni che abbiano assunto OCP per una durata > 25 mesi ed in particolare quelli ad elevato contenuto estrogenico (140,143). L'uso di OCP ha un impatto anche sulla storia naturale degli HCA: infatti nel caso di trattamento con OCP sono più grandi e tendono a manifestare più frequentemente complicanze (sanguinamento) (143). L'interruzione degli OCP può determinare riduzione/regressione dell'HCA. Inoltre, gli HCA crescono e si complicano più facilmente durante la gravidanza (149). Più recentemente uno studio di coorte "cross sectional" su 48 donne in post menopausa osservate con ecografia ha suggerito che nelle donne con HCA < 5 cm in menopausa non sarebbe necessario continuare il follow up; dopo un periodo mediano di 60.5 mesi il 43,5% delle lesioni erano scomparse, il 32,6 % stabili e il 19,6 % ridotte (206). In un altro studio retrospettivo di coorte su 78 pazienti con HCA, Haring et al hanno osservato che il 37,2% delle donne mostravano una riduzione > 30% , il 5,1% regressione completa, il 56,4% stabilità della lesione e solo l'1,3 % progressione dopo una mediana di 1,3 anni dalla sospensione di OCP (188). Un recente documento della American Association for the Study of Liver Disease, sulla base di questi dati, raccomanda fortemente la sospensione di anticoncezionali contenenti estrogeni nelle donne con adenoma (207). In considerazione della evidenza di una possibile riduzione di volume dell'adenoma o del suo arresto di crescita a seguito della sospensione di OCP, dei rischi trascurabili per le pazienti derivanti dalla sospensione dell'assunzione e della sostituibilità di questi farmaci con altre procedure contraccettive che non implicano l'uso di ormoni, abbiamo valutato come forte la raccomandazione a favore della sospensione di OCP.

Raccomandazione

In pazienti di sesso femminile con adenoma epatico in follow up è raccomandata la sospensione dei farmaci estrogenici. Qualità dell'evidenza bassa (C); forza della raccomandazione 1 (forte)

PICO 19 - In pazienti con adenoma in follow up è indicata la sorveglianza periodica ecografica ravvicinata durante la gravidanza per il riconoscimento precoce di eventuali complicanze?

Le linee guida dell'American College of Gastroenterology (19), della Brazilian Society of Hepatology (27) e della European Association for the Study of the Liver (26) ed una recente revisione critica dei tre documenti di linee guida (179)

suggeriscono la necessità del monitoraggio durante la gravidanza e nel post partum di tutte le donne con HCA ed indicano nella ecografia la tecnica di immagine da preferire in questo contesto, essendo la TC e l'uso del gadolinio controindicati in gravidanza e consentendo l'uso della RM senza gadolinio nel 2° e 3° trimestre di gravidanza solo se strettamente necessario. Sono stati infatti descritti numerosi casi di accrescimento e rottura dell'HCA in gravidanza, con rischio di mortalità materno/fetale alta (59% e 62% rispettivamente) (208,209). La letteratura più recente (particolarmente in donne con HCA < 5 cm) suggerisce una logica di vigile attesa ("wait and see"). In uno studio su 12 pazienti con HCA epatico seguite per 17 gravidanze, non fu necessario alcun intervento in 14 gravidanze, in 2 fu eseguito un parto cesareo alla settimana 34 e 36 e nella gravidanza rimanente la paziente fu sottoposta a termoablazione dell'HCA nel primo trimestre (210). In un recente studio di tipo prospettico su 48 donne con HCA < 5 cm, seguite durante 51 gravidanze, solo in un caso è stata osservata crescita significativa (> 7 cm) della lesione che ha richiesto trattamento embolizzante. Nel 25,5% dei casi si è osservata modesta crescita (mediana 14 mm) e le gravidanze si sono concluse senza alcun rischio materno-fetale. Gli autori pertanto suggeriscono che la gravidanza nelle donne con HCA epatici < 5 cm comporti solo un minimo rischio per la madre e nessun rischio per il feto ed ipotizzano un trattamento conservativo. Il monitoraggio effettuato in questo studio è stato eseguito con ecografia a 14-20-26-32-38 settimane di gravidanza e 6-12 settimane post partum associando la RM in caso di aumento dimensionale della lesione (211). Uno studio recente di Haring et al (212) conferma la logica del "wait and see". In una serie monocentrica retrospettiva su 11 pazienti (4 con HCA > 5 cm), solo 2 pazienti hanno mostrato crescita della lesione ed in nessun caso si sono verificati fenomeni emorragici nel corso di un follow up mediano di 34 mesi. Nella loro revisione sistematica della letteratura (33 studi con 90 pazienti per un totale di 99 gravidanze) nelle 73 gravidanze di pazienti senza progressi interventi sull'HCA, 39 lesioni rimasero stabili (53,4%), 11 regredirono (15,1%) e 23 (31,5%) aumentarono di volume. Complessivamente sono stati osservati 15 sanguinamenti in HCA di diametro tra 6,5-17 cm, 8 nel corso della gravidanza, 2 durante il parto e 5 nel post partum. Gli autori concludono che l'emorragia dell'HCA, sebbene rara e verificata solo in HCA ≥ 6,5 cm, può essere fatale e pertanto suggeriscono la stretta sorveglianza ecografica degli HCA in gravidanza e nel post partum, ribadendo la necessità di ulteriori tecniche di immagine soprattutto nelle lesioni > 5 cm in accrescimento volumetrico. Le linee guida dell'American College of Gastroenterology (213) ed il recente documento della American Association for the Study of Liver Disease (207) ribadiscono la necessità di sorvegliare gli HCA in gravidanza mediante ecografia.

Raccomandazione

In pazienti con adenoma in gravidanza si suggerisce la sorveglianza ravvicinata mediante ecografia per identificare la crescita dell'adenoma. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

**Il timing di sorveglianza ecografica suggerito è 14-20-26-32 e 38 settimane di gravidanza e 6-12 settimane post-partum
Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)**

PICO 20 - In pazienti con adenoma epatico in follow up che desiderano sottoporsi a procedure di procreazione medicalmente assistita è indicata la sorveglianza ecografica ravvicinata per il riconoscimento precoce di eventuali complicanze?

Non esistono trial clinici randomizzati o studi osservazionali che abbiano valutato l'outcome di pazienti con HCA nel corso di terapia ormonale per la procreazione medicalmente assistita. E' noto che l'uso di farmaci estro-progestinici e la gravidanza hanno impatto sulla crescita e/o le complicanze dell'HCA (208,209). I dati possono essere derivati ed estrapolati da studi che abbiano valutato l'outcome in pazienti con adenoma in gravidanza (condizione che sul piano fisiologico si "avvicina" a quella della terapia estro-progestinica della infertilità e della procreazione medicalmente assistita) (210,211). Brady et al hanno riportato tre casi di HCA in giovani donne insorti dopo trattamento con noretindrone acetato per la terapia della endometriosi (214), Glinka et al hanno riportato un caso di evoluzione maligna di HCA in corso di terapia induttiva della ovulazione in un caso di infertilità (215) mentre Westaby et al in 60 pazienti sottoposti a terapia prolungata con metiltestosterone hanno documentato un solo caso di HCA (216).

Raccomandazione

In pazienti con adenomi e in terapia ormonale per la procreazione medicalmente assistita si suggerisce una sorveglianza ecografica ravvicinata. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

In relazione a quanto avviene in gravidanza, potrebbe essere suggerita l'ecografia ogni 6 settimane durante la terapia e a 6 e 12 settimane dopo la sospensione. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 21 - In pazienti adulti con diagnosi di adenomi epatici multipli (> 10) la resezione chirurgica offre risultati migliori del follow up?

Le linee guida della European Society for the Study of the Liver sulle lesioni benigne epatiche raccomandano che la gestione dei pazienti con HCA multipli dovrebbe essere basata sulla dimensione del tumore più grande, poiché la presentazione clinica e il rischio di sanguinamento o malignità non differiscono tra i pazienti con HCA singoli o multipli (26). Tuttavia, la storia naturale dell'adenomatosi epatica è scarsamente descritta in letteratura. Barbier et al. hanno dimostrato che, durante il follow-up fino a 26 anni, il 23% dei pazienti con adenomatosi epatica presentava una nuova lesione o un aumento delle dimensioni delle lesioni preesistenti all'imaging. La resezione chirurgica è stata effettuata in 4 pazienti (10%) a causa della modifica delle dimensioni o del numero dei tumori (172).

Raccomandazione

In pazienti con adenomi multipli si suggerisce il trattamento chirurgico resettivo in caso di degenerazione maligna o sanguinamento di una o più lesioni. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 22 - In pazienti adulti con diagnosi di adenomi epatici multipli (> 10) la resezione chirurgica offre risultati migliori del trapianto di fegato?

Chiche et al. hanno identificato un elenco di criteri maggiori e minori correlati a forme di adenomatosi epatica potenzialmente letali nelle quali è giustificato il ricorso al trapianto di fegato. La prova della trasformazione maligna di uno o più adenomi è di per sé sufficiente a giustificare il trapianto di fegato e rappresenta il cosiddetto criterio maggiore per tale indicazione. Altri parametri clinici o patologici (criteri minori) sono stati rilevati come fattori di rischio che indirizzano al trapianto: più di 2 emorragie gravi precedenti, più di 2 resezioni epatiche precedenti, presenza di adenomi beta-catenina mutati o infiammatori, malattia epatica sottostante presente (steatosi severa o anomalie vascolari), età > 30 aa. Utilizzando questi criteri al fine di aiutare il processo decisionale, si suggerisce una discussione sull'indicazione al trapianto di fegato quando il paziente ha il criterio principale o almeno 3 criteri minori (217). Reddy et al (218), in uno studio retrospettivo in 5 pazienti con glicogenosi I, sottoposti a trapianto epatico nell'intento di prevenire l'evoluzione in HCC, riportano, in tutti i

fegati espianati, l'evidenza di HCA multipli con emorragie focali e necrosi senza evidenza di malignità. Gli autori ritengono pertanto che il trapianto rimuovendo tutti i possibili HCA e correggendo il disordine metabolico offra la definitiva prevenzione dell'HCC in questo contesto clinico.

Raccomandazione

In pazienti adulti con diagnosi di adenomi epatici multipli (> 10) si suggerisce il trapianto di fegato in caso di degenerazione maligna o di alto rischio di scompenso funzionale epatico per resezione e nelle forme massive sintomatiche. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

CISTI SEMPLICI

Generalità

La cisti epatiche semplici sono lesioni congenite dovute ad uno sviluppo anomalo ed eccessivo durante l'embriogenesi di dotti biliari non comunicanti con l'albero biliare nei quali continuano ad accumularsi progressivamente secrezioni endoluminali di tipo sieroso (219). Microscopicamente, sono delimitate da un singolo strato di cellule epiteliali cuboidi o colonnari, simile alle cellule epiteliali dei dotti biliari; la maggior parte di esse presenta dimensioni < 3 cm, ma le cisti di maggiori dimensioni possono raggiungere 30 cm di diametro (19,220). Cisti multiple sono comuni nello stesso paziente, ma tale condizione è distinta dalla malattia policistica del fegato (PLD) che è caratterizzata dalla presenza di più di 20 cisti epatiche

Epidemiologia

L'incidenza è maggiore negli adulti di età superiore a 40-50 anni, con rapporto donne/uomini pari a 4:1 (19). La prevalenza è compresa tra il 2,5% e il 18% nella popolazione adulta (16,17). Uno studio di prevalenza effettuato mediante ultrasonografia in una popolazione ospedaliera pediatrica e adulta costituita da 1.541 casi consecutivi ha riportato una prevalenza complessiva pari a 11,3%, maggiore nelle donne rispetto agli uomini (12,5% vs 9,7%) con incremento significativamente progressivo in relazione all'età ed indipendentemente dal sesso (221). In uno studio analogo effettuato in una popolazione ospedaliera più ampia (45.319 pazienti) la prevalenza complessiva è risultata più bassa (5,8%) con un chiaro trend di incremento progressivo della prevalenza associato all'età (0,8% in soggetti di età < 30 aa, 38,5% in soggetti di età > 70 aa); la prevalenza è maggiore nelle donne e nella maggior parte dei casi le cisti sono solitarie (62,8% dei casi) (5).

PICO 23 - In pazienti adulti asintomatici con diagnosi di cisti semplice alle tecniche di immagine è necessario un follow up?

Il riscontro casuale di cisti semplice in un paziente asintomatico e con anamnesi negativa per malattie neoplastiche non sembra richiedere trattamento né follow-up. Sebbene esistano dati limitati sulla storia naturale di cisti asintomatiche, è stato dimostrato che non esiste rischio di trasformazione neoplastica (222) e quindi il beneficio della sorveglianza non è dimostrabile e non giustifica i costi. La raccomandazione si basa sull'opinione generata dalla pratica clinica piuttosto che da studi di follow-up sistematico su cisti semplici (19,27).

Raccomandazione

In pazienti adulti asintomatici con diagnosi di cisti semplice e con anamnesi negativa per neoplasie si suggerisce di non eseguire follow-up. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 24 - In pazienti adulti con diagnosi di cisti complessa alle tecniche di immagine è indicata l'esecuzione di indagini cito/istologiche per una più accurata caratterizzazione diagnostica?

Anche in considerazione della rarità di queste lesioni, non esistono studi sistematici con adeguata numerosità. I pochi dati disponibili suggeriscono che le indagini cito-istologiche hanno una bassa sensibilità. In uno studio di 17 casi, è stata riportata una sensibilità del 66% per la citologia ago-aspirativa nella diagnosi differenziale tra lesioni neoplastiche e non neoplastiche (223). La diagnosi di tumore mucinoso cistico (in passato denominato cistoadenoma biliare) richiede la identificazione dello stroma specializzato che non può essere campionato con cito-aspirato e che, essendo spesso solo focalmente rappresentato, ha bassa probabilità di essere identificato nel materiale ottenuto mediante biopsia percutanea (224,225). Le stesse considerazioni valgono per la diagnosi differenziale tra neoplasia papillare intraduttale e neoplasia papillare intraduttale con componente invasiva.

Raccomandazione

In pazienti adulti con diagnosi di cisti complessa alle tecniche di immagine, si suggerisce di non eseguire cito-aspirato o ago-biopsia in considerazione della bassa sensibilità diagnostica. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 25 - In pazienti adulti con diagnosi di cisti complessa è indicato il trattamento chirurgico rispetto al follow up?

La diagnosi differenziale di cisti epatica complessa comprende il tumore mucinoso cistico e le cisti semplici che hanno avuto progressi fenomeni di sanguinamento intracistico (226). In caso di sospetto radiologico di tumore mucinoso cistico, il trattamento chirurgico è consigliato poiché questi tumori hanno un rischio di trasformazione maligna stimato del 25%. In questi casi il tipo di trattamento chirurgico suggerito è l'escissione completa della cisti, poiché la sola fenestrazione sarebbe associata ad un più alto rischio di recidiva (227).

Raccomandazione

Si suggerisce il trattamento chirurgico nei pazienti adulti con diagnosi di cisti complessa. Qualora ci sia un sospetto radiologico preoperatorio di tumore mucinoso cistico, si suggerisce l'escissione completa della cisti (enucleazione o resezione epatica in relazione alla sede). Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata).

PICO 26 - In pazienti sintomatici con cisti semplici il trattamento offre risultati migliori del follow up?

Nella grande maggioranza dei pazienti, le cisti epatiche semplici sono asintomatiche anche se di grandi dimensioni e non richiedono alcun trattamento o sorveglianza. Nei casi sintomatici il sintomo più comune è rappresentato dal dolore in epigastrio o in ipocondrio destro. Altri sintomi sono causati dalla compressione delle strutture adiacenti e in particolare dello stomaco con conseguenti sintomi quali nausea, vomito e gonfiore post-prandiale. I sintomi possono raramente essere associati a complicanze come emorragia o ascessualizzazione della cisti. Uno studio ha confrontato retrospettivamente la

ricorrenza dei sintomi in pazienti sottoposti a trattamento chirurgico o conservativo. Un numero significativamente maggiore di pazienti del gruppo sottoposto a trattamento chirurgico rispetto al gruppo sottoposto a trattamento conservativo ha sperimentato completa risoluzione della sintomatologia addominale (228). A supporto di questa affermazione, un recente studio retrospettivo ha mostrato come la chirurgia migliori significativamente la qualità della vita in pazienti sintomatici con cisti semplici. Tuttavia, in questo studio manca un braccio di controllo trattato conservativamente (229).

Raccomandazione

In pazienti sintomatici con cisti semplici si suggerisce il trattamento rispetto al follow-up ai fini del miglioramento della qualità della vita. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 27

In pazienti sintomatici con cisti semplici il trattamento chirurgico offre risultati migliori del trattamento percutaneo (aspirazione associata a scleroterapia)?

L'aspirazione percutanea semplice della cisti non è raccomandata a causa della recidiva che avviene virtualmente in tutti i casi (19). Certamente efficace è invece l'aspirazione percutanea seguita da inoculazione intracistica di agenti sclerosanti come etanolo, minociclina, tetraciclina o polidocanolo previa esclusione di comunicazioni con l'albero biliare mediante inoculazione endocistica di mezzo di contrasto iodato. Il trattamento chirurgico di scelta è oggi rappresentato dalla fenestrazione laparoscopica che a partire dagli anni '90 ha progressivamente sostituito la fenestrazione laparotomica poiché caratterizzata da efficacia analoga, minore incidenza di complicanze e riduzione della durata della degenza (19). Una recente revisione sistematica con metanalisi ha dimostrato che la fenestrazione laparoscopica di cisti semplici sintomatiche è associata a miglioramento sintomatologico nel 90,2% dei casi, recidiva sintomatologica nel 9,6% e necessità di reintervento nel 7,1% (230). La qualità dell'evidenza va considerata molto bassa per la assenza di studi comparativi prospettici randomizzati. Sono disponibili due review sistematiche comparative. Nello studio di Moorthy et al l'aspirazione associata a scleroterapia e la

fenestrazione laparoscopica sono risultate egualmente efficaci nel determinare l'obliterazione parziale o completa della cisti trattata e nell'indurre remissione sintomatologica. L'aspirazione seguita da scleroterapia è risultata associata a una minore incidenza di complicazioni mentre la chirurgia è suggerita come trattamento di scelta nei casi in cui sussista il dubbio diagnostico di neoplasia mucinosa cistica, siano presenti comunicazioni con l'albero biliare o in cui la aspirazione seguita da scleroterapia sia stata inefficace (231). Nella più recente review di Furumaya et al la percentuale di persistenza dei sintomi è risultata più elevata dopo aspirazione associata a scleroterapia piuttosto che dopo fenestrazione laparoscopica (3.5% vs. 2.1%) ma la percentuale di complicazioni maggiori (1,7% vs 0,8%) e di recidiva post-trattamento (5,5% vs 0%) è stata maggiore nei pazienti trattati con fenestrazione laparoscopica rispetto a quelli sottoposti ad aspirazione associata a scleroterapia. Tuttavia, sono rilevabili potenziali bias nella conduzione dello studio poichè le dimensioni medie delle cisti trattate sono inferiori nel gruppo con trattamento percutaneo (9,3 cm) rispetto al gruppo con trattamento chirurgico (12,7 cm), e il follow-up medio risulta maggiore nelle serie chirurgiche (38 mesi) rispetto alle serie percutanee (26 mesi) (232).

Raccomandazione

In pazienti sintomatici con cisti semplici i risultati disponibili non dimostrano una superiorità del trattamento chirurgico (fenestrazione laparoscopica) su quello percutaneo (aspirazione associata a scleroterapia). Entrambi i trattamenti sono efficaci. Si suggerisce che la scelta tra le due opzioni tenga conto delle dimensioni e della sede della cisti, dell'esperienza del centro, della esistenza di comorbidità e delle preferenze del paziente. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 28 - a) In pazienti sintomatici con cisti semplici la fenestrazione laparoscopica dà risultati migliori della resezione epatica? b) In pazienti sintomatici con cisti semplici recidive la resezione epatica dà risultati migliori della fenestrazione laparoscopica?

Uno studio ha preso in esame 40 pazienti con cisti semplici trattati consecutivamente con fenestrazione (27 pazienti, 17 con tecnica laparotomica e 10 con tecnica laparoscopica) o con resezione epatica (13 pazienti). L'obiettivo primario includeva valutazione di mortalità e morbidità, durata dell'ospedalizzazione e la recidiva. Il gruppo della fenestrazione laparoscopica ha

presentato un tasso di morbidità post-operatoria e una durata dell'ospedalizzazione significativamente più bassi rispetto alla resezione e alla fenestrazione laparotomica. Ad un follow up medio di 20 mesi, non si sono verificate recidive nel gruppo della resezione, mentre il 22% del gruppo fenestrazione (6/27%) ha presentato recidiva, ma tra i casi recidivati solo 2 sono stati sintomatici (233). In un altro studio retrospettivo comparativo 67 cisti semplici sintomatiche sono state trattate con fenestrazione laparoscopica (48 casi), fenestrazione laparotomica (11 casi) e resezione (12 casi). La morbidità si è attestata rispettivamente al 15%, 30% e 42% dei casi con un tempo di ospedalizzazione medio di 3, 8 e 10 giorni. La recidiva si è verificata rispettivamente nel 29%, 36% e 27% dei casi, con il 4% dei pazienti che ha necessitato ancora di chirurgia nel gruppo della fenestrazione laparoscopica, il 18% nel gruppo fenestrazione laparotomica e nessuno nel gruppo della resezione (234). Non esistono studi che abbiano valutato comparativamente il trattamento chirurgico della recidiva dopo fenestrazione, pertanto, si suggerisce il trattamento resettivo rispetto alla fenestrazione sulla base dell'assenza di recidiva nei pazienti sottoposti a resezione nei due studi presi in esame (233,234). In caso di recidiva, è necessaria la resezione completa, comprendente un margine resettivo con evidenza di parenchima epatico normale, per escludere la presenza di cistoadenoma biliare e/o di cistoadenocarcinoma (235).

Raccomandazione

- a. In pazienti con cisti semplici sintomatiche si suggerisce la fenestrazione laparoscopica rispetto alla resezione epatica. Qualità dell'evidenza molto bassa (D), forza della raccomandazione 2 (condizionata)**
- b. In pazienti sintomatici con cisti semplici recidive dopo fenestrazione si suggerisce la resezione epatica rispetto alla fenestrazione. Qualità dell'evidenza molto bassa (D), forza della raccomandazione 2 (condizionata)**

CISTI PARASSITARIE

Generalità ed epidemiologia

L'echinococcosi cistica (EC), nota anche come "malattia idatidea" o "idatidosi", è un'infestazione causata da *Echinococcus granulosus*, un parassita che ha nei canidi l'ospite definitivo e nell'uomo e in numerosi altri animali (soprattutto bovini e ovini) un ospite intermedio (236). L'uomo e animali appartenenti al gruppo degli ungulati si infettano ingerendo le uova embrionate, emesse con le feci di ospiti definitivi. L'EC ha una distribuzione geografica cosmopolita e sono riportati casi in tutti i continenti, tranne che in Antartide. Si stima che oltre un milione di persone nel mondo siano affette da questa condizione (237). Il parassita è molto diffuso nelle zone in cui si praticano la pastorizia e l'allevamento di bestiame. E' infatti presente in Africa nord-orientale, Asia centrale, America Latina, Australia e nel bacino del Mediterraneo (235,236).

I fattori di rischio per la patologia non sono ancora del tutto definiti: sebbene alcuni autori abbiano proposto il contatto con animali infetti come fattore di rischio, sulla base del ciclo vitale del parassita, questa ipotesi non è mai stata dimostrata da studi sul campo. Anche una più elevata prevalenza della malattia nel sesso femminile, suggerita da alcuni studi, è stata smentita da una recente indagine ecografica di popolazione in tre paesi europei (238-240). E' verosimile che l'importanza di singoli fattori di rischio associati ad EC vari in base alla localizzazione geografica ed al livello socioeconomico delle persone coinvolte; inoltre di recente è stato ipotizzato un ruolo importante per la trasmissione oro-fecale con alimenti o acque contaminate. Il contatto con ospiti intermedi infetti o l'ingestione di organi con presenza di cisti parassitarie non costituisce invece un fattore di rischio per la patologia (239,240). Il fegato e i polmoni sono gli organi colpiti più frequentemente, ma le cisti possono svilupparsi in qualsiasi organo (242). La chirurgia ha rappresentato a lungo il trattamento principale per l'EC ma l'approccio disponibile oggi è flessibile e basato sullo stadio, sulla dimensione e sulla localizzazione delle cisti. Sono infatti disponibili quattro approcci o le loro combinazioni per il trattamento dell'EC: 1) terapia medica (benzimidazolici); 2) drenaggio percutaneo; 3) chirurgia; 4) attesa vigile ("watch-and-wait") (241).

Storia naturale e manifestazioni cliniche

Dopo che le uova (emesse con le feci dei canidi infetti) vengono ingerite da un ospite intermedio, gli embrioni (oncosfere) si schiudono, penetrano nella parete intestinale, entrano nei vasi sanguigni o linfatici e raggiungono gli organi bersaglio, dove si

sviluppano nello stadio larvale (metacestode) (236). All'interno dell'organo interessato il parassita forma una cisti a camera singola, che si espande lentamente con ingrandimento concentrico. La storia naturale dell'EC nell'uomo non è stata completamente chiarita e le attuali conoscenze sono basate sulle osservazioni ultrasonografiche ottenute soprattutto nel corso di screening di massa in aree endemiche (242,243). Si ritiene che nel tempo le cisti passino da una cavità uniloculare piena di liquido ad una lesione pseudo-solido, eventualmente calcificata. Il fegato è l'organo più comunemente interessato dallo sviluppo di cisti (69-75% dei casi). Lo sviluppo della cisti è lento e solitamente senza manifestazioni cliniche specifiche. Tuttavia, effetti meccanici, tossici o settici possono causare complicazioni e sintomi quali dolore addominale, dispepsia, febbre e manifestazioni allergiche. Le fistole biliari sono un evento comune, la cui frequenza aumenta proporzionalmente alle dimensioni della cisti (cisti con diametro maggiore di 7,5 cm presentano una probabilità dell'80% di essere associate a fistola biliare). La rottura vera e propria all'interno delle vie biliari con presenza di ittero, dolore addominale ed eventuale colangite è meno frequente (244,245). La sovrainfezione è anch'essa possibile, sia come complicanza in cisti non trattate che a seguito di procedure percutanee o di interventi chirurgici. La rottura nella cavità peritoneale (spontanea o a seguito di procedure interventistiche) può provocare shock anafilattico o addome acuto (241). Più raramente le cisti possono causare ipertensione portale e sindrome di Budd-Chiari o embolizzazione polmonare (246,247).

Diagnosi

Nelle cisti addominali l'esame ecografico rappresenta l'esame di scelta per la diagnosi di cisti da echinococco. L'ecografia ha infatti dimostrato una sensibilità molto alta (93-98%) ed una buona specificità (88-90%) (248-250). Gli stadi della classificazione della World Health Organization - Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE) su cui si basa la scelta del trattamento corrispondono ai vari aspetti ecografici delle cisti da echinococco (CE) (241). Si distinguono i seguenti stadi:

- Stadio attivo CE1: in questa fase la cisti si presenta come una raccolta anecogena ben definita. La parete della cisti può essere costituita da due linee iperecogene separate da uno strato ipoecogeno. All'interno della cisti è possibile osservare fini echi sospesi a causa della presenza di sabbia idatidea;
- Stadio attivo CE2: caratterizzato dalla presenza di multiple raccolte fluide ben definite delimitate da setti (pattern a "nido d'ape"); le cisti visualizzate all'interno sono comunemente chiamate "cisti figlie";

- Stadio transizionale CE3a: queste cisti possono apparire come una raccolta liquida ben definita, con linee curve nella cavità che sono dovute al distacco dell'endocisti dal pericistio (segno della ninfea o "water-lily sign").
- Stadio attivo CE3b: sono cisti prevalentemente solide con la presenza però di cisti figlie all'interno ad indicarne la vitalità.
- Stadio inattivo CE4: la matrice riempie completamente la cisti, creando un pattern ecografico che simula una lesione solida. E' possibile visualizzare all'interno della cisti delle membrane che configurano il "ball of wool sign" o "gomitolo di lana".
- Stadio inattivo CE5: in questo stadio la cisti è completamente solida ed è caratterizzata da un orlo calcifico parziale o completo con cono d'ombra posteriore.

La TC è la metodica di scelta per la valutazione delle lesioni extra addominali o addominali non visualizzabili in ecografia (e.g. pancreas in soggetti sovrappeso) e rimane una metodica di largo utilizzo nella valutazione preoperatoria dei pazienti. (251). TC e RM possono essere utilizzate da sole o in combinazione nel sospetto di complicazioni derivanti da cisti idatidiche; in caso di fistolizzazione biliare la RM con mdc epatospecifico può evidenziare il tratto fistoloso e il passaggio di mdc dalle vie biliari alla cisti (252)

Terapia medica

Il Mebendazolo (MBZ) è stato il primo benzimidazolico ad avere attività *in vivo* contro l'EC (253). Attualmente, l'albendazolo (ABZ) è il farmaco di scelta per il trattamento della EC, poiché la sua biodisponibilità, seppure scarsa, è superiore a quella di altri agenti antielmintici sperimentati. L'ABZ ha un'emivita di 8,5 ore e viene somministrato oralmente ad una dose giornaliera totale di 10-15 mg / kg divisa in due somministrazioni per il trattamento della EC (254). In Italia è disponibile una formulazione in compresse da 400 mg. In alternativa, quando ABZ non è disponibile, è possibile utilizzare MBZ ad una dose giornaliera totale di 40-50 mg/kg di peso corporeo. Per aumentare l'assorbimento intestinale, entrambi i farmaci devono essere assunti con cibi grassi e il trattamento deve essere continuato per 3-6 mesi (255,256). Lo schema terapeutico consigliato prevede l'esecuzione di terapia per 28 giorni consecutivi, intervallati da 14 giorni di pausa e deriva dagli studi

clinici sull'uso dell'albendazolo condotti tra gli anni '80 e '90, che avevano rilevato una potenziale epatotossicità. Tuttavia, attualmente la raccomandazione del WHO-IWGE è che la terapia venga svolta in maniera continuativa (257). Il trattamento esclusivamente con ABZ può essere preso in considerazione per cisti uniloculari (CE1 e CE3a) e di dimensioni inferiori a 6 cm come chiaramente dimostrato in una revisione sistematica. Il trattamento solo medico delle cisti CE2 e CE3b e più grandi di 6 cm si associa infatti ad un tasso di risposta significativamente inferiore e ad un più alto tasso di recidiva (258). Il trattamento con la sola terapia medica può essere considerato per i pazienti non trattabili con altre metodiche ma viene anche utilizzato in associazione alla chirurgia o alle tecniche di drenaggio percutaneo con l'obiettivo di ridurre la tensione interna della cisti, consolidare il risultato della tecnica impiegata e prevenire l'echinococcosi secondaria (259,260). Uno studio prospettico ha suggerito che un protocollo che associa ABZ e puntura, aspirazione, iniezione e riaspirazione (PAIR) di un agente scolicida (etanolo o soluzione salina ipertonica) riduce le possibilità di recidiva della cisti rispetto al trattamento con sola PAIR (261). Per quanto riguarda la chirurgia, il trattamento medico con ABZ è stato utilizzato per 8 settimane prima dell'intervento chirurgico, prima e dopo l'intervento e solo dopo l'intervento in tre gruppi di pazienti paragonati ad un quarto gruppo sottoposto a sola chirurgia. Al momento dell'intervento i pazienti sottoposti pre-operatoriamente a terapia con ABZ presentavano cisti vitali in misura nettamente inferiore rispetto ai pazienti non trattati (9,37% vs 96,87%); inoltre la percentuale di recidiva di malattia è risultata minore nei pazienti trattati con ABZ rispetto ai non trattati (4,16% vs 18,75%) (262). Tuttavia, lo studio limitato dalla ridotta numerosità campionaria, dalla natura monocentrica e dal ridotto tempo di follow-up medio (14 mesi) La tossicità epatica e midollare (quest'ultima molto rara) sono gli effetti avversi associati alla somministrazione di questi farmaci per cui si raccomanda generalmente di monitorare gli enzimi epatici e l'emocromo ogni due settimane durante i primi mesi di trattamento farmacologico. I benzimidazolici sono inoltre controindicati in caso di cisti a rischio di rottura e nelle donne in gravidanza per la possibile teratogenicità (263). Il Praziquantel 40 mg/kg una volta alla settimana in associazione con ABZ sembra essere più efficace nell'effetto scolicida rispetto al solo ABZ (264). Sono disponibili altri studi clinici che valutano questa combinazione, ma non chiariscono se il Praziquantel abbia un effetto farmacologico a sé stante o agisca solo aumentando l'assorbimento di ABZ (265).

Tecniche terapeutiche percutanee e chirurgiche

Il razionale di queste tecniche, che sono basate sull'iniezione endocistica di sostanze scolicide, è la riduzione dell'invasività e della morbilità rispetto alla chirurgia. La PAIR è risultata efficace in cisti di stadio CE1 e CE3a di dimensioni superiori a 5 cm.

Cisti di dimensioni inferiori hanno infatti dimostrato tassi di risposta soddisfacenti alla sola terapia medica. Inoltre, la PAIR non si presta al trattamento di cisti con componente solida (CE3b) o multiloculate (CE2) a causa della impossibilità ad ottenere una omogenea distribuzione della sostanza scolicida in tutta la formazione cistica. Prima della procedura è necessario valutare la presenza di comunicazioni con le vie biliari la cui possibilità è elevata in cisti di dimensioni maggiori di 7,5 cm. Una delle ragioni per cui le procedure percutanee sono poco diffuse è il timore che la manovra di puntura possa indurre shock anafilattico. Tale complicanza è peraltro infrequente poichè eventi anafilattici con esito letale o reversibili dopo terapia sono stati rispettivamente riscontrati nello 0,03% e nell'1,7% dei trattamenti percutanei secondo una rassegna sistematica (266). Per cisti di dimensioni superiori a 10 cm la PAIR è controindicata in ragione della grande quantità di liquido che è necessario drenare per il successo della procedura. Per il trattamento queste cisti è stata sviluppata la modified catheterization (MoCat) che consiste nel drenaggio ecoguidato, seguito dal posizionamento di un drenaggio a caduta lasciato a permanenza fino a che non si ha un drenaggio giornaliero inferiore a 10 ml (241). Nelle cisti CE3b e CE2 è stata applicata una tecnica di drenaggio radioguidato che però necessita di ulteriori studi e validazioni prospettiche (267).

Le tecniche chirurgiche impiegate nel trattamento dell'EC del fegato sono distinte in radicali e conservative. Le tecniche radicali prevedono la rimozione en-block delle cisti parassitarie, e includono operazioni di rimozione del parenchima circostante (emiepatectomia, lobectomia, segmentectomia), mentre le tecniche conservative consistono nella rimozione della cisti in toto passando dal piano di clivaggio delimitato dal pericistio. Secondo un recente consensus internazionale, gli interventi chirurgici dovrebbero essere descritti secondo un sistema di nomenclatura denominato Approach, Opening, Resection, Completeness (AORC) (268). Una recente meta analisi della letteratura ha evidenziato come gli interventi di tipo conservativo (endocistectomia) siano gravati da bassi tassi di mortalità (1,2%) e di complicanze sia intra-operatorie (14,8%) che post-operatorie (19,4%) . Il tasso di recidiva globale post-chirurgico è risultato essere del 4,8% (269).

PICO 29 - In pazienti adulti con diagnosi dubbia di cisti parassitaria alle tecniche di immagine è indicata l'esecuzione di indagini sierologiche per la conferma diagnostica?

La diagnosi si basa sulla combinazione di criteri clinici, strumentali e sierologici. L'associazione di questi elementi permette la definizione di diagnosi possibile, probabile o certa. La diagnosi è possibile se è presente storia clinica ed epidemiologica

compatibile insieme ad una sierologia positiva, probabile se oltre alla storia clinica le indagini strumentali e sierologiche sono positive ed è certa se viene dimostrata la presenza di protoscolici su liquido cistico dopo aspirazione o di componenti cistici dopo chirurgia (241). La metodica Western Blot si è dimostrata il singolo test con la più alta accuratezza (Sensibilità 83%, 95% CI 72–91%; Specificità 98%, 95% CI 91–100%) (270). L'utilizzo di due test di primo livello (ad esempio ELISA ed emoagglutinazione indiretta), con l'esecuzione della metodica Western Blot di conferma in caso di discordanza o di risultato concordante negativo, si è dimostrata una strategia altrettanto valida nel caso in cui il Western Blot non possa essere utilizzato in prima istanza (271).

Raccomandazione

In pazienti adulti con diagnosi dubbia di cisti parassitaria alle tecniche di immagine si suggerisce l'esecuzione di indagini sierologiche per la conferma diagnostica. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 30 - In pazienti adulti con diagnosi di cisti parassitaria singola o multipla è indicato un intervento terapeutico?

Le complicanze delle cisti attive sono frequenti e comprendono la rottura e l'infezione. La rottura si verifica fino al 35% delle cisti attive non trattate (272) e nella maggior parte dei casi avviene nell'albero biliare causando colangite e/o ostruzione (273). Più raramente la rottura può avvenire nel peritoneo, causando shock anafilattico o addome acuto (274). Una superinfezione della cisti è stata riscontrata nel 7,3% dei casi e questo evento può complicarsi con shock settico ed exitus (275). Un consensus di esperti, sulla base di questi dati, raccomanda il trattamento delle cisti attive (241).

Raccomandazione

In pazienti adulti con diagnosi di cisti parassitaria singola o multipla si suggerisce il trattamento dei pazienti con cisti in stadio CE1, CE2, CE3a e CE3b secondo la classificazione WHO-IWGE rispetto al follow-up allo scopo di evitare l'aumento

dimensionale e l'insorgenza di complicanze. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata).

PICO 31 - In pazienti con cisti parassitaria in stadio CE1 e CE3a secondo la classificazione WHO-IWGE, il trattamento chirurgico dà risultati migliori rispetto al trattamento percutaneo?

In uno studio prospettico comparativo 50 pazienti con CE con una componente liquida prevalente sono stati randomizzati a drenaggio percutaneo con tecnica PAIR o a chirurgia (cistectomia). Le due tecniche si sono dimostrate ugualmente efficaci nel trattamento delle cisti; tuttavia, i pazienti sottoposti a drenaggio percutaneo hanno presentato un numero statisticamente inferiore di complicanze, con una durata dei tempi di degenza nettamente inferiore (276). Il trattamento PAIR è meno invasivo rispetto al trattamento chirurgico ed in pazienti con CE in stadio CE1 e CE3a è stato riportato un tasso di successo della procedura del 97%. I tassi di mortalità e morbilità variano rispettivamente dallo 0% all'1% e dall'8,5% al 32% (277-280). È stato dimostrato da uno studio prospettico comparativo che la somministrazione adiuvante peri-operatoria di albendazolo riduce le possibilità di recidiva della cisti (261). La PAIR dovrebbe essere preferita alle altre metodiche percutanee (es.: tecnica di cateterismo con soluzione salina ipertonica ed etanolo) per il trattamento delle cisti epatiche CE1 e CE3a, a causa della minore incidenza di complicanze maggiori e della minore durata della degenza ospedaliera (281). Una recente rassegna sistematica e metanalisi della letteratura ha evidenziato come i risultati della PAIR siano simili a quelli della chirurgia laparoscopica in termini di efficacia e sicurezza (282). Gli esperti del WHO-IWGE suggeriscono di procedere al trattamento delle cisti CE1 e CE3a con terapia percutanea se questo sono di dimensioni superiori a 5 cm, mentre cisti di dimensioni inferiori possono essere in prima istanza trattate con la sola terapia medica (241).

Raccomandazione

a. In pazienti con cisti parassitaria epatica in stadio CE1 e CE3a di dimensioni superiori a 5 cm si suggerisce il trattamento percutaneo PAIR rispetto al trattamento chirurgico. Qualità dell'evidenza molto debole (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

b. In pazienti con cisti parassitaria epatica in stadio CE1 e CE3a di dimensioni inferiori a 5 cm si suggerisce il trattamento con la sola terapia medica. Qualità dell'evidenza molto debole (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 32 - In pazienti con cisti parassitaria in stadio CE2 e CE3b secondo la classificazione WHO, il trattamento chirurgico dà risultati migliori del trattamento percutaneo?

I trattamenti chirurgici radicali o conservativi delle CE sono associati a mortalità perioperatoria compresa tra lo 0% e il 6.5%, a morbilità tra il 12% e l'84%, e a recidiva tra lo 0% e il 30% (283-287). Tra i trattamenti percutanei, la tecnica MoCaT (tecnica di cateterizzazione modificata) è stata descritta per la prima volta da Akhan nel 2007 (288) per il trattamento delle cisti in stadio CE2 e CE3b. Questa tecnica ha il vantaggio di essere radicale come la chirurgia nelle cisti plurisetate o con cisti figlie essendo capace di inattivare i parassiti, evacuare la cavità cistica, rimuovere lo strato germinativo e obliterare la cavità residua. Risultati incoraggianti utilizzando questa tecnica sono stati riportati in piccoli gruppi di pazienti (289-291). Tuttavia, la tecnica MoCat è disponibile in pochissimi centri e non esistono studi comparativi con la chirurgia che al momento rimane il trattamento standard delle cisti in stadio CE2 e CE3b.

Raccomandazione

In pazienti con cisti parassitaria in stadio CE2 e CE3b si suggerisce il trattamento chirurgico rispetto a quello percutaneo o alla sola terapia medica. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 33 - In pazienti con cisti parassitaria asintomatica/inattiva in stadio CE4 e CE5 secondo la classificazione WHO, il trattamento chirurgico o percutaneo dà risultati migliori del follow up?

Nella classificazione ecografica WHO-IWGE le cisti in stadio CE4 e CE5 sono considerate inattive. Non esistono in letteratura studi randomizzati che confrontino la chirurgia o i trattamenti percutanei alla attesa vigile o strategia "watch and wait". Di conseguenza, la raccomandazione si basa su studi osservazionali retrospettivi che hanno evidenziato un rischio di

riattivazione e/o di complicanze trascurabile in pazienti sottoposti al solo follow-up ecografico. Nello specifico, in uno studio 38 pazienti con 47 cisti epatiche in stadio CE4 e CE5 sono stati seguiti con controlli ecografici effettuati ad intervalli di 6-12 mesi per almeno 2 anni (tempo medio di follow-up 52 mesi). Nel 97,4% dei pazienti le cisti sono rimaste inattive e non si è verificata nessuna complicanza (292). E' stato recentemente pubblicato un aggiornamento della stessa coorte che ha incluso nuovi pazienti naive a trattamento chirurgico o percutaneo con un periodo di follow-up ecografico di almeno 2 anni. Lo studio comprendeva 53 pazienti con 66 cisti con un periodo medio di osservazione di 52 mesi e con il 41,5% dei pazienti seguiti per un periodo di 5 anni. Durante il follow-up il 98,5% delle cisti sono rimaste inattive ed è stata osservata solo una riattivazione dopo 24 mesi di follow-up. Non si è verificata nessuna complicanza durante il periodo di osservazione (293). Risultati sovrapponibili sono stati evidenziati in un coorte prospettica di 30 pazienti mai sottoposti ad alcuna terapia con 46 cisti inattive (43 delle quali epatiche) seguite nel tempo. Nessuna riattivazione è stata segnalata in un tempo medio di osservazione di 5,4 anni (294).

Raccomandazione

In pazienti con cisti parassitaria asintomatica/inattiva in stadio CE4 e CE5 si suggerisce il follow-up rispetto al trattamento. Qualità dell'evidenza molto bassa (D), forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 34 - In pazienti con cisti parassitaria singola o multipla complicata è indicato il trattamento chirurgico?

La complicanza più frequente e potenzialmente fatale delle CE è la rottura nell'albero biliare. Questi pazienti presentano dolore addominale, ittero, colangite o shock settico. Il trattamento di scelta è quello chirurgico e una rassegna sistematica della letteratura ha dimostrato che la migliore strategia terapeutica consiste nell'esplorazione del coledoco attraverso colangiografia intra-operatoria e coledocosopia (295). Quando il tratto biliare è liberato da tutto il contenuto cistico, appare sufficiente il posizionamento di tubo di Kehr. Uno studio retrospettivo comparativo su 80 pazienti ha evidenziato che la percentuale di morbidità a seguito della esecuzione di questa metodica è risultata significativamente inferiore a quella della coledocoduodenostomia (18% vs 40%) (296). Quando possibile, bisogna prendere in considerazione anche il trattamento

chirurgico della cisti. In uno studio su 35 cisti complicate trattate con una strategia chirurgica mirata a rimuovere simultaneamente la cisti, il tessuto pericistico e il tratto fistoloso, si sono osservate morbidità post-operatoria del 23%, 0% di mortalità e 0% di ricorrenza della malattia in un periodo di follow-up > a 8 anni (297).

Raccomandazione

In pazienti con cisti parassitaria singola o multipla complicata si raccomanda il trattamento chirurgico. Qualità dell'evidenza bassa (C); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

MALATTIA POLICISTICA DEL FEGATO

Generalità ed epidemiologia

La malattia policistica del fegato (PLD) è geneticamente determinata e responsabile dello sviluppo di cisti epatiche in numero superiore a 20 (19,298,299). Si presenta in due forme a seconda della presenza o dell'assenza di rene policistico autosomico dominante (ADPKD) (299). Entrambe le condizioni presentano un'ereditarietà di tipo autosomico dominante. La PLD associata a ADPKD è legata a mutazioni del gene PKD1 presenti in circa 85% dei pazienti (braccio corto del cromosoma 16, codificante per la policistina-1) o del gene PKD2 documentabili nel rimanente 15% dei pazienti (cromosoma 4, codificante per la policistina-2), mentre nella PLD non associata a ADPKD, che è anche denominata malattia policistica del fegato autosomica dominante (ADPLD), sono presenti mutazioni eterozigoti dei geni PRKC-SH (cromosoma 19, codificante per la proteina endocistina) o SEC63 (cromosoma 6, codificante per la proteina Sec63p) (300-305). Sia nell'ADPKD che nella ADPLD le mutazioni delle proteine succitate si associano ad alterazioni funzionali delle ciglia dell'epitelio biliare per cui entrambe sono incluse nell'ambito delle malattie fibrocistiche epatorenali o ciliopatie (304). In particolare, le policistine 1 e 2 svolgono un ruolo essenziale nella promozione dell'adesione delle cellule ciliate nel fegato e nel rene mentre l'endocistina e la proteina Sec63 sono coinvolte nella regolazione funzionale del reticolo endoplasmatico (306).

L'ADPKD è la più comune malattia renale umana monogenetica, ha una prevalenza di 1:400- 1:1000 coinvolge fino allo 0,2% della popolazione generale. L'associazione di PLD nei pazienti con ADPKD è presente in un numero di casi compreso tra 20% e 75% (306). La prevalenza della ADPLD isolata è nettamente minore e pari a ca. 1:100.000 ed è analoga in entrambi i sessi, ma la popolazione femminile è associata a patologie epatiche più gravi (307-310).

Storia naturale

Nella PLD le cisti epatiche crescono lentamente nel tempo e il loro tasso di aumento volumetrico annuale sembrerebbe compreso tra 0,9 e 3,2% (219,311,312). Il sesso è chiaramente associato alla gravità della malattia. Infatti, le pazienti di sesso femminile costituiscono più dell'80% del totale dei pazienti sintomatici con PLD (313) e questo dato è in accordo con il fatto che la grande maggioranza (> 80%) dei pazienti con PLD che ricevono il trapianto di fegato è di sesso femminile (314). Le

donne giovani (<48 anni) sono coloro che progrediscono più velocemente e dimostrano incremento del volume totale del fegato (TLV) di entità maggiore (+ 4,8%) maggiore rispetto alle donne anziane (+ 0,6%) o agli uomini (0,1%) (299,315). Queste differenze sesso-correlate possono essere spiegate in relazione allo stato ormonale delle donne. Uno studio di coorte ha evidenziato che il numero e la dimensione delle cisti epatiche in ADPKD è correlato al numero di gravidanze. Altri studi hanno documentato nella PLD un'associazione tra estrogeni e dimensioni del fegato (310,316). L'effetto del trattamento con estrogeni su PLD è stato testato in uno studio clinico controllato in 19 donne in età post-menopausale con ADPKD. Il trattamento della durata di un anno ha causato un aumento volumetrico significativamente maggiore nelle pazienti trattate rispetto alle pazienti non trattate ma non l'aumento volumetrico dei reni (310). Tuttavia, due recenti studi retrospettivi di grandi dimensioni non hanno stabilito un'associazione tra uso di estrogeni e aumento volumetrico del fegato (317,318). Negli ultimi decenni, il dosaggio di estrogeni nei contraccettivi orali è considerevolmente diminuito e questo potrebbe spiegare il risultato contraddittorio tra gli studi più vecchi e quelli più recenti

Nella ADPLD l'insorgenza di insufficienza epatica e morte epato-correlata costituisce un evento raro mentre al contrario si stima che l'insufficienza epatica costituisca la causa di decesso nel 10% dei pazienti con ADPKD (306). Infatti, se è vero che i pazienti con ADPLD isolata hanno cisti più numerose e più grandi dei pazienti con ADPKD e PLD, sembra evidente che questi ultimi hanno una maggiore prevalenza di comorbidità e un rischio maggiore di complicazioni fegato-correlate e quindi di indicazione al trapianto di fegato (319).

Sintomatologia e complicazioni

In oltre l'80% dei casi di PLD la malattia è asintomatica; quando presenti, i sintomi sono principalmente correlati all'epatomegalia e agli effetti di compressione sugli organi circostanti del fegato aumentato di volume o alle dimensioni di una o più cisti. Tipici sintomi sono distensione e dolore addominale, sazietà precoce, nausea, dispnea, edema degli arti inferiori e ascite. Sono stati sviluppati due questionari sintomatologici specifici per PLD relativi ai sintomi correlati alla malattia (ad es. dolore addominale, perdita di appetito, precoce sazietà, nausea); POLCA (PLD complaint-specific assessment) e PLD-Q (PLD-questionario) (320,321). La presenza di sintomi oggettivi piuttosto che di alterazioni psicologiche impatta sulla riduzione della qualità della vita ed esiste una correlazione positiva tra la presenza/entità dei sintomi, il peggioramento della qualità della vita e l'incremento del TLV (322,323).

Le complicazioni sono rare e comprendono rottura, emorragia endocistica e infezione delle cisti. L'emorragia cistica si manifesta prevalentemente in cisti di grandi dimensioni (dimensione media 11 cm) e può manifestarsi con dolore acuto nell'addome superiore o sul fianco. Alta pressione intracistica, rapida crescita della cisti o un trauma diretto sono presunti fattori scatenanti per questa complicazione.

L'infezione di una o più cisti è caratterizzata da combinazione di dolore, malessere e febbre e può complicarsi con sepsi e decesso in assenza di trattamento. L'identificazione di cellule infiammatorie e batteri nel liquido aspirato dalla cisti è considerato il gold standard per la diagnosi. L'incidenza è stata stimata all'1% di tutti i pazienti con PLD (324). La maggior parte delle infezioni derivano da traslocazione di batteri attraverso la barriera intestinale (più comunemente *Escherichia coli* e *Klebsiella*) (325). Il trattamento antibiotico è guidato dalla coltura ed è raccomandato come terapia di prima linea, mentre il drenaggio della cisti dovrebbe essere considerato come terapia di seconda linea. Nei pazienti con PLD possono essere riscontrate ipertensione portale risultante dalla compressione delle diramazioni portali o delle vene sovraepatiche e colestasi secondaria alla compressione dei dotti biliari adiacenti alle cisti. In uno studio retrospettivo effettuato su 125 pazienti con PLD è stato dimostrato sviluppo di ipertensione portale nel 6% dei casi durante il follow up (313) e nel 40% dei pazienti con PLD inseriti in lista d'attesa per trapianto di fegato (326). La causa principale è rappresentata dallo sviluppo di ostruzione al deflusso venoso epatico, caratterizzata dalla riduzione del deflusso venoso dal fegato nella vena cava inferiore su base compressiva, e la conseguenza clinica più comune è la presenza di ascite che è correlata positivamente al volume del fegato e ad anamnesi positiva per precedenti procedure chirurgiche addominali (327). La presenza di varici esofago-gastriche è invece rara in pazienti con PLD e la sua prevalenza è risultata solo del 2% in pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato (326).

Il deterioramento funzionale epatico è raro nella PLD e la maggior parte dei pazienti presenta parametri di funzionalità epatica nella norma. Tuttavia, nei pazienti sintomatici le alterazioni dei parametri di colestasi e di epatocitocrosi sono comuni e riscontrabili in una percentuale di casi compresa tra 15% e 70% (328). I markers tumorali come CA 19-9 (47% dei casi), CEA, CA 125 e alfafetoproteina possono presentare valori falsamente elevati. In particolare, l'incremento dei livelli endocistici e sierici del CA 19-9 è dovuto all'aumentata produzione e secrezione di questo polipeptide da parte dell'epitelio delle cisti (329). L'incidenza di aneurismi cerebrali concomitanti è dell'8%, mentre il prolasso della valvola mitrale si verifica nel 25% nei pazienti con PLD associata con ADPKD (330).

Diagnosi e stadiazione

L'ecografia evidenzia multiple formazioni rotondeggianti a contenuto fluido, anecogene, rotondeggianti o ovali, con margini netti e rinforzo di parete posteriore. Se le cisti presentano irregolarità o ispessimento parietali, setti o alterazioni dell'attenuazione o dell'ecogenicità alle tecniche di immagine citate, va considerata la possibilità di una complicazione (come emorragia o infezioni) o la necessità di una diagnosi differenziali con lesioni neoplastiche di tipo cistico come cistoadenomi o cistoadenocarcinoma (328). Non vi è indicazione a sorveglianza periodica nel paziente asintomatico ma le tecniche di immagine hanno un ruolo essenziale nella pianificazione dell'intervento nei pazienti sintomatici che necessitano di un intervento terapeutico (306).

Il volume del fegato è un marker prognostico e il principale endpoint per verificare l'efficacia delle strategie terapeutiche poiché influisce sui sintomi e sulla qualità della vita. Il volume del fegato viene valutato mediante TC o RM usando software semi-automatici. Esistono due classificazioni disponibili che distinguono fenotipi lieve, moderato e grave sulla base del volume totale del fegato corretto per l'altezza del paziente (htTLV) (318,331). In base alla classificazione descritta da Kim la gravità della malattia è classificata come lieve (htTLV <1.600 ml), moderata (htTLV 1.600–3.200 ml/m) e severa (TLV > 3.200 ml/m) (331).

PICO 35

E'indicato lo screening ecografico per la diagnosi precoce della malattia nei consanguinei asintomatici di pazienti adulti con malattia policistica del fegato isolata?

La PLD è associata a due distinti disordini ereditari: l'ADPLD (autosomal dominant polycystic liver disease) in cui il fegato è l'unico organo colpito e l'ADPKD (autosomal dominant polycystic kidney disease) in cui i reni sono gli organi colpiti e il fegato è coinvolto in una percentuale di casi compresa tra 20% e 75% (305). Studi familiari suggeriscono che la penetranza della malattia è incompleta e pari a circa l'80%; per questo motivo, il 20% dei portatori della mutazione possono non manifestare

fenotipicamente la malattia. I test genetici e lo screening familiare nella ADPLD non influenzano la gestione clinica individuale (299). Infatti, anche se esistono evidenze sull'efficacia della terapia medica nel ridurre il volume totale del fegato e i sintomi della malattia policistica epatica, tale terapia è indicata esclusivamente per i pazienti sintomatici con malattia moderata o severa e ridotta qualità di vita. In assenza di trattamenti disponibili capaci di modificare la storia naturale della malattia in pazienti asintomatici, al momento non appare dunque indicato lo screening ecografico nei consanguinei dei pazienti sintomatici.

Raccomandazione

Si suggerisce di non eseguire lo screening ecografico nei consanguinei asintomatici di pazienti con malattia policistica isolata del fegato. Qualità dell'evidenza molto bassa (D), forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 36 - In pazienti adulti con diagnosi ecografica di malattia policistica del fegato è indicata una valutazione con risonanza magnetica con mezzo di contrasto per la stadiazione della malattia e la diagnosi differenziale con altre patologie epatiche quali amartomatosi biliare, cisti peribiliari e malattia di Caroli?

La diagnosi di PLD può essere ottenuta dall'identificazione di più di 20 cisti epatiche alle tecniche di immagine quali ecografia, TC o RM. TC e RM provvedono ugualmente alla stadiazione perché consentono di valutare a) l'estensione intraepatica di malattia; b) il coinvolgimento di altri organi addominali; c) eventuali complicanze delle cisti come sanguinamenti o ingrandimenti volumetrici con conseguente compressione ab estrinseco di organi dell'addome superiore.

La RM con mdc epatospecifico nella fase di escrezione biliare (colangio-RM funzionale) consente anche una corretta diagnosi differenziale di questa forma dalle altre patologie cistiche congenite epatiche, quali la malattia di Caroli (CD) appartenenti alla famiglia delle malattie fibropolicistiche del fegato (219,332,333), documentando l'assenza di comunicazione tra vie biliari e cisti. Al contrario, nella CD è presente una comunicazione tra le cisti e l'albero biliare intraepatico con conseguente opacizzazione da mdc delle formazioni cistiche (334). Nell'amartomatosi biliare, i complessi di Von Meyenburg, formazioni

simil-cistiche epatiche che caratterizzano la malattia, non sono in comunicazione con le vie biliari. In questa patologia le cisti sono solitamente molto piccole (<1,5 cm), innumerevoli, dimensionalmente uniformi tra loro rispetto alle formazioni cistiche tipiche della PLD, e molto meglio evidenziate in RM per la loro iperintensità nelle sequenze T2-pesate (335-337). Le cisti peribiliari sono solitamente di piccole dimensioni (<20 mm), localizzate lungo le vie biliari intraepatiche di grosso calibro negli spazi peri-biliari, per la maggior parte localizzate in sede peri-ilare e in prevalenza associate alla cirrosi epatica, alla trombosi portale e alla malattia policistica dominante del rene; anch'esse non mostrano comunicazione con i dotti biliari corrispondenti (338).

Raccomandazione

Nei pazienti con diagnosi ecografica di malattia policistica del fegato, si suggerisce lo studio mediante risonanza magnetica con mezzo di contrasto epatospecifico per la corretta diagnosi differenziale con le altre patologie appartenenti alla stessa famiglia delle malattie epatiche fibropolicistiche (amartomatosi biliare e malattia di Caroli) e con le cisti peribiliari oltre che per la stadiazione di malattia. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 37 - In pazienti adulti con malattia policistica del fegato asintomatica, il trattamento chirurgico (fenestrazione laparoscopica) o percutaneo (aspirazione associata a scleroterapia) dà risultati migliori rispetto al follow up?

Il follow-up è necessario affinché si possa monitorare l'eventuale incremento dimensionale delle cisti epatiche e la comparsa di complicanze come emorragia e infezione. L'aumento dimensionale patologico delle cisti epatiche può provocare un effetto massa con conseguente compressione degli organi adiacenti e insorgenza di dispnea, dolore addominale, sazietà precoce, nausea, perdita di peso e malnutrizione. Sono stati convalidati due questionari specifici per la valutazione dei sintomi correlati alla malattia policistica del fegato (PLD): POLCA (PLD complaint-specific assessment) e PLD-Q (PLD- questionario) (320, 321). Entrambi possono essere utilizzati per valutare il carico sintomatologico di malattia e i cambiamenti dopo eventuale trattamento. Recentemente per lo screening dei pazienti con PLD a rischio di sviluppare sepsi è stato sviluppato lo score quick Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) che include frequenza respiratoria elevata, stato cognitivo alterato (valutato mediante Glasgow Coma Scale) e pressione arteriosa sistolica inferiore o uguale a 100 mmHg (339). In rari casi il

trattamento può essere considerato anche in pazienti asintomatici con cisti dominanti causa di compressione e distorsione di strutture anatomiche intra o periepatiche. In particolare, nella PLD grandi cisti epatiche causano raramente compressione diretta della vena porta con conseguente sviluppo di ipertensione portale (340).

Raccomandazione

In pazienti adulti con malattia policistica del fegato asintomatica si suggerisce il follow up con la somministrazione periodica di questionari dedicati per la valutazione dei sintomi. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 38 - In pazienti adulti con malattia policistica del fegato sintomatica il trattamento con analoghi della somatostatina dà risultati migliori rispetto al follow up?

Le evidenze alla base di questa raccomandazione si basano su studi randomizzati controllati e su una metanalisi. Nello specifico, in uno studio randomizzato controllato in doppio cieco 54 pazienti con ADPLD o con PLD associata a ADPKD hanno ricevuto lanreotide 120 mg una somministrazione sottocute ogni 28 giorni per 24 settimane o placebo. Nel gruppo lanreotide è stata dimostrata una significativa riduzione del volume epatico rispetto al gruppo placebo indipendentemente dalla causa genetica della PLD e in assenza di significativi eventi avversi (312). In una recente metanalisi che ha incluso 6 studi (5 studi randomizzati controllati e uno studio randomizzato crossover), per un totale di 592 pazienti, emerge un chiaro effetto degli analoghi della somatostatina sulla riduzione del TLV. La stessa metanalisi suggerisce un vantaggio della lanreotide sull'octreotide, tuttavia l'esiguo numero degli studi non consente di trarre conclusioni definitive (341). Per quanto riguarda il dosaggio della lanreotide, un'analisi di due studi randomizzati (342) ha confrontato il dosaggio di 90 mg con quello di 120 mg. L'analisi è stata condotta su 132 pazienti (26 placebo, 55 lanreotide 90 mg, 51 lanreotide 120 mg) e si è assistito rispettivamente dopo 6 mesi di trattamento ad un incremento del TLV di 36 mL nel gruppo placebo, un decremento di 82 mL nel gruppo lanreotide 90 mg e un decremento di 123 nel gruppo lanreotide 120 mg ($p=0.002$). Gli autori concludono che entrambi i dosaggi sono efficaci nel ridurre il TLV e che il dosaggio da 120 mg sembra più efficace; tuttavia, il dosaggio da 90

mg presenta meno effetti collaterali e pertanto può essere utilizzato in caso di intolleranza al dosaggio da 120 mg. Una pooled analysis condotta su due studi randomizzati controllati (343) ha evidenziato che il trattamento con analoghi della somatostatina migliora la qualità della vita in pazienti affetti da PLD. Infine, una pooled analysis condotta su 107 pazienti inclusi in 3 studi randomizzati controllati ha mostrato che le donne giovani (d'età inferiore a 48 anni) sono il sottogruppo di pazienti che risponde meglio alla terapia con analoghi della somatostatina (315). Tutti i risultati dei trial sono basati su periodi di trattamento compresi tra 6 mesi e 3 anni, si rendono quindi necessari studi sull'efficacia di una terapia di mantenimento di lunga durata.

Raccomandazione

In pazienti adulti con malattia policistica del fegato sintomatica si raccomanda il trattamento con analoghi della somatostatina che consente risultati migliori rispetto al follow-up in termini di riduzione del volume delle cisti e della sintomatologia. Qualità dell'evidenza bassa (C), forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 39 - In pazienti adulti con malattia policistica del fegato e una o più cisti dominante sintomatica il trattamento chirurgico è più efficace del trattamento percutaneo ai fini della remissione sintomatologica?

Alcuni studi retrospettivi hanno evidenziato come il trattamento chirurgico sia efficace nella remissione della sintomatologia in pazienti con PLD e con una o più cisti dominanti sintomatiche (344-348). Una review sistematica con metanalisi volta ad analizzare l'efficacia del trattamento chirurgico con fenestrazione laparoscopica in pazienti con cisti sintomatiche ha incluso 15 studi eseguiti su pazienti con PLD. Il tasso di complicanze post-operatorie si è attestato al 29.3% ed è risultato superiore rispetto a quello riscontrato nei pazienti con cisti solitarie. Tuttavia, il tasso di mortalità non è risultato significativamente diverso rispetto a quello dei pazienti con cisti solitarie: 2,3% (95% CI 0,4 -5,6%) vs 1,0% (95% CI 0,5-1,6%). La limitatezza dei dati nei pazienti con PLD non ha consentito di esprimere un giudizio riguardo a differenze nella remissione della sintomatologia (230). Anche l'aspirazione seguita da scleroterapia della cisti si è dimostrata efficace nel trattamento dei sintomi legati a cisti dominanti nella PLD (349). In una recente revisione sistematica sulla sicurezza e sull'efficacia dell'aspirazione-scleroterapia includente 16 studi relativi sia al trattamento di cisti solitarie sintomatiche che di cisti

sintomatiche in PLD, la riduzione dei sintomi e la risoluzione completa sono state osservate rispettivamente nel 72% e nel 59% dei pazienti con PLD a fronte del 94% e dell'82% osservato nei pazienti con cisti solitarie. Il più frequente effetto collaterale è stato rappresentato dal dolore post-procedurale (prevalenza 5-90%) e dal sanguinamento (prevalenza 2-23%). Non sono stati segnalati casi di mortalità peri-procedurale (350).

Raccomandazione

In pazienti adulti con malattia policistica del fegato e una o più cisti dominante sintomatica i risultati disponibili non dimostrano superiorità del trattamento chirurgico (fenestrazione laparoscopica/resezione chirurgica) su quello percutaneo (aspirazione associata a scleroterapia preceduta da esclusione contrastografica di comunicazione tra la cisti trattata e l'albero biliare). Entrambi i trattamenti sono efficaci e si suggerisce che la scelta tra le due opzioni tenga in considerazione le dimensioni e la sede della cisti, l'esperienza del centro, la presenza di comorbidità e le preferenze del paziente. Qualità dell'evidenza molto bassa (D), forza della raccomandazione 2 (condizionata)

PICO 40 - In pazienti adulti con malattia policistica del fegato con sintomi clinicamente rilevanti o con compromissione misurabile della qualità della vita il trapianto di fegato è più efficace di altri trattamenti?

Commento: Il trapianto di fegato è l'unico trattamento curativo ma va preso in considerazione solo in una minoranza di pazienti con PLD e con epatomegalia massiva associata a grave malnutrizione o altre complicanze gravi come infezioni o emorragie ricorrenti delle cisti o ipertensione portale causa di ascite non trattabile e in cui è prevedibile una scarsa efficacia delle terapie disponibili non trapiantologiche (299,351). Già Starzl negli anni Sessanta descriveva "una sindrome da esaurimento letale", caratterizzata da dolore intrattabile, cachessia e grave astenia come la principale indicazione per il trapianto (352). Oltre che per la severità dei sintomi, i pazienti spesso hanno indicazioni al trapianto per migliorare una qualità di vita severamente e oggettivamente compromessa (353). La sopravvivenza a 1 e 5 anni per il trapianto combinato fegato-rene è rispettivamente dell'86% e dell'80%; per il trapianto di fegato da solo è del 93% e del 92% (315). Molto

recentemente, è stata riportata una probabilità complessiva di sopravvivenza del 100% a 1 anno e del 96% a 3, 5 e 10 anni di follow-up (354).

Raccomandazione

Il trapianto di fegato è suggerito in pazienti adulti con malattia policistica del fegato massiva (rapporto volumetrico cisti/parenchima epatico > 1), con sintomi clinicamente rilevanti come malnutrizione severa, complicanze dell'ipertensione portale, colestasi severa, emorragia o infezione cistica ricorrente, o con compromissione misurabile della qualità della vita. Qualità dell'evidenza bassa (C), forza della raccomandazione 2 (condizionata)

BIBLIOGRAFIA

- 1) Orme NM, Fletcher JG, Siddiki HA, et al. Incidental findings in imaging research: evaluating incidence, benefit, and burden. *Arch Intern Med* 2010;170:1525-1532
- 2) CNEC - Centro Nazionale per l'Eccellenza delle Cure. Manuale metodologico per la Produzione di Linee Guida di Pratica Clinica. Roma: ISS - Istituto Superiore di Sanità - Available at: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf; 2020
- 3) Gore RM, Pickhardt PJ, Morteale KJ, et al. Management of incidental liver lesions on CT: a white paper of the ACR incidental findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2017;14:1429–37.
- 4) Koea JB. Hepatic incidentaloma: the rule of TENS. *HPB* 2013;15:379–83.
- 5) Kaltenbach TE-M, Engler P, Kratzer W, et al. Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol* 2016;41:25–32.
- 6) Stone JH. Incidentalomas--clinical correlation and translational science required. *N Engl J Med*. 2006 Jun 29;354(26):2748-9.
- 7) GRADEpro GDT [Computer program] McMaster University (developed by Evidence Prime) GRADEpro GDT. Version accessed 5 November 2021. Hamilton (ON): McMaster University (developed by Evidence Prime). Available at grade.pro.org
- 8) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:395-400.
- 9) Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health Res Policy Syst*. 2018;16:45. <https://doi.org/10.1186/s12961-018-0320-2>

- 10) Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155:529-36.
- 11) Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898.
- 12) Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
- 13) Lantinga MA, Gevers T, Drenth J PH. Evaluation of hepatic cystic lesions. *World J Gastroenterol* 2013 June 21; 19(23): 3543-3554.2
- 14) Mavilia MG, Pakala T, Molina M, Wu GY. Differentiating Cystic Liver Lesions: A Review of Imaging Modalities, Diagnosis and Management. *J Clin Transl Hepatol.* 2018;6(2):208-216.
- 15) Karhunen PJ, Penttilä A, Liesto K, et al.. Benign bile duct tumours, non-parasitic liver cysts and liver damage in males. *J Hepatol.* 1986;2(1):89-99
- 16) Gaines PA, Sampson MA. The prevalence and characterization of simple hepatic cysts by ultrasound examination. *Br JRadiol* 1989; 62: 335-337
- 17) Carrim ZI, Murchison JT. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clin Radiol* 2003; 58: 626-629
- 18) Harvey, C. J., & Albrecht, T. (2001). Ultrasound of focal liver lesions. *European Radiology*, 11(9), 1578–1593.
- 19) Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1328-1348.
- 20) Expert Panel on Gastrointestinal Imaging, Chernyak V, Horowitz JM, et al. ACR Appropriateness Criteria® Liver Lesion-Initial Characterization. *J Am Coll Radiol.* 2020;17(11S):S429-S446.

- 21) Watanabe A, Suzuki H, Kubo N, Araki K, Kobayashi T, Sasaki S, et al. An oncocytic variant of intraductal papillary neoplasm of the bile duct that formed a giant hepatic cyst. *Rare Tumors* 2013;5:e30
- 22) Taboury J, Porcel A, Tubiana JM, Monnier JP. Cavernous hemangiomas of the liver studied by ultrasound. Enhancement posterior to a hyperechoic mass as a sign of hypervascularity. *Radiology*. 1983;149(3):781-785.
- 23) Gandolfi L, Leo P, Solmi L et al. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut*. 1991 Jun; 32(6): 677–680
- 24) McArdle CR. Ultrasonic appearance of a hepatic hemangioma. *J Clin Ultrasound* 1978; 6: 124. 6
- 25) Gandolfi L, Solmi L, Bolondi L et al. The value of ultrasonography in the diagnosis of hepatic haemangiomas *Eur J Radiol*. 1983 Aug;3(3):222-6;
- 26) European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016;65(2):386-398.
- 27) Strauss E, Ferreira Ade S, França AV, et al. Diagnosis and treatment of benign liver nodules: Brazilian Society of Hepatology (SBH) recommendations. *Arq Gastroenterol*. 2015;52 Suppl 1:47-54.
- 28) Vidili G, De Sio I, D'Onofrio M, et al. SIUMB guidelines and recommendations for the correct use of ultrasound in the management of patients with focal liver disease. *J Ultrasound*. 2019;22(1):41-51. doi:10.1007/s40477-018-0343-0
- 29) Leifer DM, Middleton WD, Teefey SA, Menias CO, Leahy JR. Follow-up of patients at low risk for hepatic malignancy with a characteristic hemangioma at US. *Radiology*. 2000;214(1):167-172. doi:10.1148/radiology.214.1.r00ja09167
- 30) Mamone G, Di Piazza A, Carollo V, et al. Imaging of hepatic hemangioma: from A to Z. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(3):672-691. doi:10.1007/s00261-019-02294-8

- 31) Caseiro-Alves F, Brito J, Araujo AE, et al. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis. *Eur Radiol.* 2007;17(6):1544-1554.
- 32) Fang L, Zhu Z, Huang B, et al. A comparative study of contrast enhanced ultrasound and contrast enhanced magnetic resonance imaging for the detection and characterization of hepatic hemangiomas. *Biosci Trends.* 2015;9(2):104-110. doi:10.5582/bst.2015.01026
- 33) Szurowska E, Nowicki T, Izycka-Swieszewska E, et al. Is hepatotropic contrast enhanced MR a more effective method in differential diagnosis of hemangioma than multi-phase CT and unenhanced MR?. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:43. Published 2011 Apr 19.
- 34) Chung, Y. E., Kim, M. J., Kim, Y. E., et al.. Characterization of incidental liver lesions: comparison of multidetector CT versus Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging. *PLOS One* 2013, 8(6), e66141.
- 35) Strobel D, Seitz K, Blank W, et al. Tumor-specific vascularization pattern of liver metastasis, hepatocellular carcinoma, hemangioma and focal nodular hyperplasia in the differential diagnosis of 1,349 liver lesions in contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Ultraschall Med.* 2009 Aug;30(4):376-82.
- 36) Trillaud, H., Bruel, J. M., Valette, P. J., et al. Characterization of focal liver lesions with SonoVue-enhanced sonography: international multicenter-study in comparison to CT and MRI. *World journal of gastroenterology*, 2009; 15(30), 3748–3756.
- 37) Kim T, Federle MP, Baron RL, et al. Discrimination of small hepatic hemangiomas from hypervascular malignant tumors smaller than 3 cm with three-phase helical CT. *Radiology.* 2001;219(3):699-706.
- 38) Miyamoto S, Oshita A, Daimaru Y et al. Hepatic Sclerosed Hemangioma: a case report and review of the literature. *BMC Surg.* 2015;15:45. Published 2015 Apr 17.
- 39) Kehagias D, Moulopoulos L, Antoniou A et al. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *Eur Radiol* 2001, 11: 202±212

- 40) Dietrich CF, Tannapfel A, Jang HJ et al. Ultrasound Imaging of Hepatocellular Adenoma Using the New Histology Classification. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(1):1-10.
- 41) Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology*. 2012;262(2):520-529.
- 42) McInnes MD, Hibbert RM, Inácio JR et al. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma: Accuracy of Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging--A Systematic Review [published correction appears in Radiology. 2015 Dec;277(3):927]. *Radiology*. 2015;277(2):413-423.
- 43) Holzapfel K, Eiber MJ, Fingerle AA et al. Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: Value of diffusion-weighted MR imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods. *Abdom Imaging*. 2012;37(1):74-82.
- 44) Margolis NE, Shaver CM, Rosenkrantz AB. Indeterminate liver and renal lesions: comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in providing a definitive diagnosis and impact on recommendations for additional imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37(6):882-886.
- 45) Alwalid O, Wang Y, Fan W, et al. Value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging and DWI in classification, characterization and confidence in diagnosis of solid focal liver lesions. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(1):72-80.
- 46) von Herbay A, Vogt C, Häussinger D. Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent levovist: differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(5):1273-1279. doi:10.2214/ajr.179.5.1791273
- 47) D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, et al. Malignant focal liver lesions at contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance with hepatospecific contrast agent. *Ultrasound*. 2014;22(2):91-98. doi:10.1177/1742271X13513888

- 48) Quiaia E, Calliada F, Bertolotto M et al. Characterization of Focal Liver Lesions with Contrast-specific US Modes and a Sulfur Hexafluoride-filled Microbubble Contrast Agent: Diagnostic Performance and Confidence. *Radiology*. 2004 Aug;232(2):420-30
- 49) Celli N, Gaiani S, Piscaglia F, et al. Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(1):3-14.
- 50) D'Onofrio M, Martone E, Faccioli N, et al. Focal liver lesions: sinusoidal phase of CEUS. *Abdom Imaging*. 2006;31(5):529-536.
- 51) D'Onofrio M, Rozzanigo U, Masinielli BM et al. Hypoechoic focal liver lesions: characterization with contrast enhanced ultrasonography *J Clin Ultrasound* . 2005 May;33(4):164-72.
- 52) Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(1):86-95.
- 53) Seitz K, Strobel D, Bernatik T, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall Med*. 2009;30(4):383-389. doi:10.1055/s-0028-1109673
- 54) Pang E, Harris A C, Chang S. Approach to the Solitary Liver Lesion: Imaging and When to Biopsy. *Can Assoc Radiol J* . 2016 May;67(2):130-48
- 55) West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1230-1237.
- 56) Midia M, Odedra D, Shuster A, et al. Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: a scoping review. *Diagn Interv Radiol*. 2019;25(1):71-80.
- 57) Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev*. 2007;33(5):437-447.
- 58) Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57(11):1592-1596.

- 59) Chen I, Lorentzen T, Linnemann D, et al. Seeding after ultrasound-guided percutaneous biopsy of liver metastases in patients with colorectal or breast cancer. *Acta Oncol*. 2016;55(5):638-643.
- 60) Cresswell AB, Welsh FK, Rees M. A diagnostic paradigm for resectable liver lesions: to biopsy or not to biopsy?. *HPB (Oxford)*. 2009;11(7):533-540
- 61) Park HJ, Lee MW, Lee MH, et al. Fusion imaging-guided percutaneous biopsy of focal hepatic lesions with poor conspicuity on conventional sonography. *J Ultrasound Med* 2013;32:1557-64.
- 62) Ishak KG, Rabin L. Benign tumors of the liver. *Medical Clinics of North America* 1975;59:995–1013.
- 63) Choy BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *J Clin. Gastroenterol*. 2005;39:401–12
- 64) Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986; 39: 183.
- 65) Vilgrain V, Boulos L, Vullierme MP, et al. Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation. *Radiographics*. 2000; 20(2):379–397.
- 66) Bahirwani R, Reddy KR. Review article: the evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:953–965.
- 67) Horta G, Lopez M, Dotte A, et al. Benign focal liver lesions detected by computed tomography: review of 1,184 examinations. *Rev Med Chil* 2015;143:197–202.
- 68) Trotter JF, Everson GT. Benign focal lesions of the liver. *Clinics in Liver Disease*. 2001;5:17–42.
- 69) Di Carlo I, Koshy R, Al Mudares S, et al. Giant cavernous liver hemangiomas: is it the time to change the size categories? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016;15:21-29
- 70) Farges O, Daradkeh S, Bismuth H. Cavernous hemangiomas of the liver: are there any indications for resection? *World J Surg*. 1995 Jan-Feb;19(1):19-24.
- 71) O’Rafferty C, O’Regan GM, Irvine AD, Smith OP. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Haematol* 2015;171:38–51.
- 72) Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, et al. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089: 228–236.
- 73) Jing L, Liang H, Caifeng L, et al. New recognition of the natural history and growth pattern of hepatic hemangioma in adults. *Hepatology Research* 2016; 46: 727–733

- 74) Cobey FC, . Salem RR. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am. J Surg.* 2004; 187: 181–191
- 75) Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, et al. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. *JAMA Surg.* 2014;149(12):1266-1271
- 76) Liu X, Yang Z, Tan H, et al. Location affects the management of liver haemangioma: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2017 Dec;48:110-115.
- 77) Etemadi A, Golozar A, Ghassabian A, et al. Cavernous hemangioma of the liver : factors affecting disease progression in general hepatology practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Apr;23(4):354-8
- 78) Yedibela S, Alibek S, Müller V, et al. Management of hemangioma of the liver: surgical therapy or observation? *World J Surg.* 2013 Jun;37(6):1303-12;
- 79) Liu X, Yang Z, Tan H, et al. Patient age affects the growth of liver haemangioma. *HPB (Oxford).* 2018 Jan;20(1):64-68;
- 80) Glinkova V, Shevah O, Boaz M, et al. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut.* 2004 Sep;53(9):1352-5
- 81) Schwartz SI, Husser WC. Cavernous hemangioma of the liver. A single institution report of 16 resections. *Ann Surg* 1987;205:456–65;
- 82) Cheng WL, Qi YQ, Wang B, et al. Enucleation versus hepatectomy for giant hepatic haemangiomas: a meta-analysis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017 Mar;99(3):237-241.
- 83) Wang S, Gao J, Yang M, et al. Intratumoral coagulation by radiofrequency ablation facilitated the laparoscopic resection of giant hepatic hemangioma: a surgical technique report of two cases. *Oncotarget.* 2017 Jul 5;8(31):52006-52011.
- 84) Dong W, Qiu B, Xu H, He L. Invasive management of symptomatic hepatic hemangioma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep;31(9):1079-1084
- 85) Sakamoto Y, Kokudo N, Watadani T, et al. Proposal of size-based surgical indication criteria for liver hemangioma based on a nationwide survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 Jul;24(7):417-425.
- 86) Wu S, Gao R, Yin T, et al. Complications of Radiofrequency Ablation for Hepatic Hemangioma: A Multicenter Retrospective Analysis on 291 Cases. *Front Oncol.* 2021 Jul 28;11:706619.

- 87) Gao J, Ding X, Ke S, Xin Z, Ning C, Sha Q, Sun W. Radiofrequency ablation in treatment of huge hepatic hemangiomas: a comparison of multi-tined and internally cooled electrodes. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:540-547.
- 88) Park SY, Tak WY, Jung MK, Jeon SW, Cho CM, Kweon YO, Kim KC. Symptomatic-enlarging hepatic hemangiomas are effectively treated by percutaneous ultrasonography-guided radiofrequency ablation. *J Hepatol*. 2011; 54:559– 65.
- 89) Chen L, Zhang L, Tian M, et al. Safety and effective of laparoscopic microwave ablation for giant hepatic hemangioma: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019 Feb 5;39:29-35.
- 90) Furumaya A, van Rosmalen BV, Takkenberg RB, et al. Transarterial (Chemo-)Embolization and Lipiodolization for Hepatic Haemangioma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 Jun;42(6):800-811.
- 91) Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018 Dec;31(12):1293-1317.
- 92) Sundar Alagusundaramoorthy S, Vilchez V, Zanni A, et al. Role of transplantation in the treatment of benign solid tumors of the liver: a review of the United Network of Organ Sharing data set. *JAMA Surg*. 2015 Apr;150(4):337-42.;
- 93) Prodromidou A, Machairas N, Garoufalia Z, et al. Liver Transplantation for Giant Hepatic Hemangioma: A Systematic Review. *Transplant Proc*. 2019 Mar;51(2):440-442.
- 94) Rubin RA, Mitchell DG. Evaluation of the solid hepatic mass. *Med Clin North Am* 1996;80:907–928.
- 95) Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999;23: 1441–1454.
- 96) Vilgrain V, Uzan F, Brancatelli G, et al. Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis. *Radiology* 2003;229:75–79.
- 97) Bioulac-Sage P, Cubel G, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers. *Semin Liver Dis* 2011;31:91–103.
- 98) Paradis V, Benzekri A, Dargere D, et al. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2004;126:1323–1329.
- 99) Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol* 2004;30: 1089–1097.
- 100) Furlan A, Brancatelli G, Dioguardi Burgio M, et al. Focal Nodular Hyperplasia After Treatment With Oxaliplatin: A Multiinstitutional Series of Cases Diagnosed at MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Apr;210(4):775-779.

- 101) Rifai K, Mix H, Krusche S, et al. No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:88–92.
- 102) D’Halluin V, Vilgrain V, Pelletier G et al. Natural history of focal nodular hyperplasia. A retrospective study of 44 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1008–1010.
- 103) Perrakis A, Demir R, Muller V, et al. Management of the focal nodular hyperplasia of the liver: evaluation of the surgical treatment comparing with observation only. *Am J Surg* 2012;204:689–696.
- 104) Ronot M, Paradis V, Duran R, et al. MR findings of steatotic focal nodular hyperplasia and comparison with other fatty tumours. *Eur Radiol* 2013;23:914–923.
- 105) Rebouissou S, Couchy G, Libbrecht L, et al. The beta-catenin pathway is activated in focal nodular hyperplasia but not in cirrhotic FNH-like nodules. *J Hepatol* 2008;49:61–71.
- 106) Bioulac-Sage P, Laumonier H, Rullier A, et al. Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. *Liver Int* 2009;29:459–465.
- 107) Terkivatan T, de Wilt JHW, de Man RA et al. Indications and long-term outcome of treatment for benign hepatic tumors. *Arch Surg* 2001; 136: 1033-8;
- 108) Campos Amico E, de Souza IK, Grigório Trigueiro JR, et al. Should Focal Nodular Hyperplasia Still be Operated Upon? Analysis of a Case Series. *Dig Dis*. 2019;37(4):309-314.
- 109) Perrakis A, Vassos N, Grützmann R, Croner RS. What is Changing in Indications and Treatment of Focal Nodular Hyperplasia of the Liver. Is There Any Place for Surgery? *Ann Hepatol*. 2017 May-Jun;16(3):333-341. doi: 10.5604/16652681.1235475. PMID: 28425402.
- 110) Hardwigsen J, Pons J, Veit V et al. A life-threatening complication of focal nodular hyperplasia. *J Hepatol*. 2001;35:310–2;
- 111) Bathe OF, Mies C, Franceschi D et al. Massive hemorrhage and infarction complicating focal nodular hyperplasia of the liver. *HPB*. 2003;5:123–6;
- 112) Chang SK, Chung YF, Thng CH et al. Focal nodular hyperplasia presenting as acute abdomen. *Singapore Med J*. 2005;46:90–2;
- 113) Rahili A, Cai J, Trastour C et al. Spontaneous rupture and hemorrhage of hepatic focal nodular hyperplasia in lobus caudatus. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12:138–42; case report

- 114) Demarco MP, Shen P, Bradley RF, et al. Intraoperative hemorrhage in a patient with hepatic focal nodular hyperplasia. *Am Surg.* 2006;72:555–9;
- 115) Li T, Qin LX, Ji Y et al. Atypical hepatic focal nodular hyperplasia presenting as acute abdomen and misdiagnosed as hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2007;37:1100–5;
- 116) Kinoshita M, Takemura S, Tanaka S et al. Ruptured focal nodular hyperplasia observed during follow-up: a case report. *Surg Case Rep.* 2017 Dec; 3: 44;
- 117) Grazioli L, Morana G, Kirchin MA et al. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236: 166–177;
- 118) Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, et al. Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: gadoxetic acid-enhanced MRI characteristics. *Magn Reson Imaging* 2013;31:755–760.
- 119) Nault JC, Zucman Rossi J. Molecular classification of hepatocellular adenomas. *Int J Hepatol* 2013;2013:315947.
- 120) Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology.* 2000;118:560-4;
- 121) Scalori A, Tavani A, Gallus S, et al. Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:195-197
- 122) Shen YH, Fan J, Wu ZQ, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007 Feb;6(1):52-7;
- 123) Fiore B, Kokke M, van Hillegersberg R et al. Adequate symptom relief justifies hepatic resection for benign disease. *BMC Surg.* 2005; 5: 7;
- 124) Hau HM, Atanasov G, Tautenhahn HM et al. The value of liver resection for focal nodular hyperplasia: resection yes or no? *Eur J Med Res.* 2015 Oct 22;20:86;
- 125) Zhang G, Wang M, Duan F et al. Transarterial embolization with bleomycin for symptomatic hepatic focal nodular hyperplasia *Diagn Interv Radiol.* Jan-Feb 2017;23(1):66-70;
- 126) Birn J, Williams TR, Croteau D, et al. Transarterial embolization of symptomatic focal nodular hyperplasia; *J Vasc Interv Radiol.* 2013 Nov;24(11):1647-55;

- 127) Hsee LC, McCall JL, Koea JB. Focal nodular hyperplasia: what are the indications for resection? *HPB* 2005; 7: 298-302;
- 128) Descottes B, Glineur D, Lachachi F, et al. Laparoscopic liver resection of benign liver tumours. *Surg Endosc* 2003; 17: 23-30;
- 129) Mezhir JJ, Fourman LT, Do RK et al. Changes in the management of benign liver tumours: an analysis of 285 patients. *HPB* 2013; 15: 156-63;
- 130) Pain JA, Gimson AE, Williams R, et al. Nodular hyperplasia of the liver: results of treatment and options in management. *Gut* 32: 524-527, 1991;
- 131) Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, et al. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2001; 21:877.
- 132) Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C. Hepatocellular adenoma: Classification, variants and clinical relevance. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34:112.
- 133) Sherlock S. Hepatic adenomas and oral contraceptives. *Gut* 1975; 16:753.
- 134) Klatskin G. Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology* 1977; 73:386.
- 135) Baum JK, Bookstein JJ, Holtz F, Klein EW. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 1973; 2:926.
- 136) Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976; 294:470.
- 137) Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: *Atlas of tumor pathology*, Edmondson HA (Ed), Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. 1958. Vol Fascicle 25.
- 138) Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979; 242:644.
- 139) Nime F, Pickren JW, Vana J, et al. The histology of liver tumors in oral contraceptive users observed during a national survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *Cancer* 1979; 44:1481.
- 140) Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception* 1991; 43:643.

- 141) Sjøe KL, Sjøe M, Gluud C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 1992; 12:73.
- 142) Reddy KR, Schiff ER. Approach to a liver mass. *Semin Liver Dis* 1993; 13:423.
- 143) Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. *Hepatology* 1995; 22:1674.
- 144) Benhamou JP. Diagnostic approach to a liver mass: diagnosis of an asymptomatic liver tumor in a young woman. *J Hepatol* 1996; 25 Suppl 1:30.
- 145) Shortell CK, Schwartz SI. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173:426.
- 146) Meissner K. Hemorrhage caused by ruptured liver cell adenoma following long-term oral contraceptives: a case report. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:224.
- 147) Edmondson HA, Reynolds TB, Henderson B, Benton B. Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Ann Intern Med* 1977; 86:180.
- 148) Kawakatsu M, Vilgrain V, Erlinger S, Nahum H. Disappearance of liver cell adenoma: CT and MR imaging. *Abdom Imaging* 1997; 22:274.
- 149) Aseni P, Sansalone CV, Sammartino C, et al. Rapid disappearance of hepatic adenoma after contraceptive withdrawal. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:234.
- 150) Norris S. Drug- and Toxin-Induced Liver Injury. In: *Comprehensive Clinical Hepatology*, O'Grady J, Lake J, Howdle P (Eds), Harcourt Publishers Limited, London 2000. p.1.
- 151) Cohen C, Lawson D, DeRose PB. Sex and androgenic steroid receptor expression in hepatic adenomas. *Hum Pathol* 1998; 29:1428.
- 152) Masood S, West AB, Barwick KW. Expression of steroid hormone receptors in benign hepatic tumors. An immunocytochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116:1355.
- 153) Nakao A, Sakagami K, Nakata Y, et al. Multiple hepatic adenomas caused by long-term administration of androgenic steroids for aplastic anemia in association with familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol* 2000; 35:557.

- 154) Resnick MB, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR. Hepatic adenoma in the pediatric age group. Clinicopathological observations and assessment of cell proliferative activity. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:1181.
- 155) Touraine RL, Bertrand Y, Foray P, et al. Hepatic tumours during androgen therapy in Fanconi anaemia. *Eur J Pediatr* 1993; 152:691.
- 156) Coombes GB, Reiser J, Paradinas FJ, Burn I. An androgen-associated hepatic adenoma in a trans-sexual. *Br J Surg* 1978; 65:869.
- 157) Carrasco D, Prieto M, Pallardó L, et al. Multiple hepatic adenomas after long-term therapy with testosterone enanthate. Review of the literature. *J Hepatol* 1985; 1:573.
- 158) Fujiyama S, Sato K, Sakai M, et al. A case of type Ia glycogen storage disease complicated by hepatic adenoma. *Hepatogastroenterology* 1990; 37:432.
- 159) Alshak NS, Cocjin J, Podesta L, et al. Hepatocellular adenoma in glycogen storage disease type IV. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:88.
- 160) Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, et al. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:276.
- 161) Leese T, Farges O, Bismuth H. Liver cell adenomas. A 12-year surgical experience from a specialist hepato-biliary unit. *Ann Surg* 1988; 208:558.
- 162) Talente GM, Coleman RA, Alter C, et al. Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med* 1994; 120:218.
- 163) Ribeiro A, Burgart LJ, Nagorney DM, et al. Management of liver adenomatosis: results with a conservative surgical approach. *Liver Transpl Surg* 1998; 4:388.
- 164) Flejou JF, Barge J, Menu Y, et al. Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* 1985; 89:1132.
- 165) Howell RR, Stevenson RE, Ben-Menachem Y, et al. Hepatic adenomata with type 1 glycogen storage disease. *JAMA* 1976; 236:1481.
- 166) Chen KT, Bocian JJ. Multiple hepatic adenomas. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107:274.
- 167) Grazioli L, Federle MP, Ichikawa T, et al. Liver adenomatosis: clinical, histopathologic, and imaging findings in 15 patients. *Radiology* 2000; 216:395.

- 168) Kwok WY, Hagiwara S, Nishida N, et al. Malignant Transformation of Hepatocellular Adenoma. *Oncology*. 2017;92 Suppl 1:16-28.
- 169) González-Lara MF, Córdova-Ramón JC, Gamboa-Domínguez A, et al. Hepatocellular carcinoma arising in a telangiectatic hepatocellular adenoma. *Ann Hepatol*. 2013;12(4):626-8.
- 170) Mouhoub M, Miry A, Haloui A, et al. Malignant transformation of hepatocellular adenoma: report of a case. *Pan Afr Med J*. 2020 Mar 26;35:92.
- 171) Timothy LD, Lehrke HD, Chandan VS, et al. Diffuse Adenomatosis and Hepatocellular Carcinoma Treated with Liver Transplantation in an Adolescent Female with Kabuki Syndrome with a Novel KMT2D Gene Mutation. *Case Rep Pediatr*. 2019:7983824. doi: 10.1155/2019/7983824.
- 172) Barbier L, Nault J C , Dujardin F et al Natural history of liver adenomatosis: a long term observational study . *J Hepatol*. 2019;71(6):1184-1192.
- 173) Nault JC, Couchy G, Balabaud C, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation. *Gastroenterology* 2017;152:880-894.;
- 174) Sala M, Gonzales D, Leste-Lasserre T et al. ASS1 Overexpression: A Hallmark of Sonic Hedgehog Hepatocellular Adenomas; Recommendations for Clinical Practice. *Hepatol Commun*. 2020 Apr 11;4(6):809-824
- 175) Bioulac Sage P, Sempoux C, Frulio N et al. Snapshot summary of diagnosis and management of hepatocellular adenoma subtypes. *Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology* 2019; 43: 12-19;
- 176) Haring MPD, Vriesendorp TM, Klein Wassink-Ruiter JS, et al. Diagnosis of hepatocellular adenoma in men before onset of diabetes in HNF1A-MODY: Watch out for winkers. *Liver Int* 2019;39:2042–5.
- 177) Calderaro J, Labrune P, Morcrette G, et al. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *J Hepatol* 2013;58:350–7.
- 178) Longerich T, Endris V, Neumann O, et al. RSPO2 gene rearrangement: a powerful driver of β -catenin activation in liver tumours. *Gut* 2019;68:1287–96
- 179) Haring MPD , Cuperus F J C, Duiker E W et al Scoping review of clinical practice guidelines on the management of benign liver tumours *BMJ Open Gastro* 2021; 8: 1-14
- 180) Henriët E, Abou Hammoud A, et al. Argininosuccinate synthase 1 (ASS1): a marker of unclassified hepatocellular adenoma and high bleeding risk. *Hepatology* 2017;66:2016-2028;

- 181) Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology*. 2011;53:1182-1191;
- 182) Bise S, Frulio N, Hocquet A, et al. New MRI features improve subtype classification of hepatocellular adenoma. *Eur Radiol* 2019;29:2436–47.
- 183) Auer TA, Fehrenbach U, Grieser C, et al. Hepatocellular adenomas: is there additional value in using Gd-EOB-enhanced MRI for subtype differentiation? *Eur Radiol* 2020;30:1–10.
- 184) Bröker MEE, Taimr P, de Vries M, et al. Performance of contrast-enhanced sonography versus MRI with a liver-specific contrast agent for diagnosis of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:1–9
- 185) Reizine E, Ronot M, Ghosn M, et al. Hepatospecific MR contrast agent uptake on hepatobiliary phase can be used as a biomarker of marked β -catenin activation in hepatocellular adenoma. *Eur Radiol*. 2021 May;31(5):3417-3426 ;
- 186) Doolittle D E, Atwell T.D., Sanchez W et al. Safety and outcomes of percutaneous biopsy of 61 hepatic adenomas. *AJR* 2016;206: 871-876;
- 187) Klompenhouwer A. J. , Broker M. E. E. , Thomeer M. G. J. et al Retrospective study on timing of resection of hepatocellular adenoma *BJS* 2017; 104; 1695-1703
- 188) Haring M. P. D. , Gouw A. S. H., de Haas R. J. et al The effect of oral contraceptive pill cessation on hepatocellular adenoma diameter : a retrospective cohort study. *Liver international* 2019; 39: 905-913
- 189) Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, Dejong CH. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)*. 2010 Oct;12(8):509-22.
- 190) Vernuccio F. , Ronot M, Dioguardi Burgio M. et al Long term evolution of hepatocellular adenoma at MRI follow up . *Radiology* 2020; 295 : 361-372
- 191) Shao N. ,Pandey A. , Ghasabeh M. A. et al . Long term follow up of hepatic adenoma and adenomatosis : analysis of size change on imaging with histopathological correlation *Clin Radiol* 2018; 73: 958-965;
- 192) Krause K, Tanabe KK. A Shifting Paradigm in Diagnosis and Management of Hepatic Adenoma. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(9):3330-3338.

- 193) Herman P, Fonseca GM, Kruger JAP, et al. Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Adenoma in the Era of Molecular Biology: An Experience-Based Surgeons' Perspective. *J Gastrointest Surg*. 2020 Jul 14.
- 194) van Rosmalen BV, Klompenhouwer AJ, de Graeff JJ, et al. Safety and efficacy of transarterial embolization of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2019;106:1362–71.
- 195) van Rosmalen BV, Coelen RJS, Bieze M, et al. Systematic review of transarterial embolization for hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2017; 104: 823–835.
- 196) Mironov O, Jaber A, Beecroft R, et al.. Retrospective Single-Arm Cohort Study of Patients with Hepatocellular Adenomas Treated with Percutaneous Thermal Ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41:935-941.
- 197) Fuchs J, Warmann SW, Urla C, Schäfer JF, Schmidt A. Management of benign liver tumors. *Semin Pediatr Surg*. 2020 Aug;29(4):150941.
- 198) Farges O, Ferreira N, Dokmak S, et al. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut*. 2011 Jan;60(1):85-9. doi: 10.1136/gut.2010.222109. PMID: 21148580.
- 199) Bossen L. , Gronbaeck H. , Eriksen P. L. et al Men with biopsy confirmed hepatocellular adenomahave a high risk of progression to hepatocellular carcinoma: a nationwide population study . *Liver Inter* 2016; 37: 1042-1046
- 200) Laurent A, Dokmak S, Nault JC, et al. European experience of 573 liver resections for hepatocellular adenoma: a cross-sectional study by the AFC-HCA-2013 study group. *HPB (Oxford)*. 2016 Sep;18(9):748-55.
- 201) Tsilimigras D. I., Rahnemai A.A., Ntanasis -Sthatopoulos I. et al. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2019; 23: 199-209
- 202) van Rosmalen BV, Furumaya A, Klompenhouwer AJ, et al. Hepatocellular adenoma in men: a nationwide assessment of pathology and correlation with clinical course. *Liver Int* 2021: 1-11 liv.14989.
- 203) van Rosmalen BV, de Graeff JJ, van der Poel MJ, et al. Impact of open and minimally invasive resection of symptomatic solid benign liver tumours on symptoms and quality of life: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2019;21(9):1119-1130.
- 204) Landi F, De' Angelis N, Scatton O, et al. Short-term outcomes of laparoscopic vs. open liver resection for hepatocellular adenoma: a multicenter propensity score adjustment analysis by the AFC-HCA-2013 study group. *Surg Endosc*. 2017;31(10):4136–44.

- 205) Elfrink AKE, Haring MPD, de Meijer VE, et al. Surgical outcomes of laparoscopic and open resection of benign liver tumours in the Netherlands: a nationwide analysis. *HPB (Oxford)*. 2020 Dec 29;S1365-182X(20)32399-6.
- 206) Klompenhouwer A.J., Sprengers D. , Willemssen F. E. J. A. et al Evidence of good prognosis of hepatocellular adenoma in post menopausal women . *J Hepatol* 2016; 65: 1163-1170
- 207) Sarkar M, Brady CW, Fleckenstein J, et al. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021 Jan;73(1):318-365.
- 208) Kent DR, Nissen ED, Nissen SE, et al. Effect of pregnancy on liver tumor associated with oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1978; 51:148;
- 209) Bis KA, Waxman B. Rupture of the liver associated with pregnancy: a review of the literature and report of 2 cases. *Obstet Gynecol Surv* 1976; 31:763;
- 210) Noels J E, van Aalten S. M., van der Windt D. J. ,et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy *J Hepatol* 2011; 54:553-8;
- 211) Gaspersz M P, Klompenhouwer A J, Broker M E E et al Growth of hepatocellular adenoma during pregnancy: a prospective study. *J Hepatol* 2020; 72: 119-124;
- 212) Haring MPD, Spijkerboer CS, Cuperus FJC, et al. Behavior and complications of hepatocellular adenoma during pregnancy and puerperium: a retrospective study and systematic review. *HPB* 2021; 23: 1152-1163;
- 213) Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016;111:176–94 ;
- 214) Brady P. C. , Missmerr S. A. , Laufer M. R. Hepatic adenomas in adolescents and young women with endometriosis treated with Norethindrone acetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30: 422-424 ;
- 215) Glinka J, Clariá RS, Fratanoni E, et al. Malignant transformation of hepatocellular adenoma in a young female patient after ovulation induction fertility treatment: A case report. *World J Gastrointest Surg*. 2019 Apr 27;11(4):229-236;
- 216) Westaby D. , Ogle SJ, Paradinas FJ et al. Liverdamage from long term methyltestosterone. *Lancet* 1977 aug 6; 2 (8032): 262-63;
- 217) Chiche L, David A, Adam R, et al. Liver transplantation for adenomatosis: European experience. *Liver Transpl*. 2016;22(4):516-526;

- 218) Reddy S. K., Austin S. L., Spencer-Manson M. et al Liver transplantation for glycogen storage disease type I a. *J Hepatol* 2009; 51: 483-490;
- 219) Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, et al. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology*. 2010;52(6):2223-30.
- 220) Sanfelippo PM, Beahrs OH, Weiland LH. Cystic disease of the liver. *Ann Surg*. 1974 Jun;179(6):922-5.
- 221) Larssen TB, Rørvik J, Hoff SR, et al. The occurrence of asymptomatic and symptomatic simple hepatic cysts. A prospective, hospital-based study. *Clin Radiol*. 2005;60:1026-9.
- 222) Terada T, Nakanuma Y, Ohta et al. Mucin-histochemical and immunohistochemical profiles of epithelial cells of several types of hepatic cysts. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991;419(6):499-504;
- 223) Pinto MM, Kaye AD. Fine needle aspiration of cystic liver lesions. Cytologic examination and carcinoembryonic antigen assay of cyst contents. *Acta Cytol*. 1989 Nov-Dec;33(6):852-6.
- 224) Quigley B et al. Hepatobiliary Mucinous Cystic Neoplasms With Ovarian Type Stroma (So-Called “Hepatobiliary Cystadenoma/Cystadenocarcinoma”) Clinicopathologic Analysis of 36 Cases Illustrates Rarity of Carcinomatous Change. *Am J Surg Pathol* 2018 Jan;42(1):95-102;
- 225) WHO Classification of Tumors Editorial Board. Digestive system tumors. Fifth Edition. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer 2019;
- 226) Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, et al. Cystic neoplasms of the liver: biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma *J Am Coll Surg*. 2014 Jan;218(1):119-28;
- 227) Arnaoutakis DJ, Kim Y, Pulitano C, et al. Management of biliary cystic tumors: a multi-institutional analysis of a rare liver tumor. *Ann Surg*. 2015 Feb;261(2):361-7.
- 228) de Reuver P, van der Walt I, Albania M, et al. Long-term outcomes and quality of life after surgical or conservative treatment of benign simple liver cysts. *Surg Endosc*. 2018;32:105-113;
- 229) Janssen YF, Haring MPD, Bastiaannet E, et al. Surgical treatment for non-parasitic liver cysts improves quality of life. *Surgeon*. 2020 Oct;18(5):257-264;
- 230) Bernts LHP, Echternach SG, Kievit W, et al. Clinical response after laparoscopic fenestration of symptomatic hepatic cysts: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2019 Mar;33(3):691-704;

- 231) Moorthy K, Mihssin N, Houghton PW. The management of simple hepatic cysts: sclerotherapy or laparoscopic fenestration. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83 (6): 409-14;
- 232) Furumaya A, van Rosmalen BV, de Graeff JJ, et al. Systematic review on percutaneous aspiration and sclerotherapy versus surgery in symptomatic simple hepatic cysts. *HPB (Oxford)* 2021; 23 (1): 11-24;
- 233) Tan YM, Chung A, Mack P, et al. Role of fenestration and resection for symptomatic solitary liver cysts. *ANZ J. Surg.* 2005; 75: 577–80;
- 234) Gall TM, Oniscu GC, Madhavan K, et al. Surgical management and long-term follow-up of non-parasitic hepatic cysts. *HPB (Oxford)* 2009; 11: 235–4;
- 235) Gomez A, Wisneski AD, Luu HY, et al. Contemporary Management of Hepatic Cyst Disease: Techniques and Outcomes at a Tertiary Hepatobiliary Center. *J Gastrointest Surg.* 2021 Jan;25(1):77-84;
- 236) Romig T, Deplazes P, Jenkins D, et al. Ecology and Life Cycle Patterns of Echinococcus Species. *Adv Parasitol.* 2017;95:213-314.
- 237) Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA, et al. Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis. *Adv Parasitol.* 2017;95:315-493.
- 238) Budke C.M., Carabin H., Ndimubanzi P.C., et al. A systematic review of the literature on cystic echinococcosis frequency worldwide and its associated clinical manifestations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 88, 1011-1027;
- 239) Tamarozzi F, Akhan O, Cretu CM, et al. Prevalence of abdominal cystic echinococcosis in rural Bulgaria, Romania, and Turkey: a cross-sectional, ultrasound-based, population study from the HERACLES project. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:769-778.
- 240) Tamarozzi F, Akhan O, Cretu CM et al. Epidemiological factors associated with human cystic echinococcosis: a semi-structured questionnaire from a large population-based ultrasound cross-sectional study in eastern Europe and Turkey. *Parasit Vectors.* 2019;12(1):371.
- 241) Brunetti E., Kern P., Vuitton D.A., Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.* 2010; 114, 1-16.
- 242) Macpherson CNL, Mengiste A, Zeyhle E, et al. Cystic Echinococcosis in Turkana, Kenya: The Role of Cross-Sectional Screening Surveys in Assessing the Prevalence of Human Infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;97:587-595.

- 243) Solomon N, Kachani M, Zeyhle E et al. The natural history of cystic echinococcosis in untreated and albendazole-treated patients. *Acta Trop*. 2017;171:52-57.
- 244) Rinaldi F, Brunetti E, Neumayr A et al. Cystic echinococcosis of the liver: A primer for hepatologists. *World J Hepatol*. 2014;6:293-305.
- 245) Collado-Aliaga J, Romero-Alegría Á, Alonso-Sardón M, et al. Complications Associated with Initial Clinical Presentation of Cystic Echinococcosis: A 20-year Cohort Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;101:628-635.
- 246) Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):1-39.
- 247) Agudelo Higueta NI, Brunetti E, McCloskey C. Cystic Echinococcosis. *J Clin Microbiol*. 2016;54:518-523.
- 248) MacPherson CN, Romig T, Zeyhle E et al. Portable ultrasound scanner versus serology in screening for hydatid cysts in a nomadic population. *Lancet* 1987;2(8553):259-261.
- 249) Macpherson CNL, Bartholomot B, Frider B. Application of ultrasound in diagnosis, treatment, epidemiology, public health and control of *Echinococcus granulosus* and *E. multilocularis*. *Parasitology*. 2003;127(SUPPL.):21-35.
- 250) Caremani M, Benci A, Maestrini R, et al. Ultrasound imaging in cystic echinococcosis. Proposal of a new sonographic classification. *Acta Trop*. 1997 Sep 15;67(1-2):91-105;
- 251) Oto A, Akhan O, Ozmen M. Focal inflammatory diseases of the liver. *Eur J Radiol*. 1999 Oct;32(1):61-75;
- 252) Greco S, Cannella R, Giambelluca D et al. Complications of hepatic echinococcosis: multimodality imaging approach. *Insights Imaging*. 2019 Dec 2;10(1):113.
- 253) Schantz, P.M., Van den Bossche, H., Eckert, J. Chemotherapy for larval echinococcosis in animals and humans: report of a workshop. *Z. Parasitenkd*. 1982; 67, 5e26;
- 254) Horton, R.J. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta Trop*. 1997; 64, 79e93;
- 255) Teggi A, Lastilla MG, De Rosa F. Therapy of human hydatid disease with mebendazole and albendazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1679-1684;
- 256) Junghanss T, da Silva AM, Horton J, et al. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79: 301-311;

- 257) Tamarozzi F, Horton J, Muhtarov M, et al. A case for adoption of continuous albendazole treatment regimen for human echinococcal infections. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(9):1-7.
- 258) Stojkovic M, Zwahlen M, Teggi A, et al. Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3: e524;
- 259) Khuroo M.S., Dar M.Y., Yattoo G.N., et al. Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 1993; 104, 1452-1459;
- 260) Gil-Grande L., Rodriguez-Caabeiro F., Prieto J. Randomised controlled trial of efficacy of albendazole in intra-abdominal hydatid disease. *Lancet* 193; 342, 1269-1272;
- 261) Akhan O., Yildiz A.E., Akinci, D, et al. Is the adjuvant albendazole treatment really needed with PAIR in the management of liver hydatid cysts? A prospective, randomized trial with short-term follow-up results. *Cardiovasc. Interv. Radiol*. 2014; 37, 1568-1574;
- 262) Arif S., Shams B., Wani N, et al. Albendazole as an adjuvant to the standard surgical management of hydatid cyst liver. *Int. J. Surg*. 2008; 6, 448-451;
- 263) Bradley M., Horton J. Assessing the risk of benzimidazole therapy during pregnancy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 2001; 95, 72-73;
- 264) Cobo F, Yarnoz C, Sesma B, et al. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by *Echinococcus granulosus*. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 462-466;
- 265) Mohamed AE, Yasawy MI, Al Karawi MA. Combined albendazole and praziquantel versus albendazole alone in the treatment of hydatid disease. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1690-1694;
- 266) Neumayr A, Troia G, de Bernardis C et al. Justified concern or exaggerated fear: the risk of anaphylaxis in percutaneous treatment of cystic echinococcosis-a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1154.
- 267) Akhan O, Salik AE, Ciftci T et al. Comparison of Long-Term Results of Percutaneous Treatment Techniques for Hepatic Cystic Echinococcosis Types 2 and 3b. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208:878-884.
- 268) Karima A, Manel A, Sara B et al. International consensus on terminology to be used in the field of echinococcoses. *Parasite*. 2020;27. doi:10.1051/parasite/2020024.

- 269) Al-Saeedi M, Ramouz A, Khajeh E et al. Endocystectomy as a conservative surgical treatment for hepatic cystic echinococcosis: A systematic review with single-arm meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:1-21.
- 270) Tamarozzi F, Longoni SS, Vola A, et al. Evaluation of Nine Commercial Serological Tests for the Diagnosis of Human Hepatic Cyst Echinococcosis and the Differential Diagnosis with Other Focal Liver Lesions: A Diagnostic Accuracy Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan 25;11(2):167.
- 271) Vola A, Manciuilli T, De Silvestri A, et al. Diagnostic Performances of Commercial ELISA, Indirect Hemagglutination, and Western Blot in Differentiation of Hepatic Echinococcal and Non-Echinococcal Lesions: A Retrospective Analysis of Data from a Single Referral Centre. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Dec;101(6):1345-1349.
- 272) Marti-Bonmati L, Menor Serrano F. Complications of hepatic hydatid cysts: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance diagnosis. *Gastrointest Radiol* 1990; 15:119–125.
- 273) Prousalidis J, Kosmidis C, Kapoutzis K, et al. Intrabiliary rupture of hydatid cysts of the liver. *Am J Surg*. 2009 Feb;197(2):193-8.
- 274) Karavias D., Vagianos C., Kakkos S, et al. Peritoneal echinococcosis. *World J. Surg*. 1996; 20, 337-340.
- 275) García MB, Lledías JP, Pérez IG, et al. Primary Super-Infection of Hydatid Cyst—Clinical Setting and Microbiology in 37 Cases. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:376–378.
- 276) Khuroo MS, Wani NA, Javid G, et al. Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. *N Engl J Med*. 1997 Sep 25;337(13):881-7.
- 277) Ustünsöz B, Akhan O, Kamiloğlu MA, et al. Percutaneous treatment of hydatid cysts of the liver: long-term results. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 91–96.
- 278) Giorgio A, de Stefano G, Esposito V, et al. Long-term results of percutaneous treatment of hydatid liver cysts: a single center 17 years experience. *Infection* 2008; 36: 256–261.
- 279) Salama H, Farid Abdel-Wahab M, Strickland GT. Diagnosis and treatment of hepatic hydatid cysts with the aid of echo-guided percutaneous cyst puncture. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1372–1376.
- 280) Filice C, Brunetti E. Use of PAIR in human cystic echinococcosis. *Acta Trop* 1997; 64: 95–107.

- 281) Akhan O, Erdoğan E, Ciftci TT, et al. Comparison of the Long-Term Results of Puncture, Aspiration, Injection and Re-aspiration (PAIR) and Catheterization Techniques for the Percutaneous Treatment of CE1 and CE3a Liver Hydatid Cysts: A Prospective Randomized Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43:1034-1040.
- 282) Sokouti M, Sadeghi R, Pashazadeh S, et al. A systematic review and meta-analysis on the treatment of liver hydatid cyst using meta-MUMS tool: comparing PAIR and laparoscopic procedures. *Arch Med Sci*. 2019;15:284-308.
- 283) Filippou D, Tselepis D, Filippou G, et al. Advances in liver echinococcosis: diagnosis and treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 152-159.
- 284) El Malki HO, El Mejdoubi Y, Souadka A, et al. Predictive factors of deep abdominal complications after operation for hydatid cyst of the liver: 15 years of experience with 672 patients. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 629-637.
- 285) Kapan M, Kapan S, Goksoy E, et al. Postoperative recurrence in hepatic hydatid disease. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 734-739.
- 286) Daradkeh S, El-Muhtaseb H, Farah G, et al. Predictors of morbidity and mortality in the surgical management of hydatid cyst of the liver. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392: 35-39.
- 287) Al-Saeedi M, Khajeh E, Hoffmann K, et al. Standardized endocystectomy technique for surgical treatment of uncomplicated hepatic cystic echinococcosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(6):e0007516.
- 288) Akhan O, Gumus B, Akinci D, Karcaaltincaba M, Ozmen M. Diagnosis and percutaneous treatment of soft-tissue hydatid cysts. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:419-25.
- 289) Schipper HG, Lameris JS, van Delden OM, et al. Percutaneous evacuation (PEVAC) of multivesicular echinococcal cysts with or without cystobiliary fistulas which contain non-drainable material: first results of a modified PAIR method. *Gut* 2002; 50:718–723.
- 290) Gabal AM, Khawaja FI, Mohammad GA. Modified PAIR technique for percutaneous treatment of high risk hydatid cysts. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28:200–208.
- 291) Akhan O, Salik AE, Ciftci T et al. Comparison of Long-Term Results of Percutaneous Treatment Techniques for Hepatic Cystic Echinococcosis Types 2 and 3b. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208:878-884.
- 292) Piccoli L, Tamarozzi F, Cattaneo F, et al. Long-term sonographic and serological follow-up of inactive echinococcal cysts of the liver: hints for a "watch-and-wait" approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(8):e3057.

- 293) Lissandrin R, Tamarozzi F, Mariconti M, et al. Watch and Wait Approach for Inactive Echinococcal Cyst of the Liver: An Update. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;99:375-379.
- 294) Stojkovic M, Rosenberger KD, Steudle F, et al. Watch and Wait Management of Inactive Cystic Echinococcosis - Does the Path to Inactivity Matter - Analysis of a Prospective Patient Cohort. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(12):e0005243.
- 295) Dziri C, Haouet K, Fingerhut A, et al. Management of cystic echinococcosis complications and dissemination: where is the evidence?. *World J Surg.* 2009;33:1266-1273.
- 296) Elbir O, Gundogdu H, Caglikulekci M, et al. Surgical treatment of intrabiliary rupture of hydatid cysts of liver: comparison of choledochoduodenostomy with T-tube drainage. *Dig Surg.* 2001;18:289-293.
- 297) Chautems R, Bühler LH, Gold B, et al. Surgical management and long-term outcome of complicated liver hydatid cysts caused by *Echinococcus granulosus*. *Surgery.* 2005;137:312-316.
- 298) Khan S, Dennison A, Garcea G. Medical therapy for polycystic liver disease. *Ann R Coll Surg Engl.* 2016;98(1):18-23;
- 299) van Aerts R, van de Laarschot L, Banales JM, et al. Clinical management of polycystic liver disease. *J Hepatol.* 2017; 68(4):827-837;
- 300) Drenth JP, te Morsche RH, Smink R, et al. Germline mutations in PRKCSH are associated with autosomal dominant polycystic liver disease. *Nat Genet* 2003;33: 345-347;
- 301) Li A, Davila S, Furu L, et al. Mutations in PRKCSH cause isolated autosomal dominant polycystic liver disease. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 691-703;
- 302) Drenth JP, Martina JA, Te Morsche RH, et al. Molecular characterization of hepatocystin, the protein that is defective in autosomal dominant polycystic liver disease. *Gastroenterol* 2004; 126: 1819-1827;
- 303) Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 2143-2160;
- 304) Waanders E, Venselaar H, te Morsche RH, et al. Secondary and tertiary structure modeling reveals effects of novel mutations in polycystic liver disease genes PRKCSH and SEC63. *Clin Genet* 2010; 78: 47-56;
- 305) Janssen MJ, Waanders E, Woudenberg J, et al. Congenital disorders of glycosylation in hepatology: the example of polycystic liver disease. *J Hepatol* 2010; 52: 432–440;

- 306) Chandok N. Polycystic liver disease: a clinical review. *Ann Hepatol* 2012, 11: 819-826;
- 307) Temmerman F, Missiaen L, Bvammens B et al. Systematic review: the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 702–13;
- 308) Wong MY, McCaughan GW, Strasser SI. An update on the pathophysiology and management of polycystic liver disease, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jun;11(6):569-581;
- 309) Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369: 1287-1301;
- 310) Sherstha R, McKinley C, Russ P, et al. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1997; 26: 1282-1286;
- 311) Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21: 1052-61;
- 312) van Keimpema L, Nevens F, Vanslembrouck R, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 137: 1661-8, e1-2;
- 313) van Keimpema L, De Koning DB, Van Hoek B, et al. Patients with isolated polycystic liver disease referred to liver centres: clinical characterization of 137 cases. *Liver Int* 2011;31:92-98;
- 314) van Keimpema L, Nevens F, Adam R, et al. Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study. *Transplant Int* 2011;24:1239–1245;
- 315) Gevers TJ, Inthout J, Caroli A, et al. Young women with polycystic liver disease respond best to somatostatin analogues: a pooled analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2013;145:357–365, [e1–e2];
- 316) Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990;11:1033–1037;
- 317) Chebib FT, Jung Y, Heyer CM, et al. Effect of genotype on the severity and volume progression of polycystic liver disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dialysis Transplant* 2016;31:952–960;
- 318) Hogan MC, Abebe K, Torres VE, et al. Liver involvement in early autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:155–164, [e6];
- 319) Hoevenaren IA, Wester R, Schrier RW, et al. Polycystic liver: clinical characteristics of patients with isolated polycystic liver disease compared with patients with polycystic liver and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Liver Int.* 2008 Feb;28(2):264-70;

- 320) Temmerman F, Dobbels F, Ho TA, et al. Development and validation of a polycystic liver disease complaint-specific assessment (POLCA). *J Hepatol* 2014;61:1143–1150;
- 321) Neijenhuis MK, Gevers TJ, Hogan MC, et al. Development and validation of a disease-specific questionnaire to assess patient-reported symptoms in polycystic liver disease. *Hepatology* 2016;64:151–160;
- 322) Wijnands TF, Neijenhuis MK, Kievit W, et al. Evaluating health-related quality of life in patients with polycystic liver disease and determining the impact of symptoms and liver volume. *Liver Int.* 2014;34(10):1578-1583;
- 323) Neijenhuis MK, Kievit W, Verheesen SM, et al. Impact of liver volume on polycystic liver disease-related symptoms and quality of life. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(1):81-88;
- 324) Marion Y, Brevartt C, Plard L, et al. Hemorrhagic liver cyst rupture: an unusual life-threatening complication of hepatic cyst and literature review. *Ann Hepatol* 2013;12:336–339;
- 325) Suwabe T, Araoka H, Ubara Y, et al. Cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease: causative microorganisms and susceptibility to lipid-soluble antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:1369–1379;
- 326) Rajoriya N, Tripathi D, Leithead JA, et al. Portal hypertension in polycystic liver disease patients does not affect wait-list or immediate post-liver transplantation outcomes. *World J Gastroenterol* 2016; 22(45): 9966-9973;
- 327) Bernts LHP, Drenth JPH, Tjwa ETTL. Management of portal hypertension and ascites in polycystic liver disease. *Liver Int.* 2019;39(11):2024-2033;
- 328) Arnold HL, Harrison SA. New advances in evaluation and management of patients with polycystic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2569-8;
- 329) Waanders E, van Keimpema L, Brouwer JT, et al. Carbohydrate antigen 19.9 is extremely elevated in polycystic liver disease. *Liver Int.* 2009; 29: 1389–95;
- 330) Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 269-276;
- 331) Kim H, Park HC, Ryu H, et al. Clinical correlates of mass effect in autosomal dominant polycystic kidney disease. *PLoS One* 2015;10: e0144526;
- 332) Ishak KG, Sharp HL. Developmental abnormalities and liver disease in childhood. In: MacSween RN, Burt AD, Portmann BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP, eds. *Pathology of the liver*. 3rd ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 2001; 107–154.

- 333) Cnossen WR, Drenth JP. Polycystic liver disease: an overview of pathogenesis, clinical manifestations and management *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014; 9:69;
- 334) Salvadori PS, Torres US, D'Ippolito G. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography with gadoteric-acid-disodium for the detection of biliary-cyst communication in Caroli disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec;39(10):669-670;
- 335) Mortelè KJ, Ros PR. Cystic focal liver lesions in the adult: differential CT and MR imaging features. *RadioGraphics* 2001; 21:895–910;
- 336) Patel NJ, Caserta MP, Di Santis DJ. The "starry sky" liver. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Jan;42(1):328-329.
- 337) Mortelé B, Mortelé K, Seynaeve P et al. Hepatic bile duct hamartomas (von Meyenburg Complexes): MR and MR cholangiography findings. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 438-443;
- 338) Kudo M. Hepatic peribiliary cysts: clinically harmless disease with potential risk due to gradual increase in size and number. *J Gastroenterol* 2001; 36: 286-288;
- 339) Jouret F, Hogan MC, Chebib FT. A practical guide for the management of acute abdominal pain with fever in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Feb 11:gfab040;
- 340) Mikolajczyk AE, Te HS, Chapman AB. Gastrointestinal Manifestations of Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;15(1):17-24;
- 341) Griffiths J, Mills MT, Ong AC. Long-acting somatostatin analogue treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease and polycystic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Jan 9;10(1):e032620;
- 342) Temmerman F, Gevers T, Ho TA, et al. Safety and efficacy of different lanreotide doses in the treatment of polycystic liver disease: pooled analysis of individual patient data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Aug;38(4):397-406;
- 343) Neijenhuis MK, Gevers TJ, Nevens F, et al. Somatostatin analogues improve health-related quality of life in polycystic liver disease: a pooled analysis of two randomised, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Sep;42(5):591-8;
- 344) Bernts LHP, Neijenhuis MK, Edwards ME, et al. Symptom relief and quality of life after combined partial hepatectomy and cyst fenestration in highly symptomatic polycystic liver disease. *Surgery*. 2020 Jul;168(1):25-32;

- 345) Chebib FT, Harmon A, Irazabal Mira M, et al. Outcomes and Durability of Hepatic Reduction after Combined Partial Hepatectomy and Cyst Fenestration for Massive Polycystic Liver Disease. *J Am Coll Surg.* 2016 Jul;223(1):118-126.e1;
- 346) Yang J, Ryu H, Han M, et al. Comparison of volume-reductive therapies for massive polycystic liver disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatol Res.* 2016 Feb;46(2):183-91;
- 347) Boillot O, Cayot B, Guillaud O, et al. Partial major hepatectomy with cyst fenestration for polycystic liver disease: Indications, short and long-term outcomes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021 May;45(3):101670;
- 348) Gigot JF, Jadoul P, Que F, et al. Adult polycystic liver disease: is fenestration the most adequate operation for long-term management? *Ann Surg.* 1997 Mar;225(3):286-94;
- 349) van Keimpema L, de Koning DB, Strijk SP, et al. Aspiration-sclerotherapy results in effective control of liver volume in patients with liver cysts. *Dig Dis Sci.* 2008 Aug;53(8):2251-7;
- 350) Wijnands TF, Görtjes AP, Gevers TJ, et al. Efficacy and Safety of Aspiration Sclerotherapy of Simple Hepatic Cysts: A Systematic Review. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Jan;208(1):201-207;
- 351) Aussilhou B, Dokmak S, Dondero F, et al. Treatment of polycystic liver disease. Update on the management. *J Visc Surg.* 2018 Dec;155(6):471-481;
- 352) Starzl TE, Reyes J, Tzakis A, et al. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Arch Surg Chic Ill* 1960 1990;125:575–577;
- 353) Russell RT, Pinson CW. Surgical management of polycystic liver disease. *World J Gastroenterol WJG.* 2007; 13: 5052-5059;
- 354) Alsager, M., Neong, S.F., Gandhi, R. et al. Liver transplantation in adult polycystic liver disease: the Ontario experience. *BMC Gastroenterol.* 2021 Mar 9;21(1):115

Appendice 1

Tabella riassuntiva delle raccomandazioni e del livello di accordo

Quesito PICO	Domanda	Raccomandazione	Livello di accordo
1	In pazienti adulti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e per patologia oncologica e con primo riscontro ecografico di lesione focale epatica anecogena dovrebbero essere utilizzate l'ecografia con mdc, la risonanza magnetica con mdc, o la tomografia computerizzata con mdc per ottenere una diagnosi accurata?	<p>a. In pazienti adulti asintomatici, con diagnosi negativa per epatopatia cronica e per patologia oncologica e con primo riscontro ecografico di lesione focale epatica anecogena con le caratteristiche della cisti semplice, si suggerisce di non utilizzare ulteriori indagini quali ecografia con mdc, risonanza magnetica con mdc o tomografia computerizzata con mdc. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata).</p> <p>b. Se il paziente è sintomatico o esistono caratteristiche ecografiche suggestive per cisti complessa (presenza di setti multipli e/o spessi, calcificazioni, fenestrature, cisti figlie, irregolarità della parete, proiezioni papillari solide, eterogeneità ecostrutturale), si suggerisce di eseguire una tecnica di immagine contrastografica privilegiando la risonanza magnetica. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)</p>	100%
2	In pazienti adulti con anamnesi negativa per	a. In pazienti adulti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e per malattia oncologica, in caso di primo riscontro	100%

	<p>epatopatia cronica e per patologia oncologica e con primo riscontro ecografico di lesione focale epatica iperecogena dovrebbe essere utilizzate la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata o l'ecografia con mdc per ottenere una diagnosi accurata?</p>	<p>ecografico di lesione focale iperecogena di dimensioni inferiori a 3 cm con caratteristiche ecografiche tipiche per angioma, si suggerisce di non utilizzare ulteriori indagini quali l'ecografia con mezzo di contrasto, la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)</p> <p>b. Se sono presenti caratteristiche ecografiche atipiche o la lesione è > 3 cm si suggerisce di eseguire risonanza magnetica o tomografia computerizzata o ecografia con mezzo di contrasto ai fini di una corretta caratterizzazione. Qualità dell'evidenza molto bassa (D), forza della raccomandazione 2 (condizionata)</p>	
3	<p>In pazienti adulti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e per patologia oncologica e con primo riscontro ecografico di lesione focale epatica ipo-isocogena dovrebbero essere utilizzate la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata o</p>	<p>In pazienti adulti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e per malattia oncologica, in caso di primo riscontro ecografico di lesione focale ipo-isocogena per una diagnosi accurata si suggerisce l'utilizzo della risonanza magnetica o della tomografia computerizzata o dell'ecografia con mdc. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)</p>	100%

	l'ecografia con mdc per ottenere una diagnosi accurata?		
4	Pazienti adulti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e per patologia oncologica e con lesione focale epatica solida non definitivamente caratterizzata con tecniche di immagine contrastografiche dovrebbero essere sottoposti a biopsia percutanea della lesione per ottenere una diagnosi accurata?	In pazienti adulti con anamnesi negativa per epatopatia cronica e per patologia oncologica e con lesione focale epatica solida non definitivamente caratterizzata con tecniche di immagine, si suggerisce di valutare l'indicazione all'esecuzione di indagini bioptica con discussione multidisciplinare identificando i singoli casi in cui la biopsia possa essere in grado di influenzare le decisioni terapeutiche. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
5	a. In pazienti adulti con diagnosi di angioma è indicata la sorveglianza con tecniche di immagine per il riconoscimento precoce	a. Nei pazienti con angioma di dimensioni inferiori a 10 cm asintomatici, non si suggerisce alcun follow-up. Nei pazienti sintomatici o nei pazienti con angiomi di dimensioni superiori a 10 cm, nei quali è stata segnalata la possibilità di complicanze, si suggerisce il follow up. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (debole)	100%

	di complicanze? b. Se la sorveglianza è necessaria al fine di identificare i pazienti a rischio di complicanze con quale tecnica di immagine va effettuata?	b. Nei pazienti in cui è utile, il follow-up va eseguito mediante ecografia in considerazione di non invasività, basso costo e assenza di rischio biologico. Negli angiomi >15 cm, vista la difficoltà di valutazione della variazione dimensionale nel tempo mediante ecografia, si suggerisce l'utilizzo della risonanza magnetica. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	
6	In pazienti con diagnosi di angioma è indicata la sorveglianza ecografica durante gravidanza per il riconoscimento precoce di complicanze?	Nelle donne con angioma asintomatico non si suggerisce la sorveglianza ecografica durante la gravidanza. La sorveglianza ecografica durante la gravidanza potrebbe essere suggerita solo nelle donne con angiomi giganti. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
7	Pazienti con angiomi sintomatici giganti del fegato hanno risultati migliori se trattati chirurgicamente anziché con metodiche locoregionali conservative?	a. Il trattamento chirurgico degli angiomi sintomatici (sindrome di Kasabach-Merrit e/o sintomi da ingombro) è suggerito in caso di angiomi peduncolati e/o di angiomi con diametro uguale o superiore a 10 cm. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata). b. Gli angiomi sintomatici inferiori a 10 cm possono essere inizialmente approcciabili con metodiche locoregionali ablative, ma l'evoluzione clinica sfavorevole e/o l'accrescimento dimensionale dopo il trattamento suggeriscono l'esecuzione di resezione chirurgica con intento	100%

		radicale. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	
8	Pazienti con diagnosi di angioma o angiomi multipli severamente sintomatici hanno risultati migliori con il trapianto di fegato rispetto all'approccio terapeutico conservativo?	Nei pazienti sintomatici portatori di angioma epatico gigante non resecabile e/o di angiomi multipli si suggerisce il trapianto di fegato come terapia di scelta. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
9	a. In pazienti adulti asintomatici con diagnosi di iperplasia nodulare focale è indicata la sorveglianza con tecniche di immagine per il riconoscimento precoce di eventuali complicanze? b. Ci sono pazienti per i quali la sorveglianza è consigliata e con quale	a. In pazienti adulti asintomatici con diagnosi di iperplasia nodulare focale non localizzata in sede sottocapsulare o paracavale si suggerisce di non eseguire sorveglianza mediante tecniche di immagine. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata) b. Si suggerisce di eseguire sorveglianza mediante ecografia o RM in pazienti sintomatici per dolore o compressione che rifiutino il trattamento e in pazienti con lesioni localizzate in sede sottocapsulare o in sede paracavale. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata). Si suggerisce che i pazienti con lesioni non tipiche per iperplasia nodulare focale alle tecniche di immagine siano indirizzati ad un centro di riferimento	100%

	tecnica di immagine va effettuata?	terziario. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	
10	Nelle pazienti con diagnosi di iperplasia nodulare focale e in trattamento con farmaci estro-progestinici è indicata la sospensione della terapia per ridurre eventuali complicanze?	Nelle pazienti con diagnosi di iperplasia nodulare focale si suggerisce di non sospendere i farmaci estroprogestinici poiché tali farmaci non hanno dimostrato di avere un ruolo nello sviluppo e nell'evoluzione della iperplasia nodulare focale. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
11	In pazienti adulti sintomatici con diagnosi di iperplasia nodulare focale il trattamento della lesione determina risultati migliori rispetto al follow up?	In pazienti adulti sintomatici con diagnosi di iperplasia nodulare focale si suggerisce il trattamento della lesione poiché sembrerebbe migliorare la qualità della vita. Tuttavia, il follow-up non sembra essere associato alla comparsa di complicanze maggiori. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
12	In pazienti con diagnosi di iperplasia nodulare focale è indicata la sorveglianza ecografica durante la gravidanza per il riconoscimento precoce di eventuali	In pazienti con diagnosi di iperplasia nodulare focale si suggerisce di non eseguire sorveglianza durante la gravidanza che non sembra avere un ruolo nello sviluppo e nella evoluzione della lesione. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%

	complicanze?		
13	In pazienti adulti con diagnosi di adenoma epatocellulare e con sottotipo istologico non caratterizzabile alle tecniche di immagine, la biopsia della lesione è utile ai fini della tipizzazione istopatologica e biomolecolare e della valutazione del rischio di trasformazione maligna?	Nei pazienti adulti con diagnosi di adenoma epatocellulare e con sottotipo istologico non caratterizzabile alle tecniche di immagine si suggerisce l'esecuzione di biopsia poiché consente l'identificazione dell'adenoma beta-catenina mutato (esone 3), che rappresenta la forma a maggiore rischio di trasformazione maligna, e l'identificazione dell'adenoma sonic hedgehog, che è associato ad alto rischio di sanguinamento spontaneo. Il rischio di complicazioni associato alla biopsia percutanea degli adenomi è considerato basso. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
14	In pazienti adulti di sesso femminile con adenoma epatico in follow up con quale periodicità e con quale tecnica di immagine va effettuata la sorveglianza per il riconoscimento precoce di eventuali complicanze?	In donne con adenomi in follow up che hanno sospeso l'uso di contraccettivi si suggerisce una rivalutazione con risonanza magnetica a 6 mesi. Qualità dell'evidenza molto bassa (D) forza della raccomandazione 2 (condizionata) Se l'adenoma è invariato o si riduce al di sotto dei 5 cm si suggerisce una rivalutazione a 1 anno di distanza. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata) Dopo i primi 18 mesi di osservazione, se l'adenoma è rimasto	100%

		invariato, si suggerisce di proseguire il follow up con l'ecografia ad intervallo annuale, considerando l'esame ultrasonografico accurato per la valutazione dimensionale e vantaggioso in termini di rischio biologico e di costi. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	
15	In pazienti di sesso femminile con diagnosi di adenoma epatico > 5 cm la resezione chirurgica offre risultati migliori rispetto al follow up?	In pazienti di sesso femminile la resezione chirurgica è suggerita per lesioni che rimangono uguali o superiori a 5 cm dopo 6 mesi dalla cessazione di farmaci estro-progestinici e per lesioni con caratteristiche di malignità alle tecniche di immagine o con mutazione della beta catenina all'istologia. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
16	In pazienti di sesso maschile con diagnosi di adenoma epatico la resezione chirurgica offre risultati migliori rispetto al follow up?	Nei pazienti di sesso maschile con adenoma epatico si suggerisce la resezione chirurgica indipendentemente dalle dimensioni della lesione. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
17	In pazienti con diagnosi di adenoma epatico la resezione laparoscopica offre risultati migliori rispetto alla chirurgia	In pazienti con diagnosi di adenoma epatico si suggerisce la resezione chirurgica laparoscopica rispetto alla resezione laparotomica in quanto può fornire risultati migliori in termini di complicazioni post-operatorie, di qualità della vita post-operatoria e di durata della degenza ospedaliera. Qualità	100%

	laparotomica?	dell'evidenza bassa (C); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	
18	In pazienti di sesso femminile con adenoma epatico in follow up è indicata la sospensione dei farmaci estrogeno-progestinici per la riduzione di eventuali complicanze?	In pazienti di sesso femminile con adenoma epatico in follow up è raccomandata la sospensione dei farmaci estrogeno-progestinici. Qualità dell'evidenza bassa (C); forza della raccomandazione 1 (forte)	100%
19	In pazienti con adenoma in follow up è indicata la sorveglianza periodica ecografica ravvicinata durante la gravidanza per il riconoscimento precoce di eventuali complicanze?	In pazienti con adenoma in gravidanza si suggerisce la sorveglianza ravvicinata mediante ecografia per identificare la crescita dell'adenoma. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata) Il timing di sorveglianza ecografica suggerito e' 14-20-26-32 e 38 settimane di gravidanza e 6-12 settimane post-partum Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
20	In pazienti con adenoma epatico in follow up che desiderano sottoporsi a procedure di procreazione	In pazienti con adenomi e in terapia ormonale per la procreazione medicalmente assistita si suggerisce una sorveglianza ecografica ravvicinata. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata) In relazione a quanto avviene in gravidanza, potrebbe essere	100%

	<p>medicalmente assistita è indicata la sorveglianza ecografica ravvicinata per il riconoscimento precoce di eventuali complicanze?</p>	<p>suggerita l'ecografia ogni 6 settimane durante la terapia e a 6 e 12 settimane dopo la sospensione. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)</p>	
21	<p>In pazienti adulti con diagnosi di adenomi epatici multipli (> 10) la resezione chirurgica offre risultati migliori del follow up?</p>	<p>In pazienti con adenomi multipli si suggerisce il trattamento chirurgico resettivo in caso di degenerazione maligna o sanguinamento di una o più lesioni. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)</p>	100%
22	<p>In pazienti adulti con diagnosi di adenomi epatici multipli (> 10) la resezione chirurgica offre risultati migliori del trapianto di fegato?</p>	<p>In pazienti adulti con diagnosi di adenomi epatici multipli (> 10) si suggerisce il trapianto di fegato in caso di degenerazione maligna o di alto rischio di scompenso funzionale epatico per resezione e nelle forme massive sintomatiche. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)</p>	100%
23	<p>In pazienti adulti con diagnosi di cisti semplice alle tecniche di immagine è necessario un follow up?</p>	<p>In pazienti adulti asintomatici con diagnosi di cisti semplice e con anamnesi negativa per neoplasie si suggerisce di non eseguire follow-up. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)</p>	100%

24	In pazienti adulti con diagnosi di cisti complessa alle tecniche di immagine è indicata l'esecuzione di indagini cito/istologiche per una più accurata caratterizzazione diagnostica?	In pazienti adulti con diagnosi di cisti complessa alle tecniche di immagine, si suggerisce di non eseguire citoaspirato o agobiopsia in considerazione della bassa sensibilità diagnostica. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
25	In pazienti adulti con diagnosi di cisti complessa è indicato il trattamento chirurgico rispetto al follow up?	Si suggerisce il trattamento chirurgico nei pazienti adulti con diagnosi di cisti complessa. Qualora ci sia un sospetto radiologico preoperatorio di tumore mucinoso cistico, si suggerisce l'escissione completa della cisti (enucleazione o resezione epatica in relazione alla sede). Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata).	100%
26	In pazienti sintomatici con cisti semplici il trattamento offre risultati migliori del follow up?	In pazienti sintomatici con cisti semplici si suggerisce il trattamento rispetto al follow-up ai fini del miglioramento della qualità della vita. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
27	In pazienti sintomatici con cisti semplici il trattamento chirurgico	In pazienti sintomatici con cisti semplici i risultati disponibili non dimostrano una superiorità del trattamento chirurgico (fenestrazione laparoscopica) su quello percutaneo	100%

	offre risultati migliori del trattamento percutaneo (aspirazione associata a scleroterapia)?	(aspirazione associata a scleroterapia). Entrambi i trattamenti sono efficaci. Si suggerisce che la scelta tra le due opzioni tenga conto delle dimensioni e della sede della cisti, dell'esperienza del centro, della esistenza di comorbidità e delle preferenze del paziente. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	
28	<p>a. In pazienti sintomatici con cisti semplici la fenestrazione laparoscopica dà risultati migliori della resezione epatica?</p> <p>b. In pazienti sintomatici con cisti semplici recidive la resezione epatica dà risultati migliori della fenestrazione laparoscopica?</p>	<p>a. In pazienti con cisti semplici sintomatiche si suggerisce la fenestrazione laparoscopica rispetto alla resezione epatica. Qualità dell'evidenza molto bassa (D), forza della raccomandazione 2 (condizionata)</p> <p>b. In pazienti sintomatici con cisti semplici recidive dopo fenestrazione si suggerisce la resezione epatica rispetto alla fenestrazione. Qualità dell'evidenza molto bassa (D), forza della raccomandazione 2 (condizionata)</p>	100%
29	In pazienti adulti con diagnosi dubbia di cisti parassitaria alle tecniche di immagine è indicata l'esecuzione di indagine	In pazienti adulti con diagnosi dubbia di cisti parassitaria alle tecniche di immagine si suggerisce l'esecuzione di indagini sierologiche per la conferma diagnostica. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2	100%

	sierologiche per la conferma diagnostica?	(condizionata)	
30	In pazienti adulti con diagnosi di cisti parassitaria singola o multipla è indicato un intervento terapeutico?	In pazienti adulti con diagnosi di cisti parassitaria singola o multipla si suggerisce il trattamento dei pazienti con cisti in stadio CE1, CE2, CE3a e CE3b secondo la classificazione WHO-IWGE rispetto al follow-up allo scopo di evitare l'aumento dimensionale e l'insorgenza di complicanze. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata).	100%
31	In pazienti con cisti parassitaria in stadio CE1 e CE3a secondo la classificazione WHO-IWGE, il trattamento chirurgico dà risultati migliori rispetto al trattamento percutaneo?	a. In pazienti con cisti parassitaria epatica in stadio CE1 e CE3a di dimensioni superiori a 5 cm si suggerisce il trattamento percutaneo PAIR rispetto al trattamento chirurgico. Qualità dell'evidenza molto debole (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata) b. In pazienti con cisti parassitaria epatica in stadio CE1 e CE3a di dimensioni inferiori a 5 cm si suggerisce il trattamento con la sola terapia medica. Qualità dell'evidenza molto debole (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
32	In pazienti con cisti parassitaria in stadio CE2 e CE3b secondo la classificazione WHO-IWGE, il trattamento	In pazienti con cisti parassitaria in stadio CE2 e CE3b si suggerisce il trattamento chirurgico rispetto a quello percutaneo o alla sola terapia medica. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%

	chirurgico dà risultati migliori del trattamento percutaneo?		
33	In pazienti con cisti parassitaria asintomatica/inattiva in stadio CE4 e CE5 secondo la classificazione WHO-IWGE, il trattamento chirurgico o percutaneo dà risultati migliori del follow up?	In pazienti con cisti parassitaria asintomatica/inattiva in stadio CE4 e CE5 si suggerisce il follow-up rispetto al trattamento. Qualità dell'evidenza molto bassa (D), forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
34	In pazienti con cisti parassitaria singola o multipla complicata è indicato il trattamento chirurgico?	In pazienti con cisti parassitaria singola o multipla complicata si raccomanda il trattamento chirurgico. Qualità dell'evidenza bassa (C); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
35	E'indicato lo screening ecografico per la diagnosi precoce della malattia nei consanguinei asintomatici di pazienti	Si suggerisce di non eseguire lo screening ecografico nei consanguinei asintomatici di pazienti con malattia policistica isolata del fegato. Qualità dell'evidenza molto bassa (D), forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%

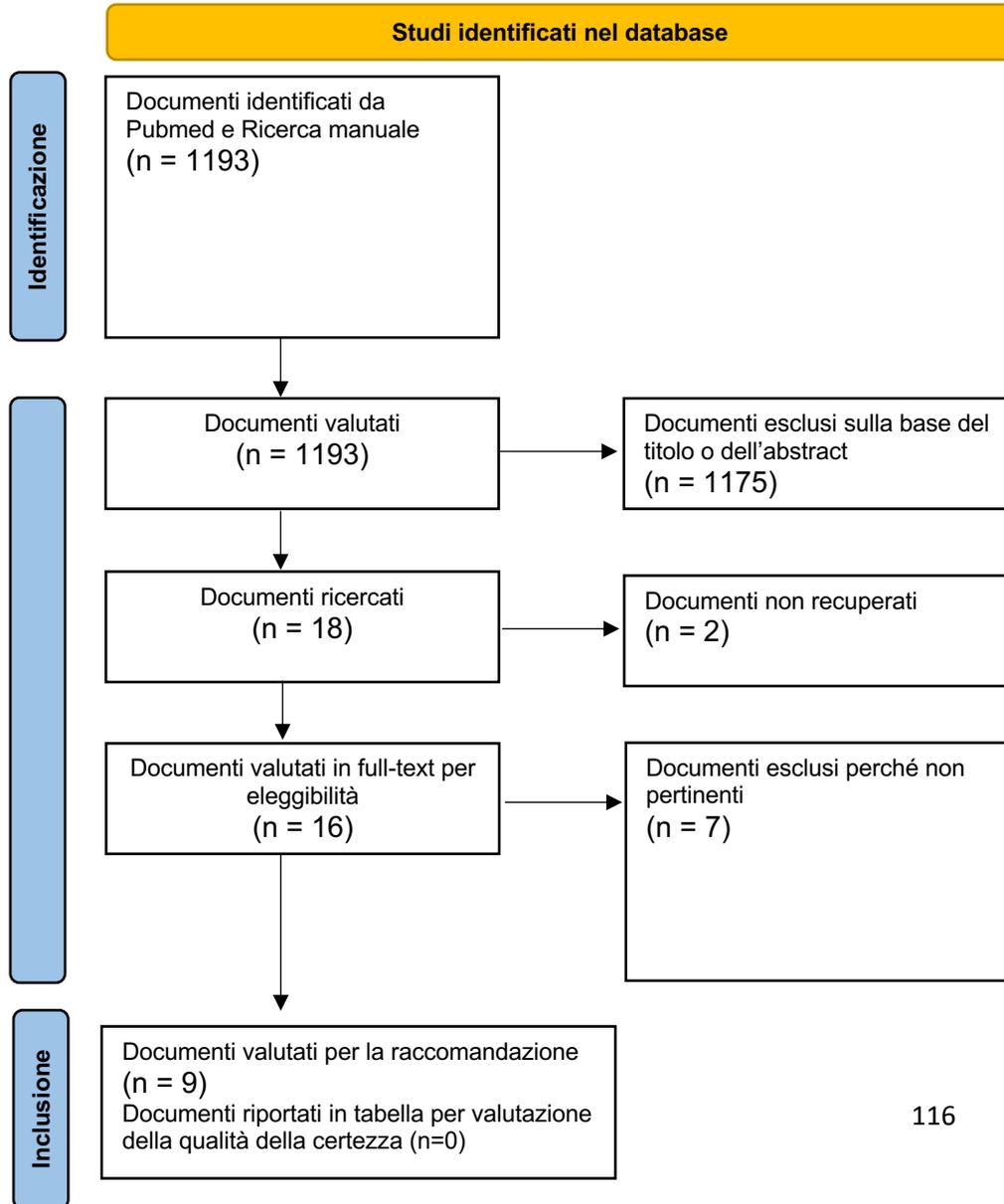
	adulti con malattia policistica del fegato isolata?		
36	In pazienti adulti con diagnosi ecografica di malattia policistica del fegato è indicata una valutazione con risonanza magnetica con mezzo di contrasto per la stadiazione della malattia e la diagnosi differenziale con altre patologie epatiche quali amartomatosi biliare, cisti peribiliari e malattia di Caroli?	Nei pazienti con diagnosi ecografica di malattia policistica del fegato, si suggerisce lo studio mediante risonanza magnetica con mezzo di contrasto epatospecifico epatospecifico per la corretta diagnosi differenziale con le altre patologie appartenenti alla stessa famiglia delle malattie epatiche fibropolicistiche (amartomatosi biliare e malattia di Caroli) e con le cisti peribiliari oltre che per la stadiazione di malattia. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
37	In pazienti adulti con malattia policistica del fegato asintomatica, il trattamento chirurgico (fenestrazione laparoscopica) o percutaneo (aspirazione	In pazienti adulti con malattia policistica del fegato asintomatica si suggerisce il follow up con la somministrazione periodica di questionari dedicati per la valutazione dei sintomi. Qualità dell'evidenza molto bassa (D); forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%

	associata a scleroterapia) dà risultati migliori rispetto al follow up?		
38	In pazienti adulti con malattia policistica del fegato sintomatica il trattamento con analoghi della somatostatina dà risultati migliori rispetto al follow up?	In pazienti adulti con malattia policistica del fegato sintomatica si raccomanda il trattamento con analoghi della somatostatina che consente risultati migliori rispetto al follow-up in termini di riduzione del volume delle cisti e della sintomatologia. Qualità dell'evidenza bassa (C), forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
39	In pazienti adulti con malattia policistica del fegato e una o più cisti dominante sintomatica il trattamento chirurgico è più efficace del trattamento percutaneo ai fini della remissione sintomatologica?	In pazienti adulti con malattia policistica del fegato e una o più cisti dominante sintomatica i risultati disponibili non dimostrano superiorità del trattamento chirurgico (fenestrazione laparoscopica/resezione chirurgica) su quello percutaneo (aspirazione associata a scleroterapia preceduta da esclusione contrastografica di comunicazione tra la cisti trattata e l'albero biliare). Entrambi i trattamenti sono efficaci e si suggerisce che la scelta tra le due opzioni tenga in considerazione le dimensioni e la sede della cisti, l'esperienza del centro, la presenza di comorbidità e le preferenze del paziente. Qualità dell'evidenza molto bassa (D), forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%

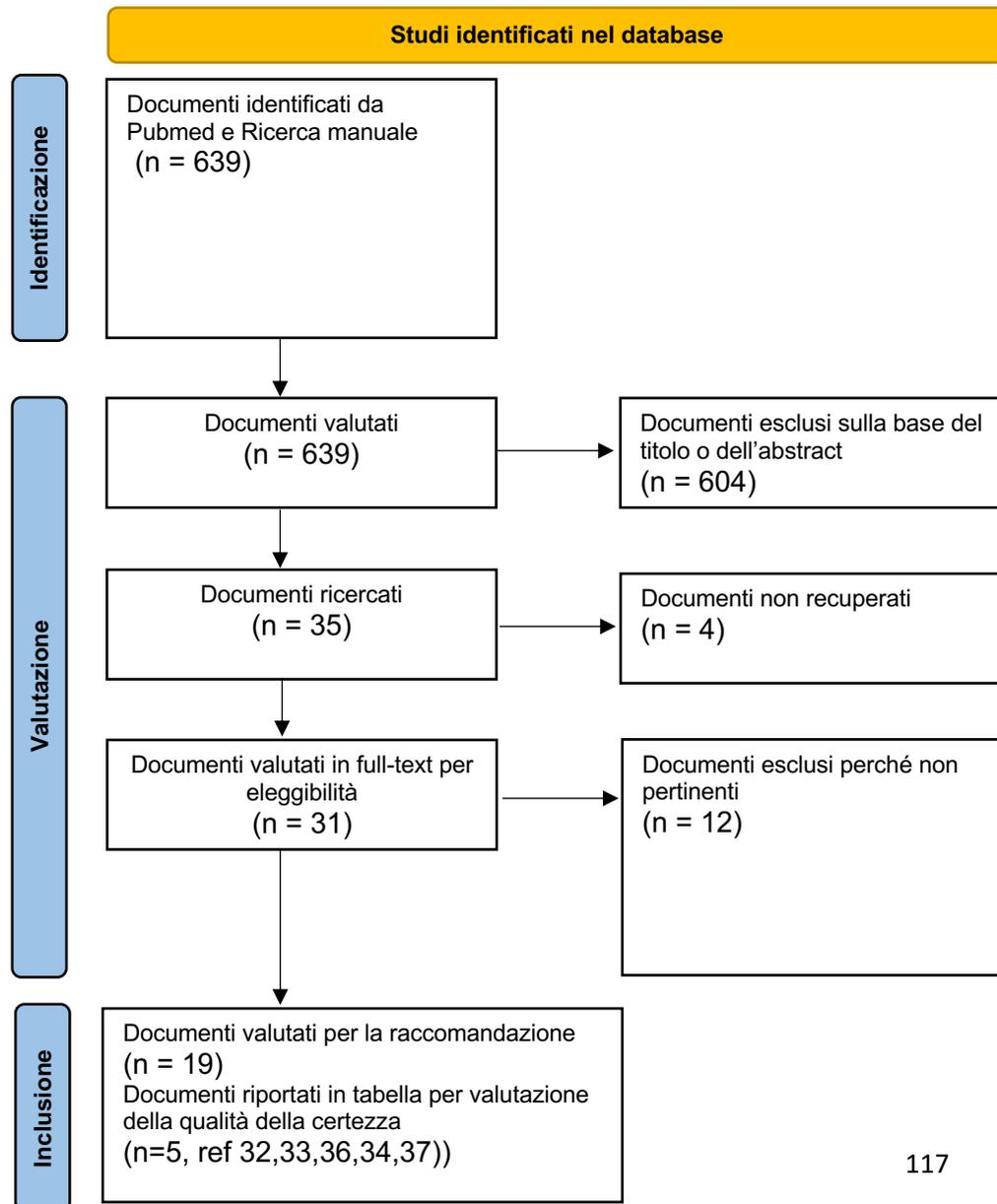
40	In pazienti adulti con malattia policistica del fegato con sintomi clinicamente rilevanti o con compromissione misurabile della qualità della vita il trapianto di fegato è più efficace di altri trattamenti?	Il trapianto di fegato è suggerito in pazienti adulti con malattia policistica del fegato massiva (rapporto volumetrico cisti/parenchima epatico > 1), con sintomi clinicamente rilevanti come malnutrizione severa, complicanze dell'ipertensione portale, colestasi severa, emorragia o infezione cistica ricorrente, o con compromissione misurabile della qualità della vita. Qualità dell'evidenza bassa (C), forza della raccomandazione 2 (condizionata)	100%
----	--	---	------

Appendice 2 - Strategia della ricerca e tabella delle evidenze GRADE

PICO 1 PubMed: (((cystic) AND (liver)) AND (lesion)) AND (ultrasound)



PICO 2 PubMed: ((HYPERECHOIC) AND (LIVER)) AND (ULTRASOUND)



Domanda: Dovrebbe la RISONANZA MAGNETICA con contrasto essere utilizzato per diagnosticare ANGIOMA epatico in pazienti con lesioni focali epatiche ?

Fang L, Zhu Z, Huang B, et al. A comparative study of contrast enhanced ultrasound and contrast enhanced magnetic resonance imaging for the detection and characterization of hepatic hemangiomas. Biosci Trends. 2015;9(2):104-110.

Sensibilità	0.93 (95% CI: -- a --)
Specificità	0.99 (95% CI: -- a --)

Prevalenza	10%	20%	30%
------------	-----	-----	-----

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 10%	probabilità pre-test di 20%	probabilità pre-test di 30%	
Veri positivi (pazienti con angioma epatico)	1 studi 83 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	molto serio	serio	molto serio	serio	nessuno	93 (0 a 0)	186 (0 a 0)	278 (0 a 0)	⊕○○○ Molto bassa
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da angioma epatico)								7 (100 a 100)	14 (200 a 200)	22 (300 a 300)	
Veri negativi (pazienti senza angioma epatico)	1 studi 83 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	molto serio	serio	molto serio	serio	nessuno	895 (0 a 0)	795 (0 a 0)	696 (0 a 0)	⊕○○○ Molto bassa
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi angioma epatico)								5 (900 a 900)	5 (800 a 800)	4 (700 a 700)	

Domanda: Dovrebbe ECOGRAFIA con CONTRASTO CEUS essere utilizzato per diagnosticare ANGIOMA epatico in pazienti con lesioni focali epatiche ?

Fang L, Zhu Z, Huang B, et al. A comparative study of contrast enhanced ultrasound and contrast enhanced magnetic resonance imaging for the detection and characterization of hepatic hemangiomas. Biosci Trends. 2015;9(2):104-110.

Sensibilità	0.88 (95% CI: -- a --)
Specificità	0.99 (95% CI: -- a --)

Prevalenza	0%		
------------	----	--	--

Esito	No degli studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0%		
Veri positivi (pazienti con [angioma epatico])	1 studi 83 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	molto serio	serio	molto serio	serio	nessuno	0 (0 a 0)	⊕○○○ Molto bassa	
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [angioma epatico])								0 (0 a 0)		
Veri negativi (pazienti senza [angioma epatico])	1 studi 83 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	molto serio	serio	molto serio	serio	nessuno	990 (0 a 0)		⊕○○○ Molto bassa
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [angioma epatico])								10 (1000 a 1000)		

Domanda: Dovrebbe Tomografia assiale computerizzata MULTIDECTOR CT essere utilizzato per diagnosticare ANGIOMA EPATICO in pazienti con lesioni epatiche incidentali riconosciute con US ?

Chung, Y. E., Kim, M. J., Kim, Y. E., Park, M. S., Choi, J. Y., & Kim, K. W. (2013). Characterization of incidental liver lesions: comparison of multidetector CT versus Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging. PloS one, 8(6), e66141

Sensibilità	0.76 (95% CI: 0.56 a 0.88)
Specificità	non valutata

Prevalenza	10%	20%	30%
------------	-----	-----	-----

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 10%	probabilità pre-test di 20%	probabilità pre-test di 30%	
Veri positivi (pazienti con ANGIOMA EPATICO)	1 studi 45 pazienti	Studio caso controllo	molto serio	serio	serio	serio	nessuno	76 (56 a 88)	151 (113 a 176)	227 (169 a 264)	⊕○○○ Molto bassa
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da ANGIOMA EPATICO)								24 (12 a 44)	49 (24 a 87)	73 (36 a 131)	
Veri negativi (pazienti senza ANGIOMA EPATICO)	0 studi pazienti							0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	-
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi ANGIOMA EPATICO)								900 (900 a 900)	800 (800 a 800)	700 (700 a 700)	

Domanda: Dovrebbe la RISONANZA MAGNETICA con contrasto essere utilizzato per diagnosticare ANGIOMA EPATICO in pazienti con lesioni focali epatiche non definite ?

Szurowska E, Nowicki T, Izycka-Swieszewska E, et al. Is hepatotropic contrast enhanced MR a more effective method in differential diagnosis of hemangioma than multi-phase CT and unenhanced MR?. BMC Gastroenterol. 2011;11:43

Sensibilità	0.99 (95% CI: - a -)
Specificità	1.00 (95% CI: - a -)

Prevalenza	10%	20%	30%
------------	-----	-----	-----

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 10%	probabilità pre-test di 20%	probabilità pre-test di 30%	
Veri positivi (pazienti con ANGIOMA EPATICO)	1 studi 178 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	serio	non importante	nessuno	99 (0 a 0)	198 (0 a 0)	297 (0 a 0)	⊕⊕○○ Bassa
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da ANGIOMA EPATICO)								1 (100 a 100)	2 (200 a 200)	3 (300 a 300)	
Veri negativi (pazienti senza ANGIOMA EPATICO)	1 studi 178 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	serio	non importante	nessuno	900 (0 a 0)	800 (0 a 0)	700 (0 a 0)	⊕⊕○○ Bassa

Domanda: Dovrebbe la RISONANZA MAGNETICA SENZA CONTRASTO essere utilizzato per diagnosticare ANGIOMA EPATICO in [pazienti con lesioni epatiche non definite ?

Szurowska E, Nowicki T, Izycka-Swieszewska E, et al. Is hepatotropic contrast enhanced MR a more effective method in differential diagnosis of hemangioma than multi-phase CT and unenhanced MR?. BMC Gastroenterol. 2011;11:43

Sensibilità	0.98 (95% CI: 0.00 a 0.00)
Specificità	0.99 (95% CI: 0.00 a 0.00)

Prevalenza	10%	20%	30%
------------	-----	-----	-----

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 10%	probabilità pre-test di 20%	probabilità pre-test di 30%	
Veri positivi (pazienti con ANGIOMA EPATICO)	1 studi 178 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	serio	non importante	nessuno	98 (0 a 0)	196 (0 a 0)	294 (0 a 0)	⊕⊕○○ Bassa
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da ANGIOMA EPATICO)								2 (100 a 100)	4 (200 a 200)	6 (300 a 300)	
Veri negativi (pazienti senza ANGIOMA EPATICO)	1 studi 178 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	serio	non importante	nessuno	891 (0 a 0)	792 (0 a 0)	693 (0 a 0)	⊕⊕○○ Bassa

Domanda: Dovrebbe la TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA essere utilizzato per diagnosticare ANGIOMA EPATICO . in pazienti con lesioni focali epatiche non definite?

Szurowska E, Nowicki T, Izicka-Swieszewska E, et al. Is hepatotropic contrast enhanced MR a more effective method in differential diagnosis of hemangioma than multi-phase CT and unenhanced MR?. BMC Gastroenterol. 2011;11:43

Sensibilità		0.76 (95% CI: 0.00 a 0.00)		Prevalenza			10%	20%	30%		
Specificità		0.90 (95% CI: 0.00 a 0.00)									
Esito	N ^o degli studi (N ^o di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 10%	probabilità pre-test di 20%	probabilità pre-test di 30%	
Veri positivi (pazienti con ANGIOMA EPATICO .)	1 studi 178 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	serio	non importante	non importante	nessuno	76 (0 a 0)	152 (0 a 0)	228 (0 a 0)	⊕⊕○○ Bassa
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da ANGIOMA EPATICO .)								24 (100 a 100)	48 (200 a 200)	72 (300 a 300)	
Veri negativi (pazienti senza ANGIOMA EPATICO .)	1 studi 178 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	serio	non importante	non importante	nessuno	810 (0 a 0)	720 (0 a 0)	630 (0 a 0)	⊕⊕○○ Bassa

Domanda: Dovrebbe ECOGRAFIA CON CONTRASTO (Sonovue) essere utilizzato per diagnosticare ANGIOMA EPATICO in pazienti con lesioni focali epatiche?

Trillaud, H., Bruel, J. M., Valette, P. J., Vilgrain, V., Schmutz, G., Oyen, R., Jakubowski, W., Danes, J., Valek, V., & Greis, C). Characterization of focal liver lesions with SonoVue-enhanced sonography: international multicenter-study in comparison to CT and MRI. World journal of gastroenterology, 2009; 15(30), 3748–3756

Sensibilità	0.95 (95% CI: 0.00 a 0.00)
Specificità	0.75 (95% CI: 0.00 a 0.00)

Prevalenza	10%	20%	30%
------------	-----	-----	-----

Esito	Ne degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 10%	probabilità pre-test di 20%	probabilità pre-test di 30%	
Veri positivi (pazienti con ANGIOMA EPATICO)	1 studi 30 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	serio	serio	serio	nessuno	95 (0 a 0)	190 (0 a 0)	285 (0 a 0)	⊕○○○ Molto bassa
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da ANGIOMA EPATICO)								5 (100 a 100)	10 (200 a 200)	15 (300 a 300)	
Veri negativi (pazienti senza ANGIOMA EPATICO)	1 studi 30 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	serio	serio	serio	nessuno	675 (0 a 0)	600 (0 a 0)	525 (0 a 0)	⊕○○○ Molto bassa
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi ANGIOMA EPATICO)								225 (900 a 900)	200 (800 a 800)	175 (700 a 700)	

Domanda: Dovrebbe la TOMOCRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA essere utilizzato per diagnosticare ANGIOMA EPATICO in pazienti con lesioni focali epatiche "ipervascolari"?

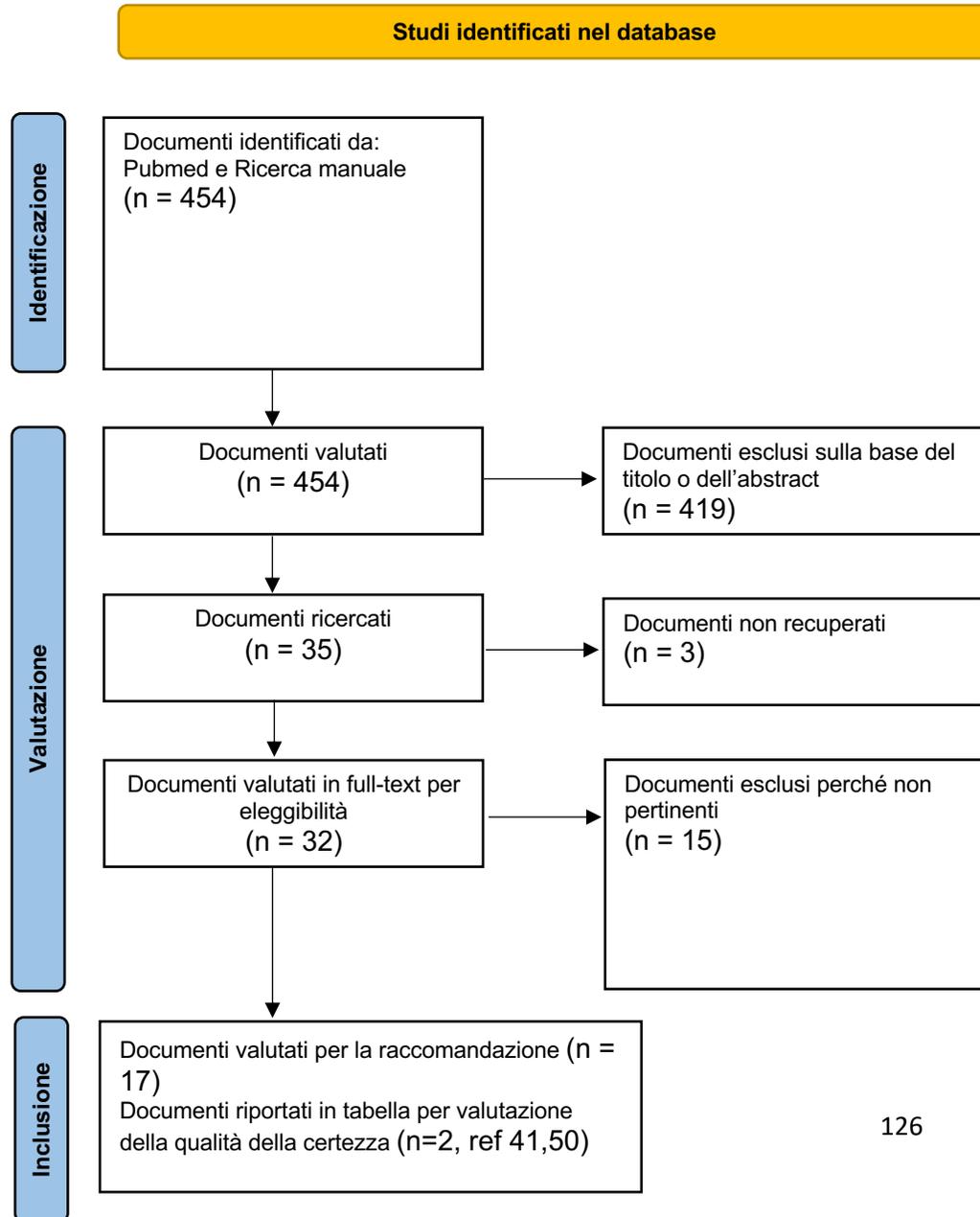
Kim T, Federle MP, Baron RL, Peterson MS, Kawamori Y. Discrimination of small hepatic hemangiomas from hypervascular malignant tumors smaller than 3 cm with three-phase helical CT. *Radiology*. 2001;219(3):699-706

Sensibilità	0.47 (95% CI: 0.00 a 0.00)
Specificità	0.95 (95% CI: 0.00 a 0.00)

Prevalenza	10%	20%	30%
------------	-----	-----	-----

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre- test di 10%	probabilità pre- test di 20%	probabilità pre- test di 30%	
Veri positivi (pazienti con angioma epatico)	1 studi 37 pazienti	Studio caso controllo	molto serio	serio	serio	serio	nessuno	47 (0 a 0)	94 (0 a 0)	141 (0 a 0)	⊕○○○ Molto bassa
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da angioma epatico)								53 (100 a 100)	106 (200 a 200)	159 (300 a 300)	
Veri negativi (pazienti senza angioma epatico)	1 studi 37pazienti	Studio caso controllo	molto serio	serio	serio	serio	nessuno	855 (0 a 0)	760 (0 a 0)	665 (0 a 0)	⊕○○○ Molto bassa -
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi angioma epatico)								45 (900 a 900)	40 (800 a 800)	35 (700 a 700)	

PICO 3 PubMed: ((hypoechoic OR hypoechoic OR isoechoic OR isoechoic) AND (liver OR hepatic) AND (lesions OR nodules) AND (magnetic resonance OR computed tomography OR (contrast enhanced ultrasonography OR CEUS)))



Domanda: Dovrebbe MRI essere utilizzato per diagnosticare iperplasia nodulare focale in pazienti con lesioni focali epatiche?

Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoteric acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. Radiology. 2012;262(2):520-529

Sensibilità	0.91 (95% CI: 0.77 a 1.00)
Specificità	0.87 (95% CI: 0.54 a 1.00)

Prevalenza	25%	0%	50%
------------	-----	----	-----

Esito	Nº degli studi (Nº di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 25%	probabilità pre-test di 0%	probabilità pre-test di 50%	
Veri positivi (pazienti con iperplasia nodulare focale)	6 studi 233 pazienti	Studio caso controllo	molto serio	molto serio	serio	serio	nessuno	228 (193 a 250)	0 (0 a 0)	455 (385 a 500)	⊕○○○ Molto bassa
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da iperplasia nodulare focale)								22 (0 a 57)	0 (0 a 0)	45 (0 a 115)	
Veri negativi (pazienti senza iperplasia nodulare focale)	6 studi 163 pazienti	Studio caso controllo	molto serio	molto serio	serio	serio	nessuno	653 (405 a 750)	870 (540 a 1000)	435 (270 a 500)	⊕○○○ Molto bassa
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi iperplasia nodulare focale)								97 (0 a 345)	130 (0 a 460)	65 (0 a 230)	

Domanda: Dovrebbe l'ECOGRAFIA CON MEZZO DI CONTRASTO (fase sinusale) essere utilizzato per diagnosticare lesioni maligne in pazienti con lesioni focali all'ecografia ?

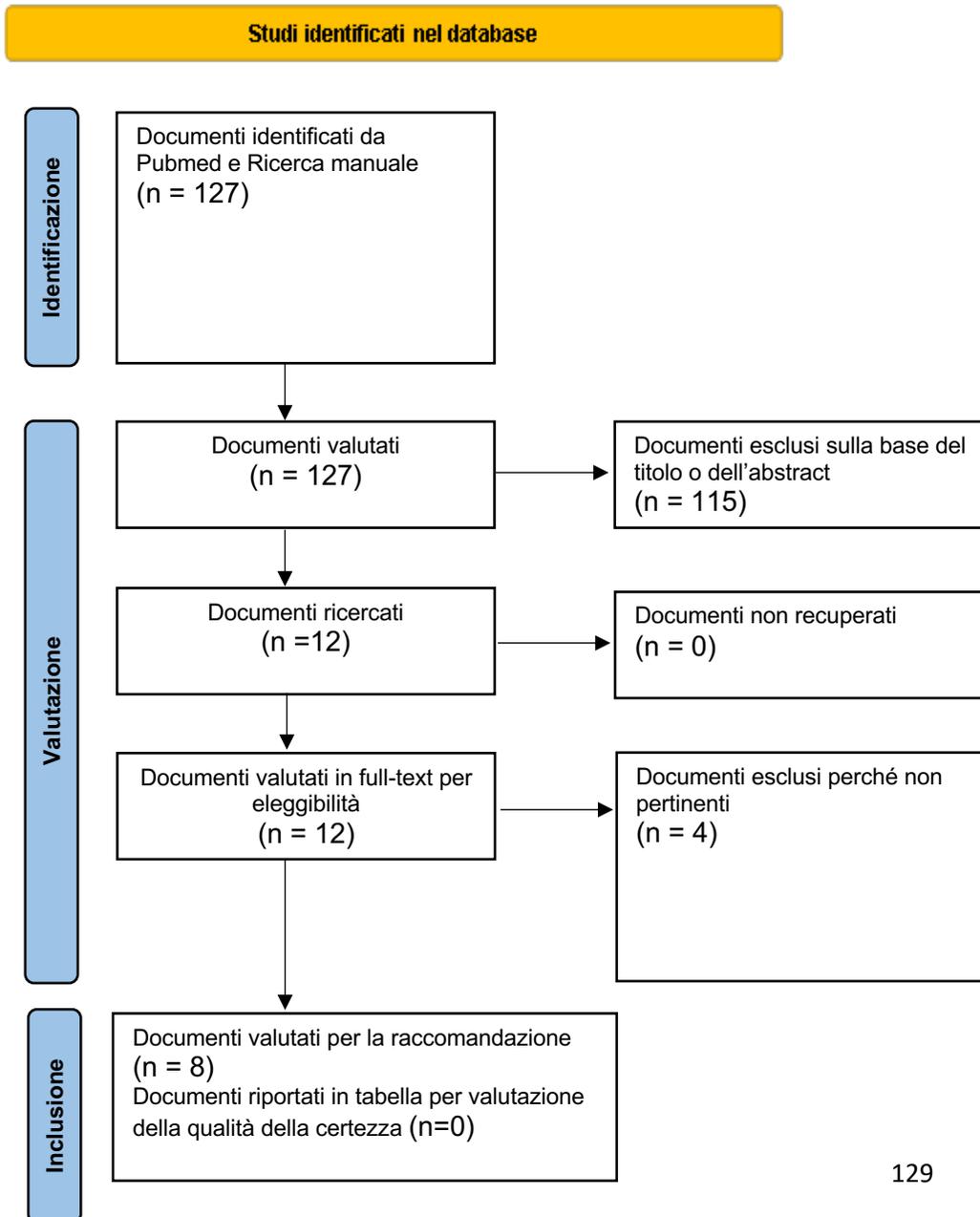
D'Onofrio M, Martone E, Faccioli N, Zamboni G, Malagò R, Mucelli RP. Focal liver lesions: sinusoidal phase of CEUS. Abdom Imaging. 2006;31(5):529-536.

Sensibilità	0.85 (95% CI: 0.00 a 0.00)
Specificità	0.88 (95% CI: 0.00 a 0.00)

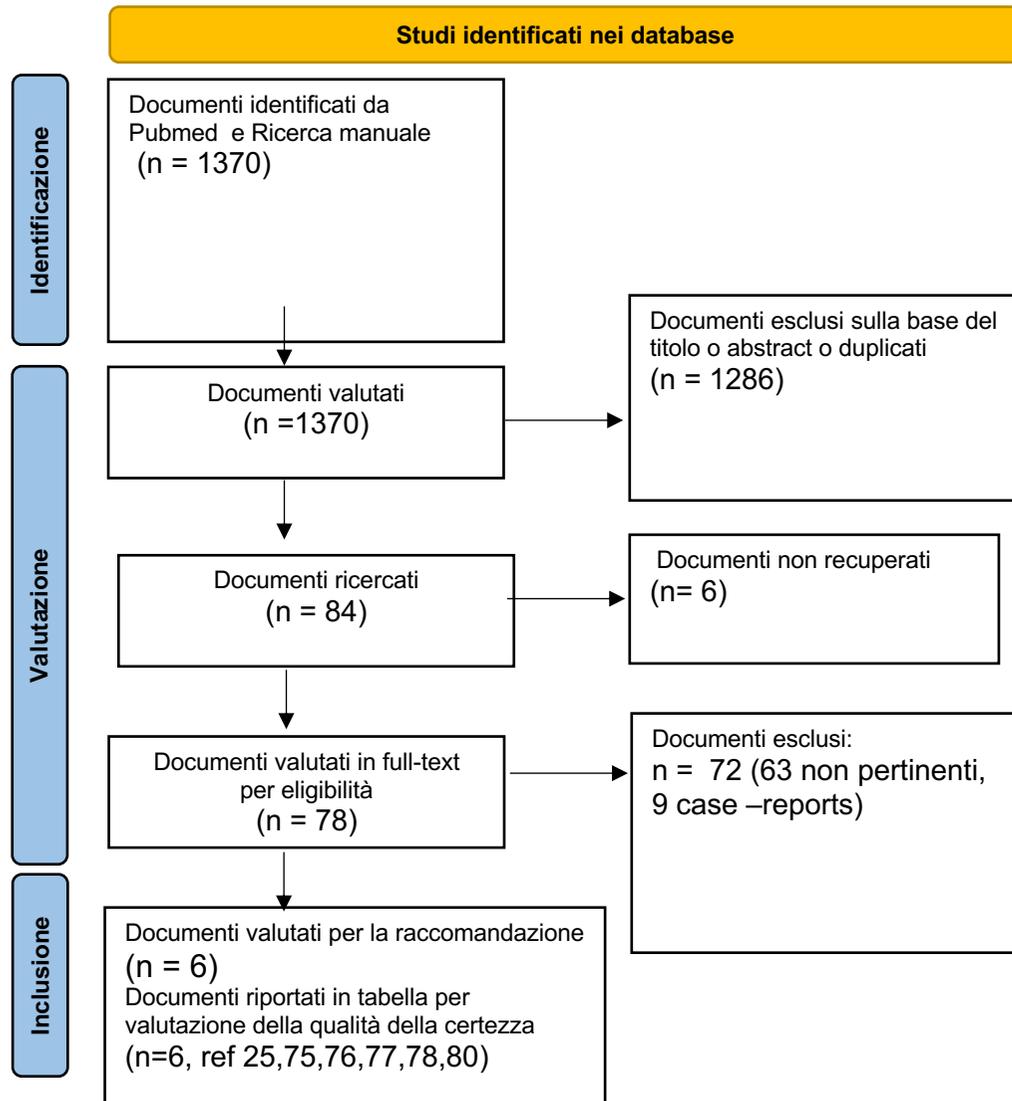
Prevalenza	25%	50%	90%
------------	-----	-----	-----

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 25%	probabilità pre-test di 50%	probabilità pre-test di 90%	
Veri positivi (pazienti con lesioni maligne)	1 studi 200 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	serio	non importante	nessuno	213 (0 a 0)	425 (0 a 0)	765 (0 a 0)	⊕⊕○○ Bassa
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da lesioni maligne)								37 (250 a 250)	75 (500 a 500)	135 (900 a 900)	
Veri negativi (pazienti senza lesioni maligne)	1 studi 200 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	serio	non importante	nessuno	660 (0 a 0)	440 (0 a 0)	88 (0 a 0)	⊕⊕○○ Bassa

PICO 4 PubMed: undetermined (liver OR hepatic) (lesion OR lesions OR nodule OR nodules) biopsy



PICO 5 PubMed: "liver haemangioma AND imaging"



Domanda: Follow up con tecniche di immagine rispetto a no follow up in pazienti con angioma epatico

Bibliografia:

Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. Gut. 2004 Sep;53(9):1352-5

Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. JAMA Surg. 2014;149(12):1266-127

Liu X, Yang Z, Tan H, Xu L, Liu L, Huang J, Si S, Sun Y, Zhou W. Patient age affects the growth of liver haemangioma. HPB (Oxford). 2018 Jan;20(1):64-68

Gandolfi L, Leo P, Solmi L, et al. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. Gut. 1991; 32(6):677-680

Etemadi A, Golozar A, Ghassabian A, Zarei M, Hashemi Taheri AP, Dawsey SM, Malekzadeh R. Cavernous hemangioma of the liver : factors affecting disease progression in general hepatology practice. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr;23(4):354-8

Yedibela S, Alibek S, Müller V, Aydin U, Langheinrich M, Lohmüller C, Hohenberger W, Perrakis A. Management of hemangioma of the liver: surgical therapy or observation? World J Surg. 2013 Jun;37(6):1303-12;

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con no follow up	Con follow up con tecniche di immagine		Rischio con no follow up	Differenza tra rischi con follow up con tecniche di immagine

percentuali di pazienti con aumento di volume dell'angioma (Glinkova 2004 con follow up medio 7.3 anni)

94 (1 studio osservazionale)	serio	serio	molto serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		12/94 (12.8%)	non stimabile	0 per 1.000	
------------------------------	-------	-------	-------------	-------	---	---------------------	--	---------------	---------------	-------------	--

Domanda: Follow up con tecniche di immagine rispetto a no follow up in pazienti con angioma epatico

Bibliografia:

Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. Gut. 2004 Sep;53(9):1352-5

Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. JAMA Surg. 2014;149(12):1266-127

Liu X, Yang Z, Tan H, Xu L, Liu L, Huang J, Si S, Sun Y, Zhou W. Patient age affects the growth of liver haemangioma. HPB (Oxford). 2018 Jan;20(1):64-68

Gandolfi L, Leo P, Solmi L, et al. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. Gut. 1991; 32(6):677-680

Etemadi A, Golozar A, Ghassabian A, Zarei M, Hashemi Taheri AP, Dawsey SM, Malekzadeh R. Cavernous hemangioma of the liver : factors affecting disease progression in general hepatology practice. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr;23(4):354-8

Yedibela S, Alibek S, Müller V, Aydin U, Langheinrich M, Lohmüller C, Hohenberger W, Perrakis A. Management of hemangioma of the liver: surgical therapy or observation? World J Surg. 2013 Jun;37(6):1303-12;

Certainty assessment

Sintesi dei risultati

percentuale di pazienti con aumento di volume dell'angioma (Hasan 2014 con follow up medio 3.7 anni)

163 (1 studio osservazionale)	serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA	83/163 (50.9%)	non stimabile	0 per 1.000	
-------------------------------------	-------	-------	-------	-------	--	---------------------	-------------------	---------------	-------------	--

Domanda: Follow up con tecniche di immagine rispetto a no follow up in pazienti con angioma epatico

Bibliografia:

Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. Gut. 2004 Sep;53(9):1352-5

Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. JAMA Surg. 2014;149(12):1266-127

Liu X, Yang Z, Tan H, Xu L, Liu L, Huang J, Si S, Sun Y, Zhou W. Patient age affects the growth of liver haemangioma. HPB (Oxford). 2018 Jan;20(1):64-68

Gandolfi L, Leo P, Solmi L, et al. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. Gut. 1991; 32(6):677-680

Etemadi A, Golozar A, Ghassabian A, Zarei M, Hashemi Taheri AP, Dawsey SM, Malekzadeh R. Cavernous hemangioma of the liver : factors affecting disease progression in general hepatology practice. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr;23(4):354-8

Yedibela S, Alibek S, Müller V, Aydin U, Langheinrich M, Lohmüller C, Hohenberger W, Perrakis A. Management of hemangioma of the liver: surgical therapy or observation? World J Surg. 2013 Jun;37(6):1303-12;

Certainty assessment

Sintesi dei risultati

percentuale di pazienti con aumento di volume dell'angioma (Liu 2017 con follow up medio 8.5 anni)

1	studi osservazionali	seriousb	serious	serio	serious	all plausible residual confounding would suggest to spurious effect, while no effect was observed	126/140 (90.0%)		not estimable		⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
---	----------------------	----------	---------	-------	---------	---	-----------------	--	---------------	--	---------------------	------------

Domanda: Follow up con tecniche di immagine rispetto a no follow up in pazienti con angioma epatico

Bibliografia:

Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. Gut. 2004 Sep;53(9):1352-5

Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. JAMA Surg. 2014;149(12):1266-127

Liu X, Yang Z, Tan H, Xu L, Liu L, Huang J, Si S, Sun Y, Zhou W. Patient age affects the growth of liver haemangioma. HPB (Oxford). 2018 Jan;20(1):64-68

Gandolfi L, Leo P, Solmi L, et al. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. Gut. 1991; 32(6):677-680

Etemadi A, Golozar A, Ghassabian A, Zarei M, Hashemi Taheri AP, Dawsey SM, Malekzadeh R. Cavernous hemangioma of the liver : factors affecting disease progression in general hepatology practice. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr;23(4):354-8

Yedibela S, Alibek S, Müller V, Aydin U, Langheinrich M, Lohmüller C, Hohenberger W, Perrakis A. Management of hemangioma of the liver: surgical therapy or observation? World J Surg. 2013 Jun;37(6):1303-12;

Certainty assessment						Sintesi dei risultati				
140 (1 studio osservazionale)	serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA	126/140 (90.0%)	non stimabile	0 per 1.000	

percentuale di pazienti con aumento di volume dell'angioma (Gandolfi 91 con follow up mediano 21.6 mesi)

Domanda: Follow up con tecniche di immagine rispetto a no follow up in pazienti con angioma epatico

Bibliografia:

Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. Gut. 2004 Sep;53(9):1352-5

Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. JAMA Surg. 2014;149(12):1266-127

Liu X, Yang Z, Tan H, Xu L, Liu L, Huang J, Si S, Sun Y, Zhou W. Patient age affects the growth of liver haemangioma. HPB (Oxford). 2018 Jan;20(1):64-68

Gandolfi L, Leo P, Solmi L, et al. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. Gut. 1991; 32(6):677-680

Etemadi A, Golozar A, Ghassabian A, Zarei M, Hashemi Taheri AP, Dawsey SM, Malekzadeh R. Cavernous hemangioma of the liver : factors affecting disease progression in general hepatology practice. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr;23(4):354-8

Yedibela S, Alibek S, Müller V, Aydin U, Langheinrich M, Lohmüller C, Hohenberger W, Perrakis A. Management of hemangioma of the liver: surgical therapy or observation? World J Surg. 2013 Jun;37(6):1303-12;

Certainty assessment						Sintesi dei risultati					
123 (studi osservazionali)	serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		1/123 (0.8%)	non stimabile	0 per 1.000	

percentuale di pazienti con aumento di volume dell'angioma (Etemadi 2011 con follow up mediano 3.2 anni)

Domanda: Follow up con tecniche di immagine rispetto a no follow up in pazienti con angioma epatico

Bibliografia:

Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. Gut. 2004 Sep;53(9):1352-5

Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. JAMA Surg. 2014;149(12):1266-127

Liu X, Yang Z, Tan H, Xu L, Liu L, Huang J, Si S, Sun Y, Zhou W. Patient age affects the growth of liver haemangioma. HPB (Oxford). 2018 Jan;20(1):64-68

Gandolfi L, Leo P, Solmi L, et al. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. Gut. 1991; 32(6):677-680

Etemadi A, Golozar A, Ghassabian A, Zarei M, Hashemi Taheri AP, Dawsey SM, Malekzadeh R. Cavernous hemangioma of the liver : factors affecting disease progression in general hepatology practice. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr;23(4):354-8

Yedibela S, Alibek S, Müller V, Aydin U, Langheinrich M, Lohmüller C, Hohenberger W, Perrakis A. Management of hemangioma of the liver: surgical therapy or observation? World J Surg. 2013 Jun;37(6):1303-12;

Certainty assessment						Sintesi dei risultati				
80 (1 studio osservazionale)	serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA	28/80 (35.0%)	non stimabile	0 per 1.000	
600 (5 studi osservazionali)	serio	molto serio				⊕○○○ MOLTO BASSA	250/600 (41.7%)	non stimabile	0 per 1.000	

rottura traumatica /morte (Yedibela 2013 con follow up mediano 124 mesi)

Domanda: Follow up con tecniche di immagine rispetto a no follow up in pazienti con angioma epatico

Bibliografia:

Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. Gut. 2004 Sep;53(9):1352-5

Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. JAMA Surg. 2014;149(12):1266-127

Liu X, Yang Z, Tan H, Xu L, Liu L, Huang J, Si S, Sun Y, Zhou W. Patient age affects the growth of liver haemangioma. HPB (Oxford). 2018 Jan;20(1):64-68

Gandolfi L, Leo P, Solmi L, et al. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. Gut. 1991; 32(6):677-680

Etemadi A, Golozar A, Ghassabian A, Zarei M, Hashemi Taheri AP, Dawsey SM, Malekzadeh R. Cavernous hemangioma of the liver : factors affecting disease progression in general hepatology practice. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr;23(4):354-8

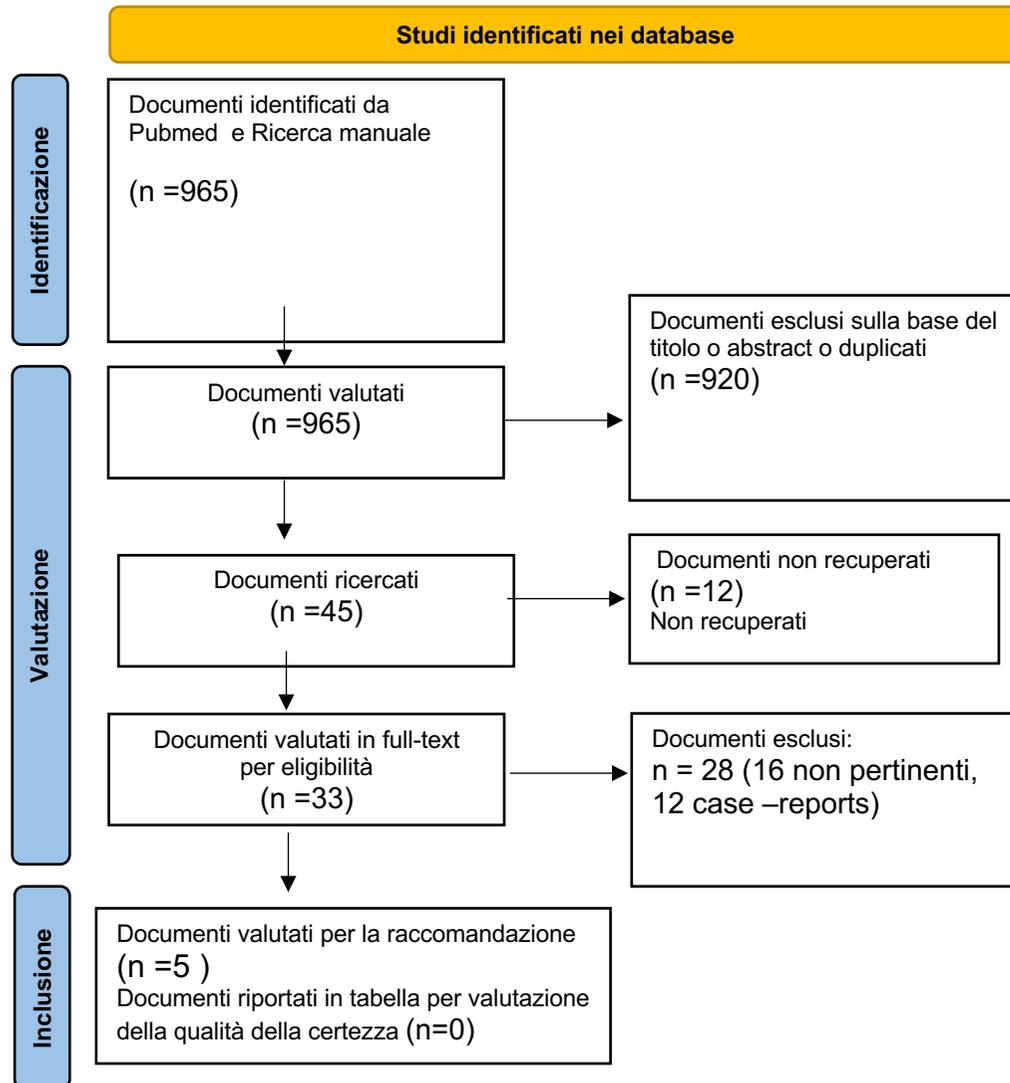
Yedibela S, Alibek S, Müller V, Aydin U, Langheinrich M, Lohmüller C, Hohenberger W, Perrakis A. Management of hemangioma of the liver: surgical therapy or observation? World J Surg. 2013 Jun;37(6):1303-12;

Certainty assessment						Sintesi dei risultati					
143 (1 studio osservazionale)	molto serio	serio	molto serio	molto serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		2/143 (1.4%)	non stimabile	0 per 1.000	

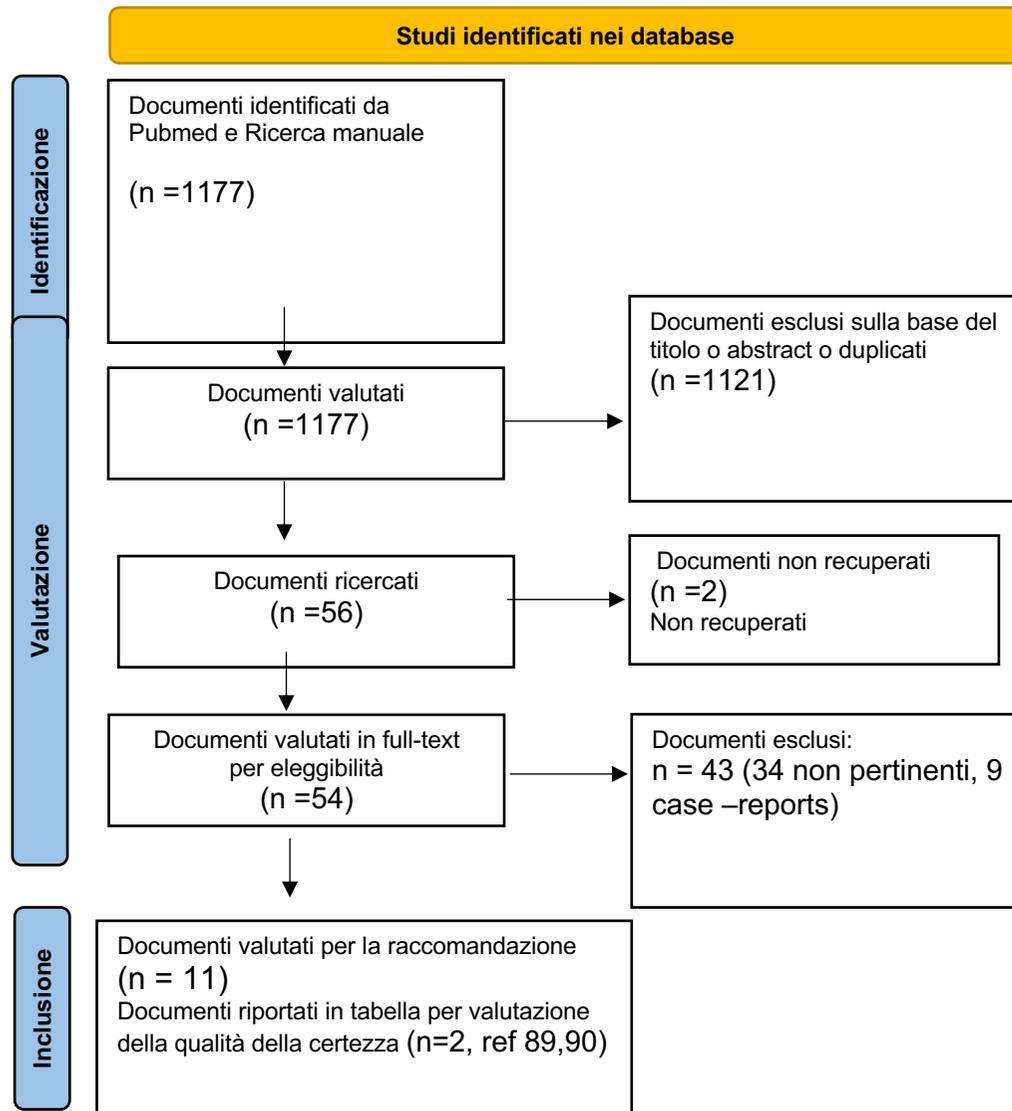
comparsa sintomi (Yedibela 2013 con follow up mediano 124 mesi)

143 (1 studio osservazionale)	molto serio	serio	molto serio	molto serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		19/143 (13.3%)	non stimabile	0 per 1.000	
-------------------------------------	-------------	-------	-------------	-------------	--	---------------------	--	-------------------	---------------	-------------	--

PICO 6: PubMed: “liver haemangioma AND female”



PICO 7 PubMed: “liver haemangioma AND surgery AND ablation AND embolization



Domanda: Microwave per via laproscopica rispetto a chirurgia resettiva per angiomi epatici >cm 5 sintomatici

Bibliografia: Chen L, Zhang L, Tian M et al. Safety and effective of laparoscopic microwave ablation for giant hepatic hemangioma: A retrospective cohort study. Annals of Medicine and Surgery 2019; 39: 29–35

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	microwave per via laproscopica	chirurgia resettiva	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

complicazioni post chirurgiche (follow up: medio 12.8 mesi; valutato con: follow up)

1	studi osservazionali	molto serio ^a	non importante	serio	molto serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	39/94 (41.5%)	12/37 (32.4%)	RR 1.27 (0.76 a 2.16)	88 più per 1.000 (da 78 meno a 376 più)	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	
---	----------------------	--------------------------	----------------	-------	-------------	---	---------------	---------------	------------------------------	--	--------------------------	--

a. a. non aggiustamento per confounder tra i due gruppi che sono molto diversi

Domanda: Transarterial (Chemo-)Embolization and Lipiodolization rispetto a nessun confronto per angiomi epatici (sintomatici o voluminosi)
 Furumaya A, van Rosmalen BV, Takkenberg RB et al. Transarterial (Chemo-)Embolization and Lipiodolization for Hepatic Haemangioma. Cardiovasc Intervent Radiol. 2019 ;42:800-811

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con nessun confronto	Con Transarterial (Chemo-)Embolization and Lipiodolization		Rischio con nessun confronto	Differenza tra rischi con Transarterial (Chemo-)Embolization and Lipiodolization

riduzione di volume dell'angioma (follow up: medio 8.6 mesi)

1047 (15 studi osservazionali)	molto serio	serio	non importante	non importante	forte associazione tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	⊕○○○ MOLTO BASSA	941/1047 (89.9%)		non stimabile	899 per 1.000	
--------------------------------	-------------	-------	----------------	----------------	---	---------------------	------------------	--	---------------	---------------	--

miglioramento dei sintomi (follow up: medio 46.8 mesi)

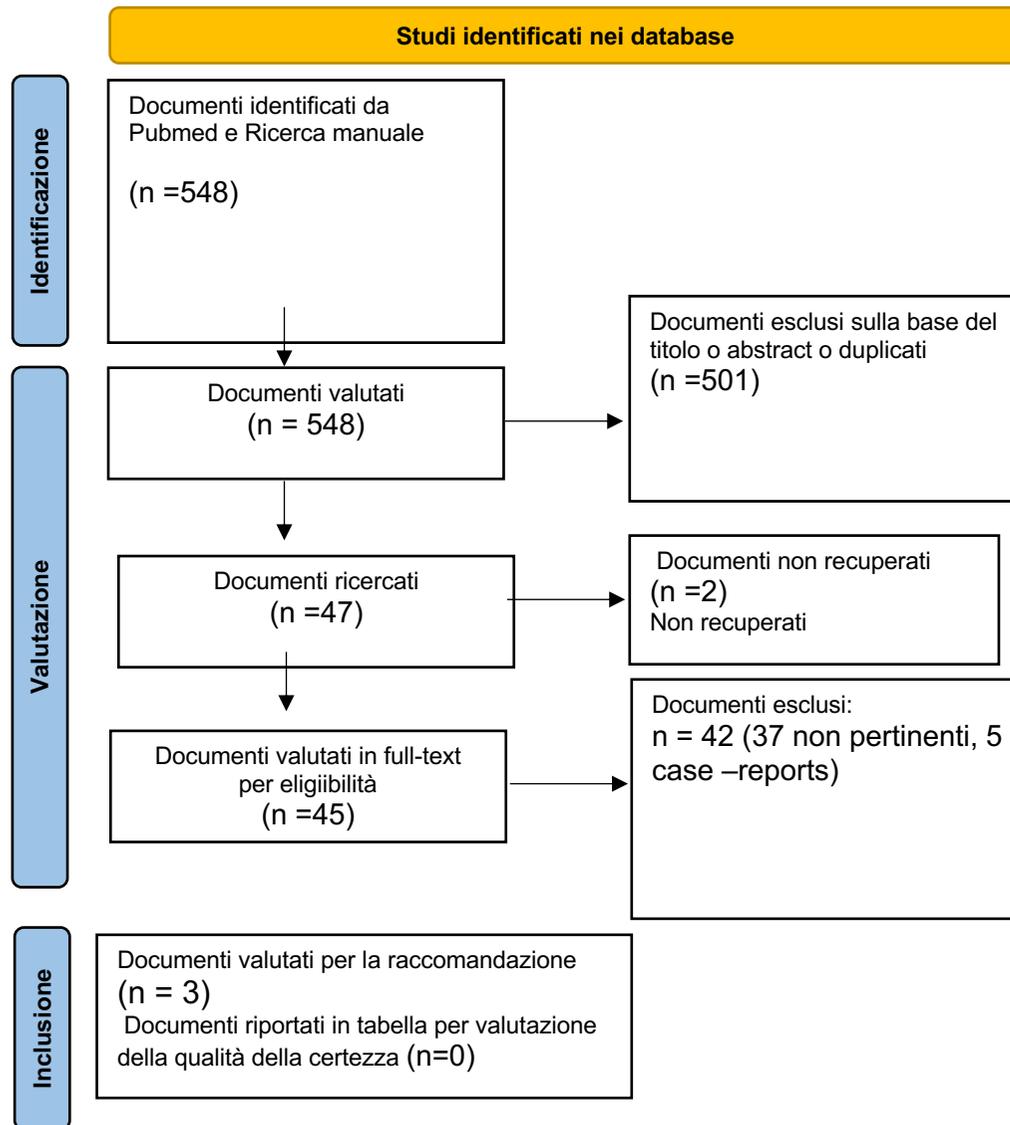
Domanda: Transarterial (Chemo-)Embolization and Lipiodolization rispetto a nessun confronto per angiomi epatici (sintomatici o voluminosi)
 Furumaya A, van Rosmalen BV, Takkenberg RB et al. Transarterial (Chemo-)Embolization and Lipiodolization for Hepatic Haemangioma. Cardiovasc Intervent Radiol. 2019 ;42:800-811

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
999 (15 studi osservazionali)	molto serio	serio	non importante	non importante	forte associazione tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA	910/999 (91.1%)		non stimabile	911 per 1.000	

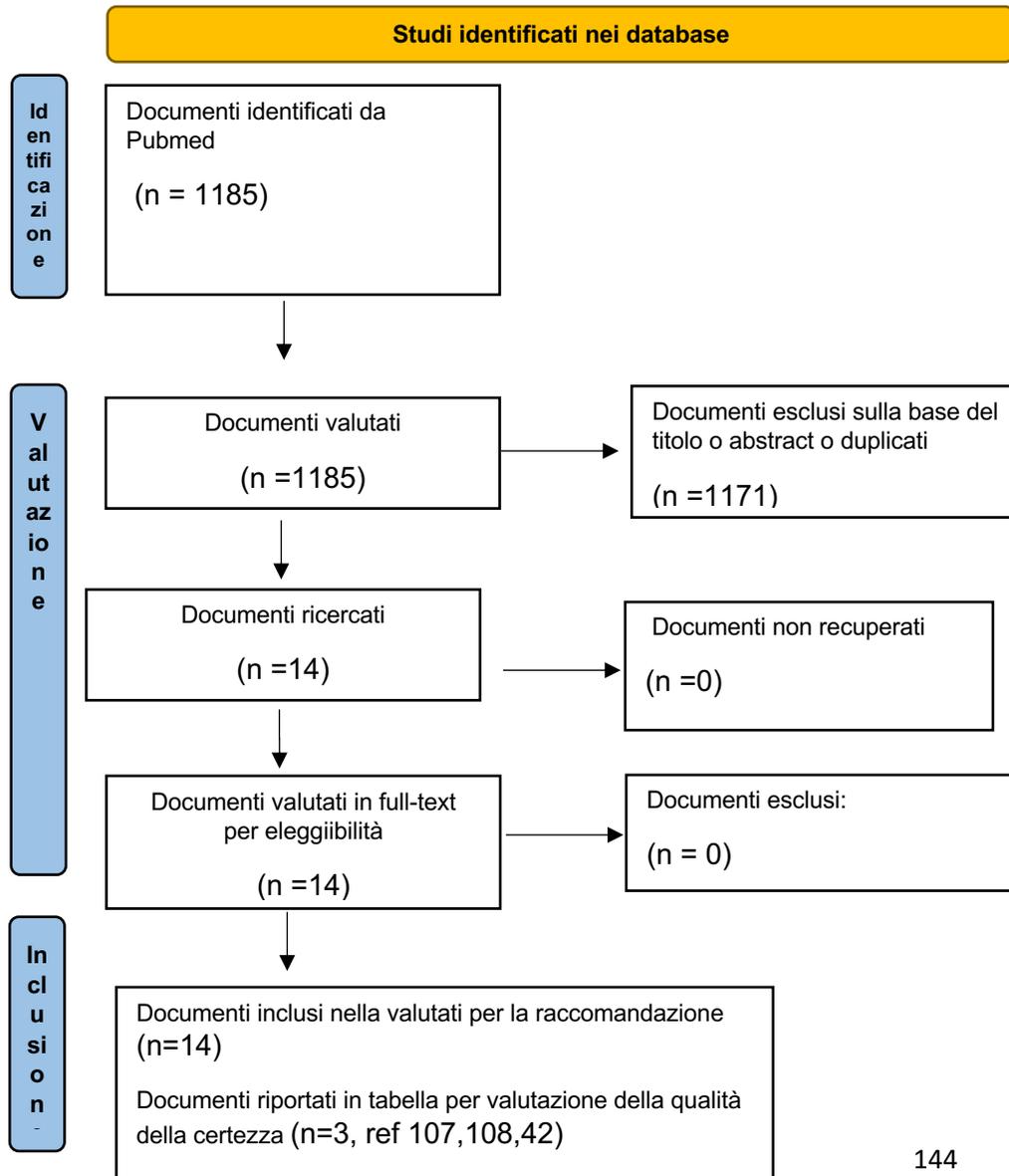
complicazioni severe (mortalità 0%)

1276 (15 studi osservazionali)	molto serio	serio	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA	37/1276 (2.9%)		non stimabile	29 per 1.000	
-----------------------------------	-------------	-------	----------------	----------------	---	---------------------	-------------------	--	---------------	--------------	--

PICO 8 PubMed: “Liver haemangioma AND transplantation”



PICO 9 PubMed MESH: "Focal Nodular Hyperplasia AND surveillance"



Domanda: osservazione rispetto a nessun confronto per pazienti con Iperplasia Nodulare Focale

Terkivatan T, de Wilt JHW, de Man RA et al. Indications and long-term outcome of treatment for benign hepatic tumors. Arch Surg 2001;136: 1033-38

Campos Amico E, de Souza IK, Grigório Trigueiro JR, et al. A. Should Focal Nodular Hyperplasia Still be Operated Upon? Analysis of a Case Series. Dig Dis. 2019;37(4):309-14.

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con nessun confronto	Con osservazione		Rischio con nessun confronto	Differenza tra rischi con osservazione

sanguinamento, o rottura (follow up: medio 45 mesi)

42 (1 studio osservazionale)	molto serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	⊕○○○ MOLTO BASSA		0/42 (0.0%)	non stimabile	0 per 1.000	
------------------------------	-------------	-------	-------	-------	--	---------------------	--	-------------	---------------	-------------	--

comparsa sintomi (dolore, faticabilità) (follow up: medio 45 mesi)

42 (1 studio osservazionale)	molto serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	⊕○○○ MOLTO BASSA		12/42 (28.6%)	non stimabile	0 per 1.000	
------------------------------	-------------	-------	-------	-------	--	---------------------	--	---------------	---------------	-------------	--

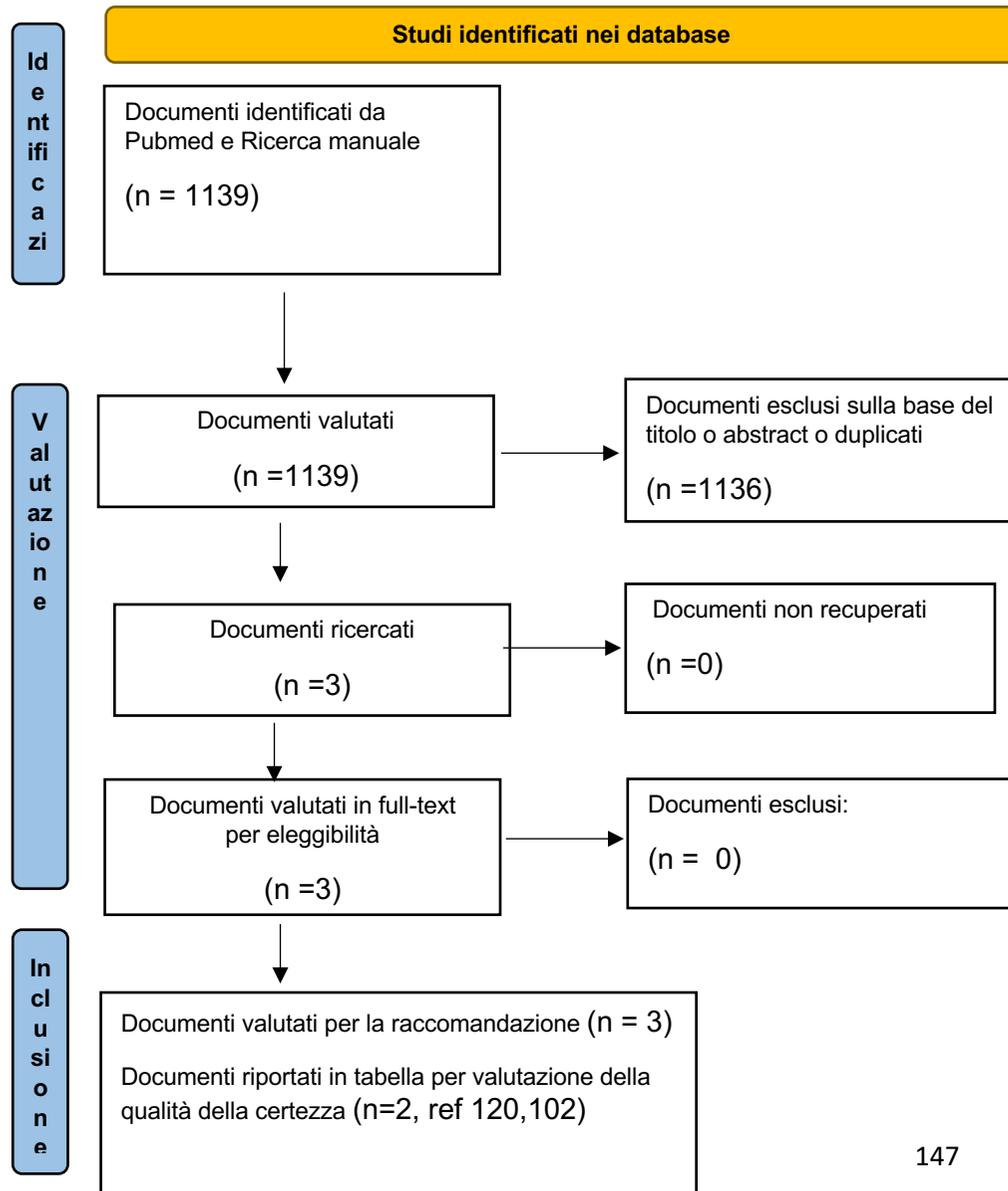
CI: Confidence interval

Domanda: dovrebbe MRI essere utilizzato per la diagnosi differenziale di adenoma epatocellulare versus Iperplasia Nodulare focale nei pazienti con lesione focale epatica all'ecografia ?

McInnes MD, Hibbert RM, Inácio JR et al. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma: Accuracy of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging--A Systematic Review. Radiology 2015;277:413-23.

Sensibilità		0.91 a 1.00				Prevalenza				50%	25%	5%		
Specificità		0.93 a 1.00												
Esito	Ne degli studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE	Importanza		
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 50%	probabilità pre-test di 25%	probabilità pre-test di 5%				
Veri positivi (pazienti con adenoma epatocellulare versus FNH)	6 studi 233 pazienti	Studio caso controllo	molto serio	non importante	serio	non importante	nessuno	455 a 500	228 a 250	46 a 50	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO		
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da adenoma epatocellulare versus FNH)								0 a 45	0 a 22	0 a 4				
Veri negativi (pazienti senza adenoma epatocellulare versus FNH)	6 studi 163 pazienti	Studio caso controllo	molto serio	non importante	serio	non importante	nessuno	465 a 500	698 a 750	884 a 950	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO		
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi adenoma epatocellulare versus FNH)								0 a 35	0 a 52	0 a 66				

PICO 10 PubMed MESH "Focal Nodular Hyperplasia (1122 papers) AND oral contraceptive (17 results)



Domanda: Sospensione contraccettivi rispetto a continuazione contraccettivi per pazienti con Iperplasia Nodulare Focale
 Mathieu D, Kobeiter H, Maison P et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. Gastroenterology. 2000;118:560-4;
 D'halluin V, Vilgrain V, Pelletier G et al. Natural history of focal nodular hyperplasia. A retrospective study of 44 cases. Gastroenterol Clin Biol 2001;25:1008-10;

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	sospensione contraccettivi	continuazione contraccettivi	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

aumento di volume, follow up: medio 22 mesi (Mathieu 200)

1	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	molto serio		0/14 (0.0%)	1/26 (3.8%)	RR 0.60 (0.03 a 13.80)	15 meno per 1.000 (da 37 meno a 492 più)	-	IMPORTANTE
---	----------------------	-------------	-------	-------	-------------	--	-------------	-------------	----------------------------------	--	---	------------

aumento volume, follow up: medio 45 mesi (D'haulin 2001)

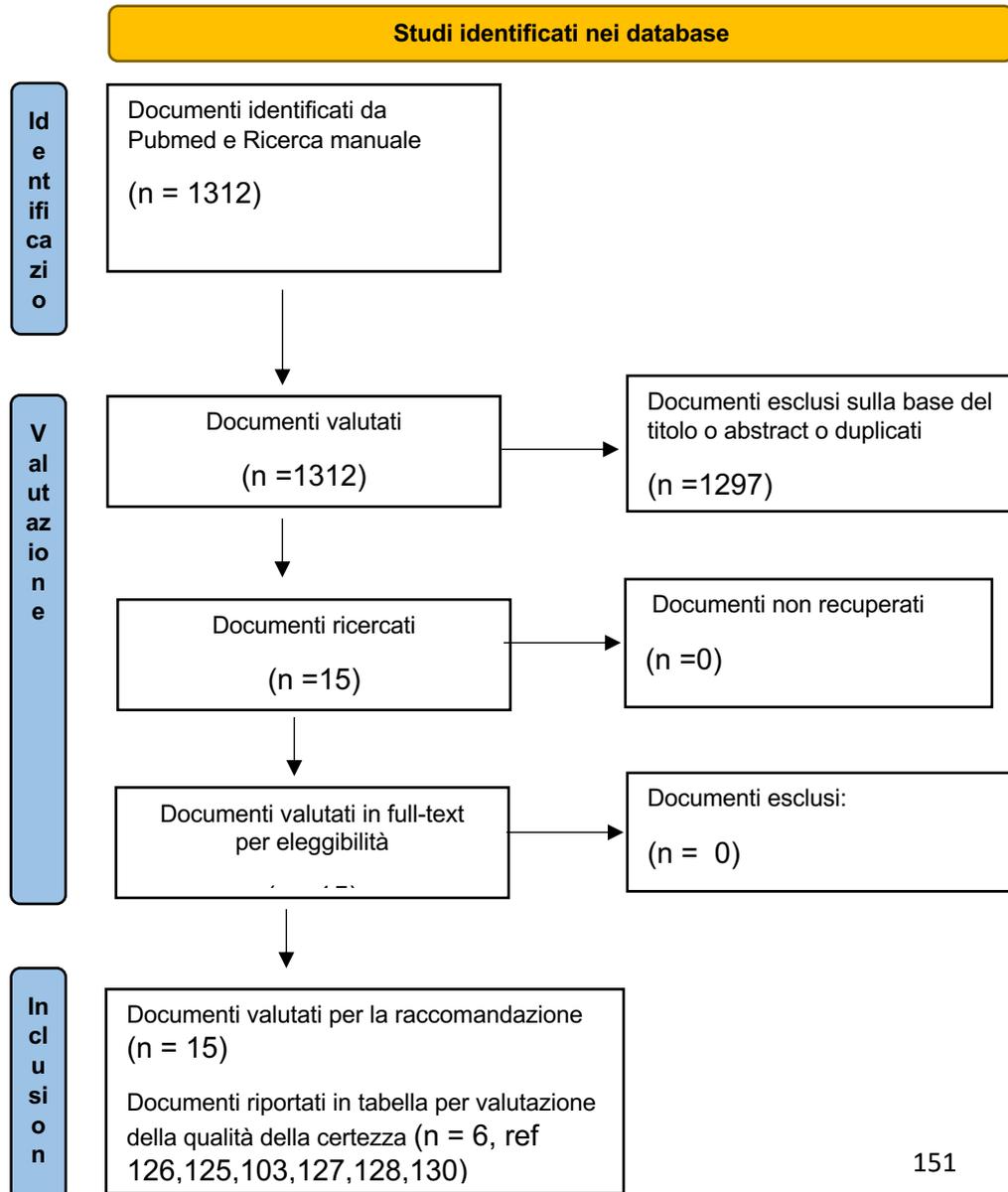
Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	sospensione e contraccettivi	continuazione contraccettivi	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	molto serio		1/2 (50.0%)	3/21 (14.3%)	RR 0.28 (0.05 a 1.55)	103 meno per 1.000 (da 136 meno a 79 più)	-	IMPORTANTE

Certainty assessment							Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Con NESSUN TRATTAMENTO ORMONALE		Con ESTROPROGESTINICI		
0.83 casi 0.59 controlli	molto serio	serio	serio	molto serio	tutti i plausibili confondenti	⊕○○○	0.83 casi 0.59 controlli		OR 2.80 (0.84 a	

Certainty assessment

(1 studio osservazionale)					residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto gradiente dose risposta	MOLTO BASSA		9.39)
---------------------------	--	--	--	--	--	-------------	--	-------

PICO 11: PubMed MESH: Focal Nodular Hyperplasia AND treatment"



Domanda: Embolizzazione rispetto a nessun confronto per pazienti con INF sintomatica

Birn J, Williams TR, Croteau D, et al. Transarterial embolization of symptomatic focal nodular hyperplasia; J Vasc Interv Radiol 2013 ;24:1647-55;

Zhang G, Wang M, Duan F et al. Transarterial embolization with bleomycin for symptomatic hepatic focal nodular hyperplasia Diagn Interv Radiol 2017;23:66-70

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	embolizzazione	nessun confronto	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Risoluzione completa dei sintomi (follow up: intervallo 3 mesi a 89 mesi)

2	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	molto serio	bias di pubblicazione fortemente sospetto forte associazione tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	30/35 (85.7%)		non stimabile		⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	-------------	-------	-------	-------------	---	---------------	--	---------------	--	--------------------------	------------

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	embolizzazione	nessun confronto	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Complicazioni (follow up: intervallo 3 mesi a 89 mesi)

2	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	molto serio	bias di pubblicazione fortemente sospetto forte associazione e tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	0/35 (0.0%)		non stimabile		⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	-------------	-------	-------	-------------	---	-------------	--	---------------	--	--------------------------	------------

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	embolizzazione	nessun confronto	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Mortalità post procedura (follow up: intervallo 3 mesi a 89 mesi)

2	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	molto serio	bias di pubblicazione fortemente sospetto forte associazione e tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	0/35 (0.0%)		non stimabile		⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	-------------	-------	-------	-------------	---	-------------	--	---------------	--	--------------------------	---------

Domanda: Intervento chirurgico resettivo rispetto a nessun confronto per pazienti con Iperplasia Nodulare Focale sintomatica
 Pain JA, Gimson AE, Williams R et al. Nodular hyperplasia of the liver: results of treatment and options in management. Gut 1991;32: 524-7;
 Descottes B, Glineur D, Lachachi F, et al. Laparoscopic liver resection of benign liver tumours. Surg Endosc 2003;17: 23-30; Hsee LC, McCall JL, Koea JB. Focal nodular hyperplasia: what are the indications for resection? HPB (Oxford) 2005;7:298-302.

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	INTERVENTO CHIRURGICO RESETTIVO [intervento]	NESSUN CONFRONTO [confronto]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

scomparsa completa dei sintomi

3	studi osservazionali	molto serio	molto serio	molto serio	serio	bias di pubblicazione fortemente sospetto forte associazione e tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	63/63 (100.0%)		non stimabile		⊕○○ ○ MOLTO BASSA	
---	----------------------	-------------	-------------	-------------	-------	---	----------------	--	---------------	--	-------------------------	--

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	INTERVENTO CHIRURGICO RESETTIVO [intervento]	NESSUN CONFRONTO [confronto]	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

complicazioni

	studi osservazionali	molto serio	molto serio	molto serio		bias di pubblicazione fortemente sospetto tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	4/17 (23.5%)		non stimabile		⊕○○○ ○ MOLTO BASSA -	
--	----------------------	-------------	-------------	-------------	--	--	--------------	--	---------------	--	----------------------------	--

mortalità post chirurgica

							0/63 (0.0%)		non stimabile		-	
--	--	--	--	--	--	--	-------------	--	---------------	--	---	--

Domanda: Resezione epatica rispetto a osservazione per pazienti con Iperplasia Nodulare Focale

Perrakis A, Demir R, Müller V et al. Management of the focal nodular hyperplasia of the liver. Evaluation of the surgical treatment comparing with observation only. Am J Surg 2012; 204: 689-96.

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	resezione epatica	osservazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

mortalità (follow up: mediana 109 mesi)

1	studi osservazionali	molto serio	non importante	serio	molto serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	21/78 (26.9%)	19/69 (27.5%)	RR 1.05 (0.62 a 1.79)	14 più per 1.000 (da 105 meno a 218 più)	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	-------------	----------------	-------	-------------	---	---------------	---------------	-----------------------	--	--------------------------	---------

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	resezione epatica	osservazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Complicazioni post chirurgiche (follow up: mediana 109 mesi)

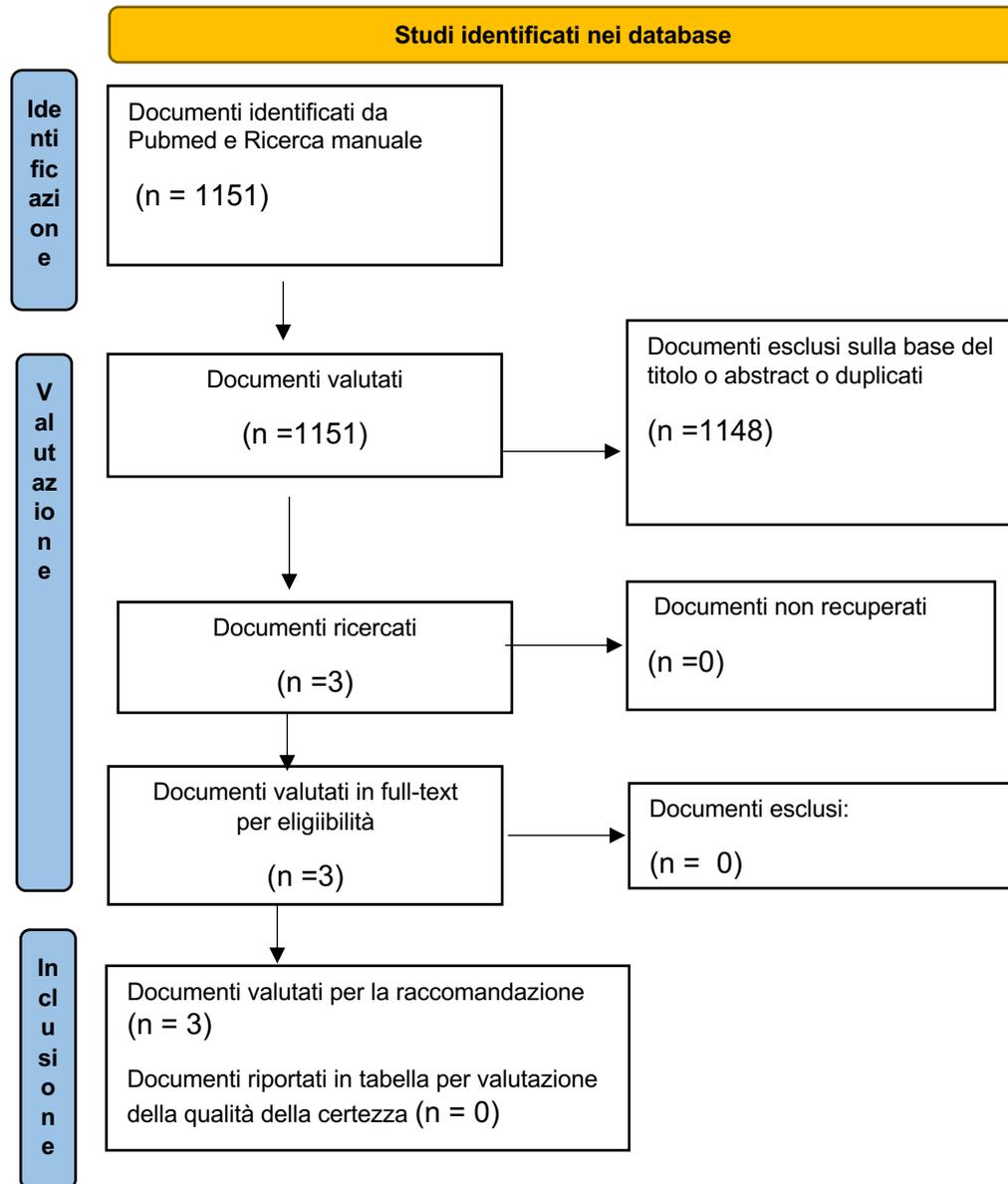
1	studi osservazionali	molto serio	non importante	serio	molto serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	12/78 (15.4%)		non stimabile		⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	-------------	----------------	-------	-------------	---	---------------	--	---------------	--	--------------------------	------------

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	resezione epatica	osservazione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

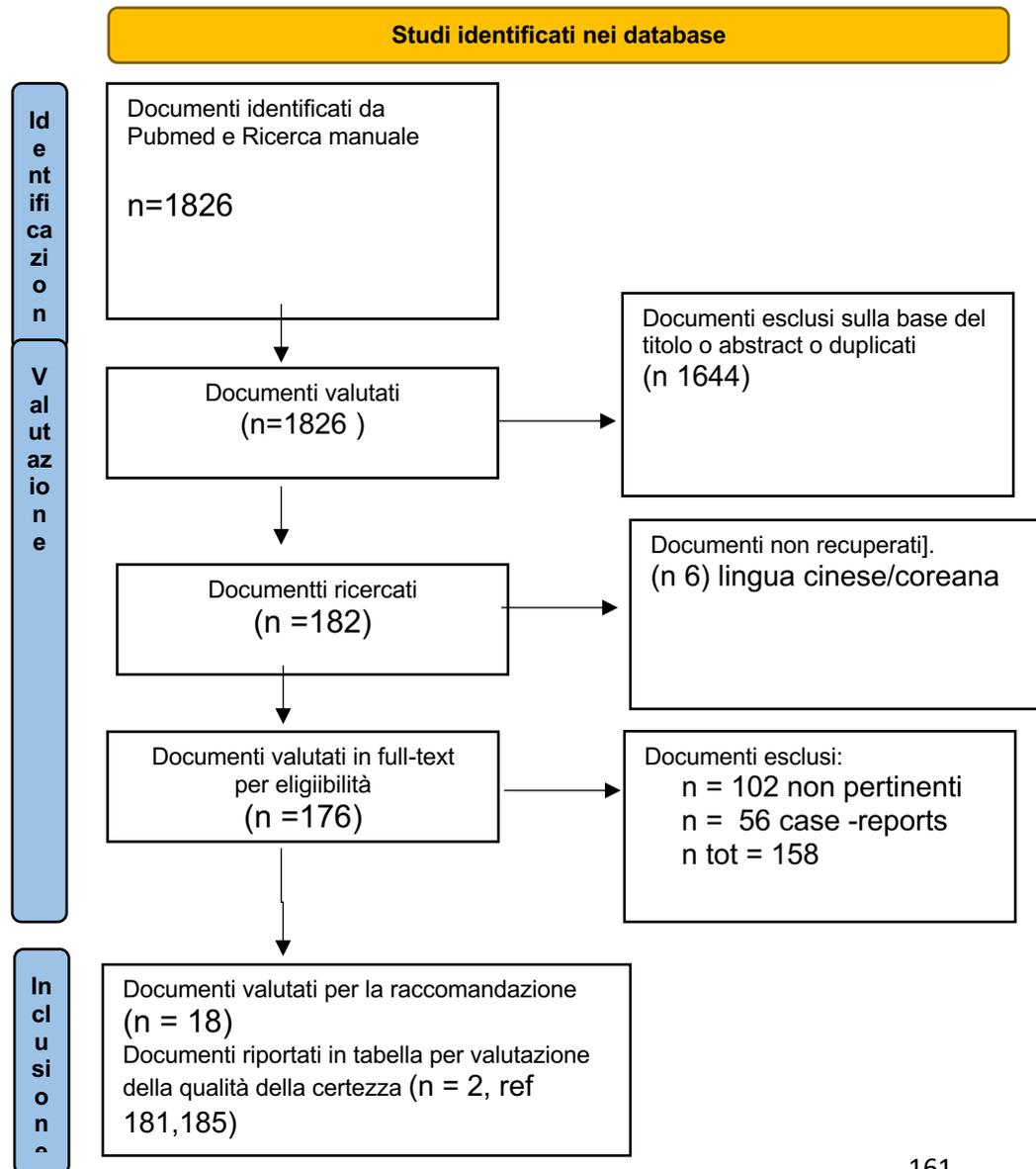
Qualità di vita EQ-5D con scala da 0 (peggio) a 100 (meglio) (follow up: mediana 109 mesi)

1	studi osservazionali	molto serio	non importante	serio	molto serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	93/100 (93.0%)	91/100 (91.0%)	non stimabile		⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	-------------	----------------	-------	-------------	---	----------------	----------------	---------------	--	--------------------------	------------

PICO 12 PubMed MESH "Focal Nodular Hyperplasia"[Mesh] AND "pregnancy"



PICO 13 PubMed: “Liver AND hepatocellular adenomas AND biopsy AND diagnosis”



Domanda: Dovrebbe Risonanza Magnetica Nucleare essere utilizzato per diagnosticare sottotipo "non classificato" di adenoma epatico in nei pazienti con adenoma epatico?

Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. Hepatology. 2011;53:1182-1191

Sensibilità	1.00 (95% CI: 0.16 a 1.00)
Specificità	0.84 (95% CI: 0.70 a 0.93)

Prevalenza	10%		
------------	-----	--	--

Esito	Ne degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 100 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 10%	
Veri positivi (pazienti con SOTTOTIPO "NON CLASSIFICATO" DI ADENOMA EPATICO)	1 studi 2 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	molto serio	serio	molto serio	molto serio	nessuno	10 (2 a 10)	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da SOTTOTIPO "NON CLASSIFICATO" DI ADENOMA EPATICO)								0 (0 a 8)	
Veri negativi (pazienti senza SOTTOTIPO "NON CLASSIFICATO" DI ADENOMA EPATICO)	1 studi 45 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	molto serio	serio	molto serio	molto serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	76 (63 a 84)	⊕○○○ MOLTO BASSA

Domanda: Dovrebbe la biopsia epatica con immunoistochimica essere utilizzato per diagnosticare adenoma epatico sottotipo Steatotic LFABP-Negative HCAs in paziente con lesione focale epatica ?

Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. Hepatology. 2011;53:1182-1191

Sensibilità	0.82 (95% CI: 0.48 a 0.98)
Specificità	1.00 (95% CI: 0.87 a 1.00)

Prevalenza	10%	25%	40%
------------	-----	-----	-----

Esito	No degli studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE	Importanza
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 10%	probabilità pre-test di 25%	probabilità pre-test di 40%		
Veri positivi (pazienti con adenoma epatico sottotipo Steatotic LFABP-Negative HCAs)	1 studi 47 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	serio	serio	molto serio	nessuno	82 (48 a 98)	205 (120 a 245)	328 (192 a 392)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da adenoma epatico sottotipo Steatotic LFABP-Negative HCAs)								18 (2 a 52)	45 (5 a 130)	72 (8 a 208)		
Veri negativi (pazienti senza adenoma epatico sottotipo Steatotic LFABP-Negative HCAs)	1 studi 47 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	serio	serio	molto serio	nessuno	900 (783 a 900)	750 (653 a 750)	600 (522 a 600)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
Falsi positivi (pazienti classificati)								0 (0 a 117)	0 (0 a 97)	0 (0 a 78)		

Esito	No degli studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE	Importanza
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 10%	probabilità pre-test di 25%	probabilità pre-test di 40%		
erroneamente come aventi adenoma epatico sottotipo Steatotic LFABP-Negative HCAs)												

Domanda: Dovrebbe Risonanza magnetica essere utilizzato per la diagnosi del sottotipo Telangiectatic/Inflammatory in pazienti con adenoma epatico ?

Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. Hepatology. 2011;53:1182-1191

Sensibilità	0.75 (95% CI: 0.65 a 0.85)
Specificità	1.00 (95% CI: 0.75 a 1.00)

Prevalenza	40%		
------------	-----	--	--

Esito	No degli studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 100 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 40%	

Esito	No degli studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 100 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 40%		
Veri positivi (pazienti con [condizione di interesse]sottotipo Telangiectatic/Inflammatory)	1 studi 34 pazienti	Studio caso controllo	molto serio	serio	serio	molto serio	nessuno	30 (26 a 34)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [condizione di interesse]sottotipo Telangiectatic/Inflammatory)								10 (6 a 14)		
Veri negativi (pazienti senza [condizione di interesse]sottotipo Telangiectatic/Inflammatory)	1 studi 13 pazienti	Studio caso controllo	molto serio	serio	serio	molto serio	nessuno	60 (45 a 60)		⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi [condizione di interesse]sottotipo Telangiectatic/Inflammatory)								0 (0 a 15)		

Domanda: Dovrebbe MRI con contrasto epato-specifico essere utilizzato per diagnosticare adenoma epatico con attivazione Beta catenina in pazienti con sospetto adenoma epatico ?

Reizine E, Ronot M, Ghosn M, et al. Hepatospecific MR contrast agent uptake on hepatobiliary phase can be used as a biomarker of marked β -catenin activation in hepatocellular adenoma. Eur Radiol. 2021;31:3417-3426

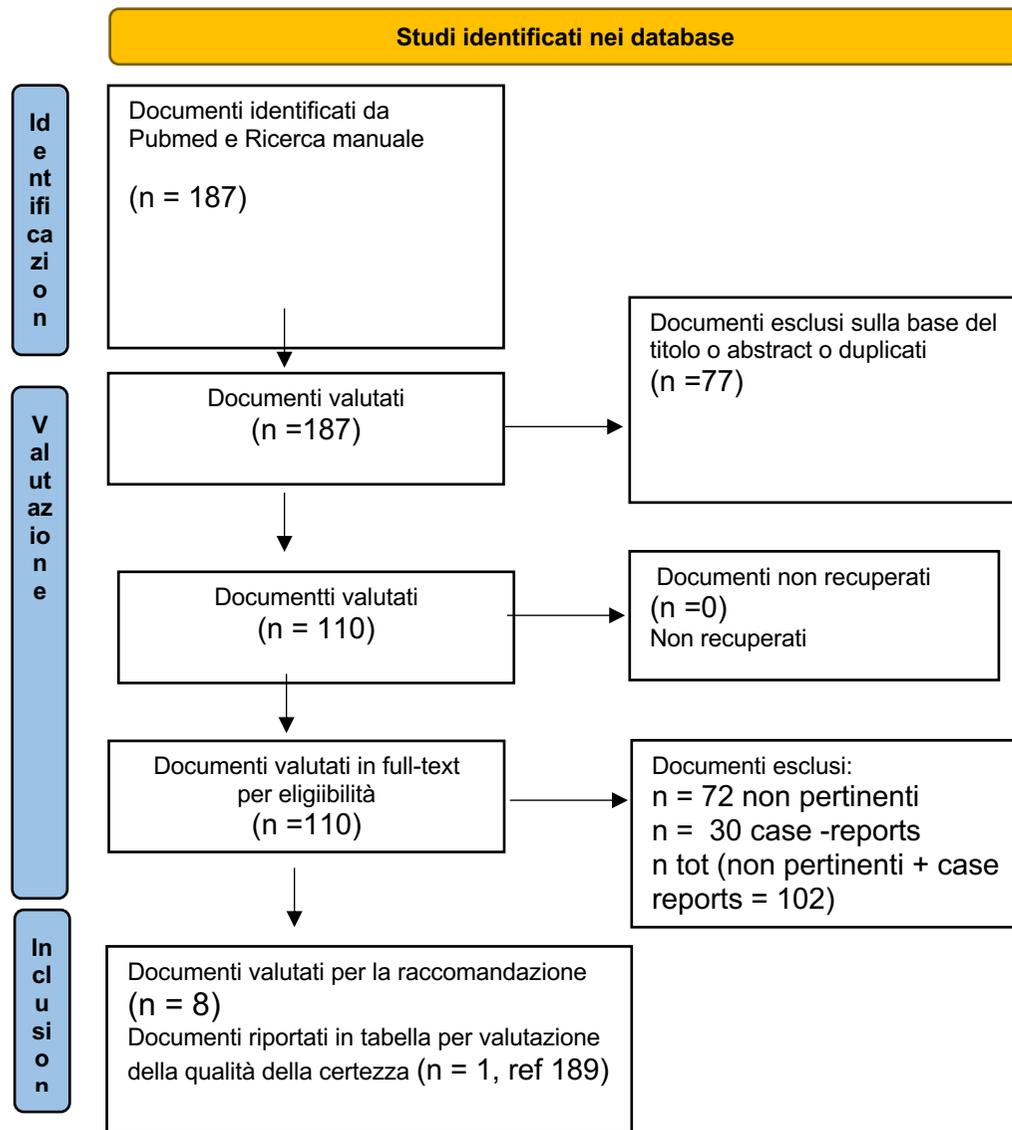
Sensibilità	0.75 (95% CI: 0.43 a 0.95)
Specificità	0.97 (95% CI: 0.92 a 0.99)

Prevalenza	5%	10%	20%
------------	----	-----	-----

Esito	Ne degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 5%	probabilità pre-test di 10%	probabilità pre-test di 20%	
Veri positivi (pazienti con adenoma epatico con attivazione Beta catenina)	1 studi 12 pazienti	Studio caso controllo	serio	serio	serio	molto serio	nessuno	38 (22 a 48)	75 (43 a 95)	150 (86 a 190)	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non affetti da adenoma epatico con attivazione Beta catenina)								12 (2 a 28)	25 (5 a 57)	50 (10 a 114)	
Veri negativi (pazienti senza adenoma epatico con attivazione Beta catenina)	1 studi 70 pazienti	Studio caso controllo	serio	serio	serio	molto serio	nessuno	922 (874 a 941)	873 (828 a 891)	776 (736 a 792)	⊕○○○ MOLTO BASSA
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi adenoma epatico con								28 (9 a 76)	27 (9 a 72)	24 (8 a 64)	

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 5%	probabilità pre-test di 10%	probabilità pre-test di 20%	
attivazione Beta catenina])											

PICO 14 Pubmed “liver cell adenoma AND follow up “



Domanda: Follow up rispetto a non follow up per adenomi epatici

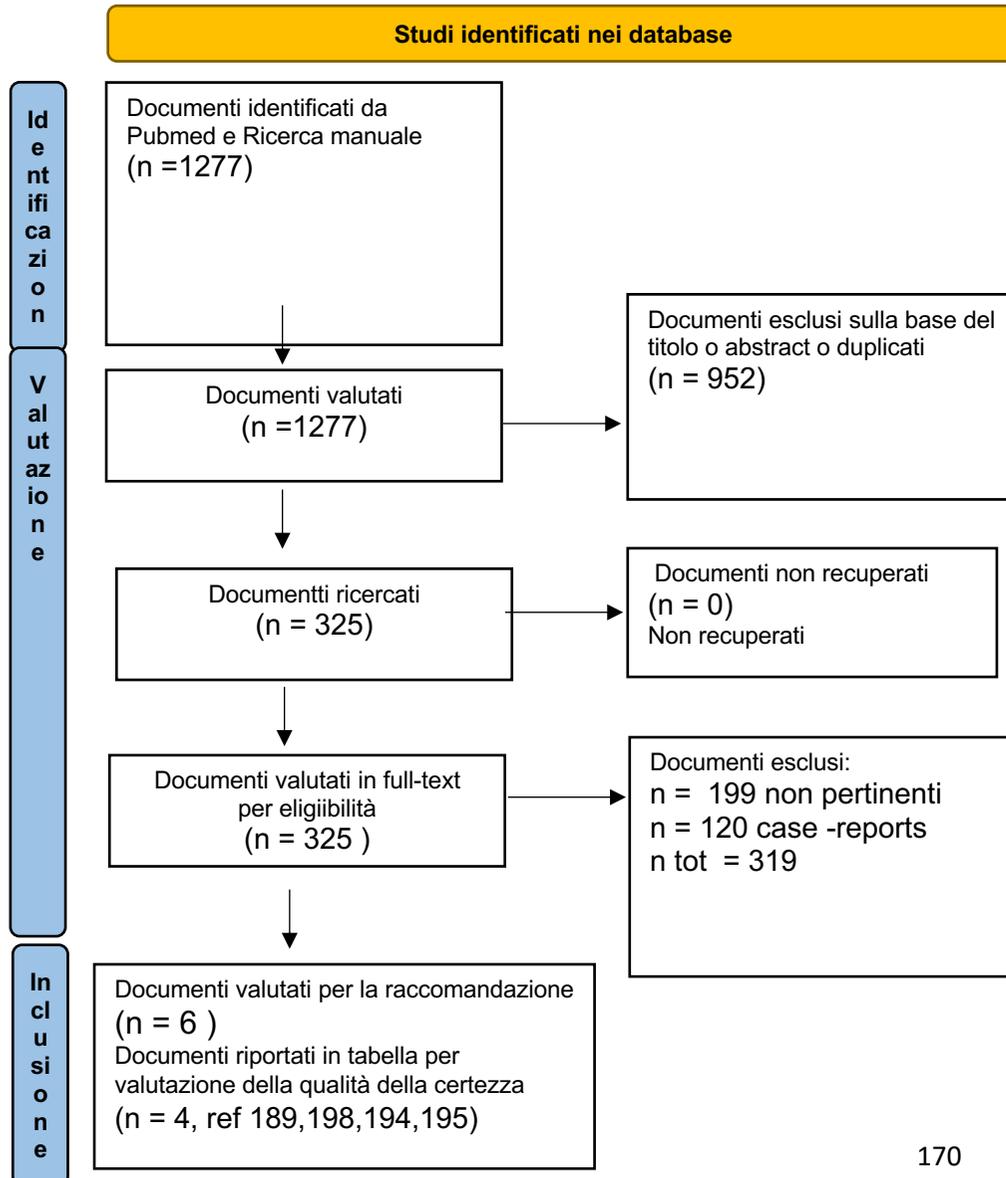
Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC et al. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. HPB (Oxford). 2010;12:509-22

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	follow up	a non follow up	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

trasformazione maligna

174	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	68/1635 (4.2%)	-	-	-	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----	----------------------	-------------	-------	-------	----------------	--	----------------	---	---	---	--------------------------	---------

PICO 15 Pubmed: "Liver adenoma treatment AND female sex"



Frequenza degenerazione neoplastica

Domanda: Follow up rispetto a non follow up per adenomi epatici per

Bibliografia: Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC et al. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. HPB (Oxford). 2010;12:509-22

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	follow up	a non follow up	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

trasformazione maligna

174	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	68/1635 (4.2%)	-	-	-	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----	----------------------	-------------	-------	-------	----------------	--	----------------	---	---	---	---------------------	---------

Frequenza degenerazione neoplastica

Domanda: Follow up rispetto a non follow up per adenomi epatici

Bibliografia: Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. Gut. 2011 Jan;60(1):85-9. doi: 10.1136/gut.2010.222109. PMID: 21148580

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con nessun confronto	Con follow up		Rischio con nessun confronto	Differenza tra rischi con follow up

diagnosi di carcinoma epatocellulare nelle pazienti di sesso femminile

184 (1 studio osservazionale)	molto serio	serio	serio	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	⊕○○○ MOLTO BASSA	7/184 (3.8%)		-	-	-
-------------------------------	-------------	-------	-------	----------------	--	---------------------	--------------	--	---	---	---

diagnosi carcinoma epatocellulare nei pazienti di sesso maschile

34 (1 studio osservazionale)	molto serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	⊕○○○ MOLTO BASSA	16/34 (47.1%)		-	-	-
------------------------------	-------------	-------	-------	-------	--	---------------------	---------------	--	---	---	---

Domanda: Transarterial embolization rispetto a nessun confronto per pazienti con adenoma

Bibliografia: van Rosmalen BV, Coelen RJS, Bieze M, et al. Systematic review of transarterial embolization for hepatocellular adenomas. Br J Surg 2017; 104: 823–835

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Transarteriale embolizzazione	nessun confronto	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

evitato l'intervento chirurgico

40	studi osservazionali	molto serio	serio	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	68/151 (45.0%)	-	-	-	⊕○○○ ○ Molto bassa	CRITICO
----	----------------------	-------------	-------	----------------	----------------	---	----------------	---	---	---	--------------------------	---------

complicazioni maggiori post intervento

40	studi osservazionali	molto serio	serio	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	8/151 (5.3%)	-	-	-	⊕○○○ ○ Molto bassa	CRITICO
----	----------------------	-------------	-------	----------------	----------------	--	--------------	---	---	---	--------------------------	---------

scomparsa della neoplasia

20	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	8/77 (10.4%)	-	-	-	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
----	----------------------	-------------	-------	-------	-------	--	--------------	---	---	---	---------------------	---------

riduzione di volume

20	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	58/77 (75.3%)	-	-	-	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
----	----------------------	-------------	-------	-------	-------	--	---------------	---	---	---	---------------------	------------

Domanda: Transarterial embolization rispetto a nessun confronto per pazienti con adenoma epatico

Bibliografia van Rosmalen BV, Klompenhouwer AJ, de Graeff JJ, et al. Safety and efficacy of transarterial embolization of hepatocellular adenomas. Br J Surg 2019; 106:1362–71

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	transarterial embolization	nessun confronto	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

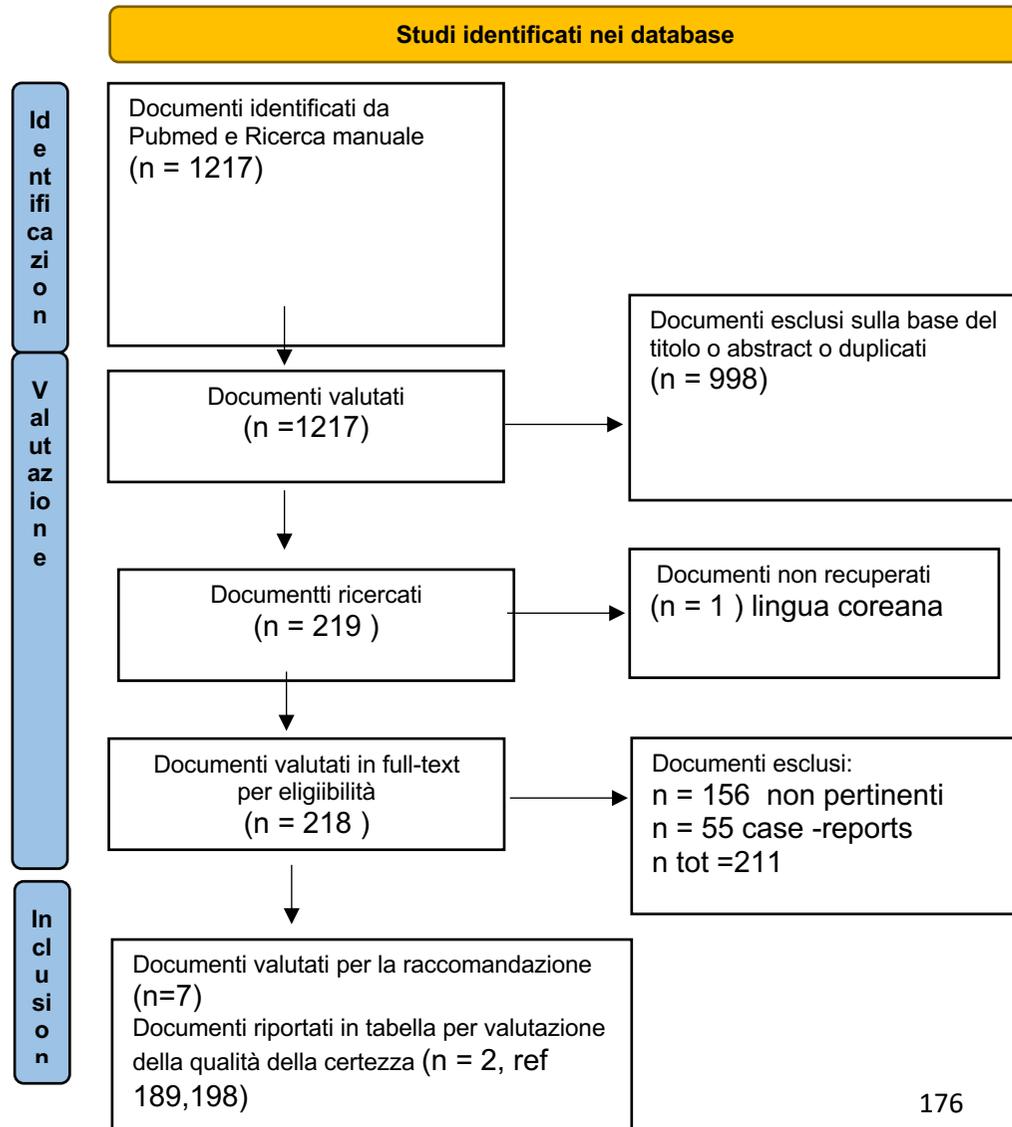
mortalità post intervento

1	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	1/59 (1.7%)	-	-	-	⊕○○○ Molto bassa	critico
---	----------------------	-------------	-------	-------	-------	---	-------------	---	---	---	---------------------	---------

complicazioni post intervento

1	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	7/59 (11.9%)	-	-	-	⊕○○○ Molto bassa	critico
---	----------------------	-------------	-------	-------	-------	---	--------------	---	---	---	---------------------	---------

PICO 16 PubMed: "Liver adenoma treatment AND male sex"



Frequenza degenerazione neoplastica

Domanda: Follow up rispetto a non follow up per adenomi epatici

Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC et al. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. HPB (Oxford). 2010;12:509-22

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	follow up	a non follow up	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

trasformazione maligna

174	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	non importante	tutti i plausibili residui confondenti potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	68/1635 (4.2%)	-	-	-	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
-----	----------------------	-------------	-------	-------	----------------	--	----------------	---	---	---	--------------------------	---------

Frequenza di degenerazione neoplastica

Domanda: Follow up rispetto a non follow up per adenomi epatici

Bibliografia: Farges O, Ferreira N, Dokmak S et al. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. Gut. 2011;60:85-9.

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con nessun confronto	Con follow up		Rischio con nessun confronto	Differenza tra rischi con follow up

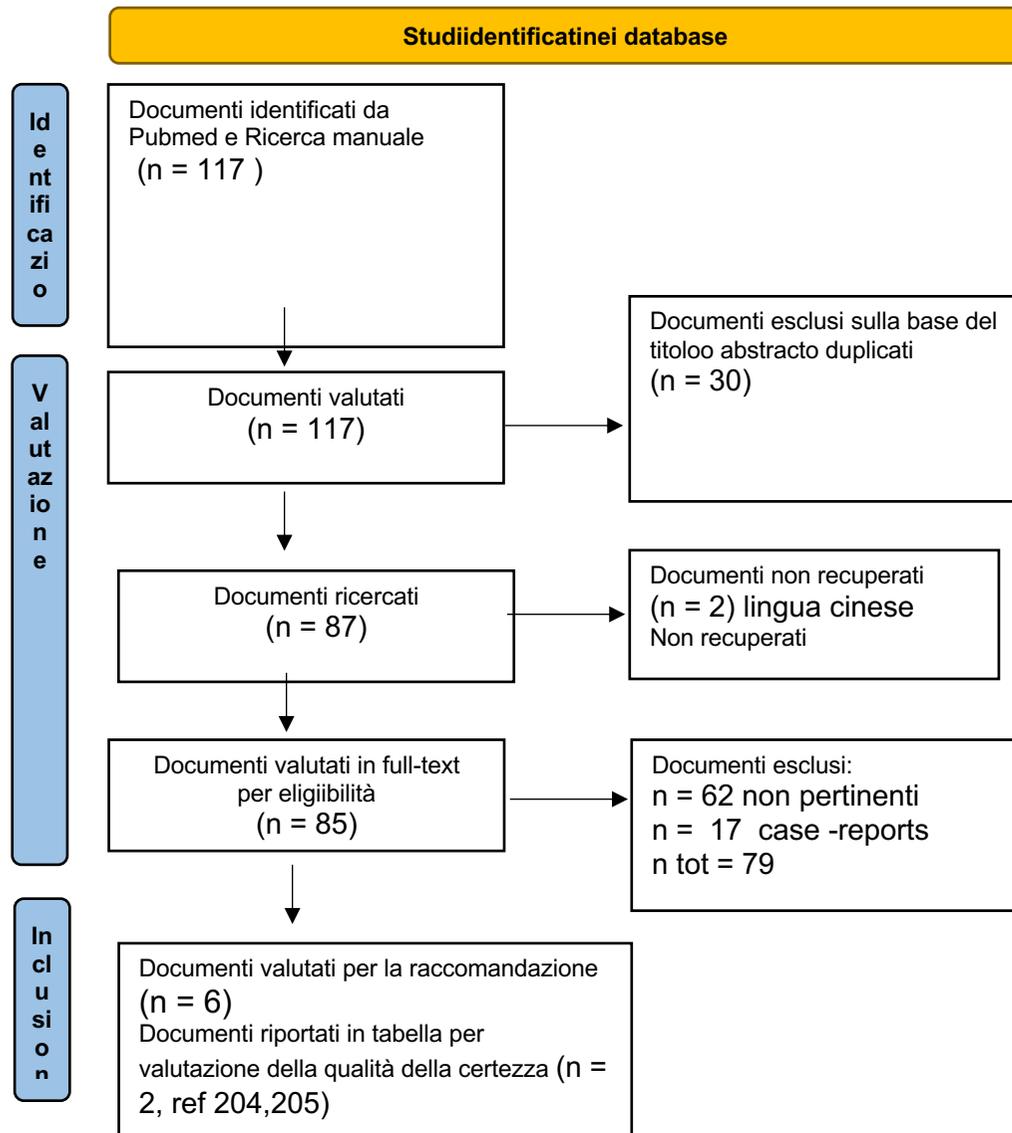
diagnosi di carcinoma epatocellulare nelle pazienti di sesso femminile

184 (1 studio osservazionale)	molto serio	serio	serio	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	⊕○○○ MOLTO BASSA	7/184 (3.8%)		-	-	-
-------------------------------	-------------	-------	-------	----------------	--	---------------------	--------------	--	---	---	---

diagnosi carcinoma epatocellulare nei pazienti di sesso maschile

34 (1 studio osservazionale)	molto serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	⊕○○○ MOLTO BASSA	16/34 (47.1%)		-	-	-
------------------------------	-------------	-------	-------	-------	--	---------------------	---------------	--	---	---	---

PICO 17 PubMed “liver adenoma and laparoscopic resection” AND “liver adenoma and laparotomic resection”



Domanda: Resezione epatica laparoscopica rispetto a resezione epatica a cielo aperto in pazienti con adenoma epatico

Bibliografia: Landi F, De' Angelis N, Scatton O, Vidal X, Ayav A, Muscari F, et al. Short-term outcomes of laparoscopic vs. open liver resection for hepatocellular adenoma: a multicenter propensity score adjustment analysis by the AFC-HCA-2013 study group. Surg Endosc. 2017;31(10):4136–44

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	resezione epatica laparoscopica	resezione epatica a cielo aperto	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

morbilità post chirurgica

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	49/208 (23.6%)	50/216 (23.1%)	non stimabile		⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	----------------	----------------	---------------	--	---------------	---------

perdite ematiche con necessità di clampaggio

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	44/208 (21.2%)	87/216 (40.3%)	non stimabile		⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	----------------	----------------	---------------	--	---------------	------------

durata degenza

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	resezione epatica laparoscopica	resezione epatica a cielo aperto	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	5	7	-	maggiore di 2 giorni	⊕⊕○○ Bassa	NON IMPORTANTE

Domanda: Resezione laparoscopica rispetto a resezione laparotomica per [pazienti con adenoma epatico

Setting: centri chirurgici Olanda

Bibliografia: Elfrink AKE, Haring MPD, de Meijer VE, et al. Dutch Hepato Biliary Audit Group. Surgical outcomes of laparoscopic and open resection of benign liver tumours in the Netherlands: a nationwide analysis. HPB (Oxford). 2020 Dec 29:S1365-182X(20)32399-6.

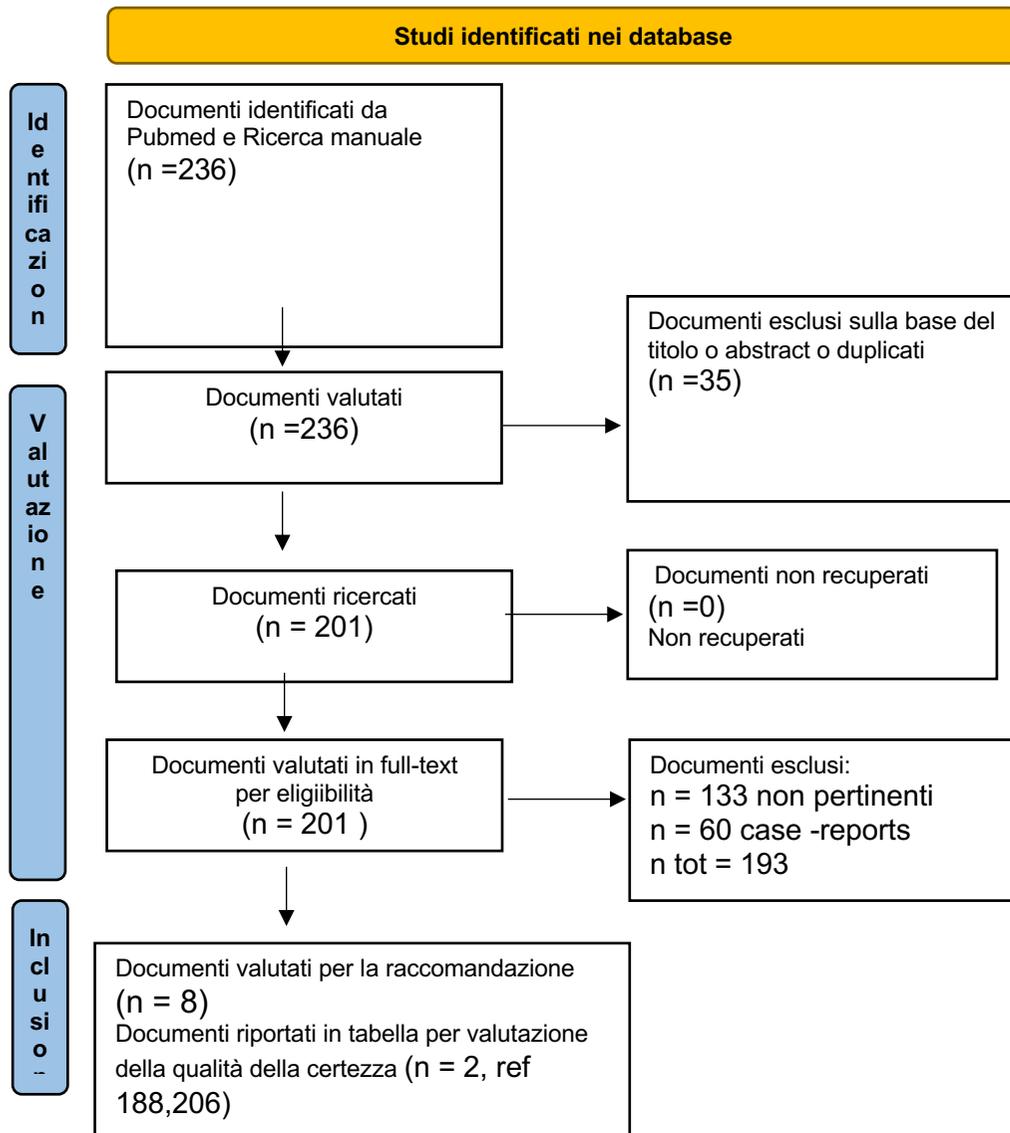
Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	resezione laparoscopica	resezione laparotomica	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	14/125 (11.2%)	28/125 (22.4%)	RR (1.1 a 3.6)	2.0	112 meno per 1.000 (da 582 meno a 22 meno)	⊕⊕○○ Bassa	
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	----------------	----------------	----------------	-----	--	---------------	--

durata degenza o (valutato con: day ; Scala da: 0 a 10)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	6	4	-		mean 2 day maggiore (0 a 0)	⊕⊕○○ Bassa	
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	---	---	---	--	-----------------------------	---------------	--

PICO 18 PubMed “Liver adenoma and oral contraceptives”



Frequenza di riduzione volume adenoma dopo sospensione di contraccettivi orali

Domanda: Sospensione contraccettivi orali rispetto a follow up per donne con adenoma epatico

Bibliografia: Klompenhouwer A.J., Sprengers D. , Willemsen F. E. J. A. et al Evidence of good prognosis of hepatocellular adenoma in post menopausal women . J Hepatol 2016; 65: 1163-1170

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	sospensione contraccettivi orali	follow up	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

proporzione di pazienti con riduzione del diametro a meno cm 5 a 104 settimane (80-128) (follow up: mediana 104 settimane)

1	studi osservazionali	serio	serio	serio	non importante	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	69/118 (58.5%)		non stimabile		⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	importante
---	----------------------	-------	-------	-------	----------------	---	----------------	--	---------------	--	--------------------------	------------

Domanda: Sospensione contraccettivi rispetto a nessun confronto per pazienti con adenoma epatico

Bibliografia: Haring M. P. D. , Gouw A. S. H., de Haas R. J. et al The effect of oral contraceptive pill cessation on hepatocellular adenoma diameter : a retrospective cohort study. Liver international 2019; 39: 905-913;

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con nessun confronto	Con sospensione contraccettivi [intervento]		Rischio con nessun confronto	Differenza tra rischi con sospensione contraccettivi [intervento]

Regressione /riduzione volume (follow up: medio 1.6 anni)

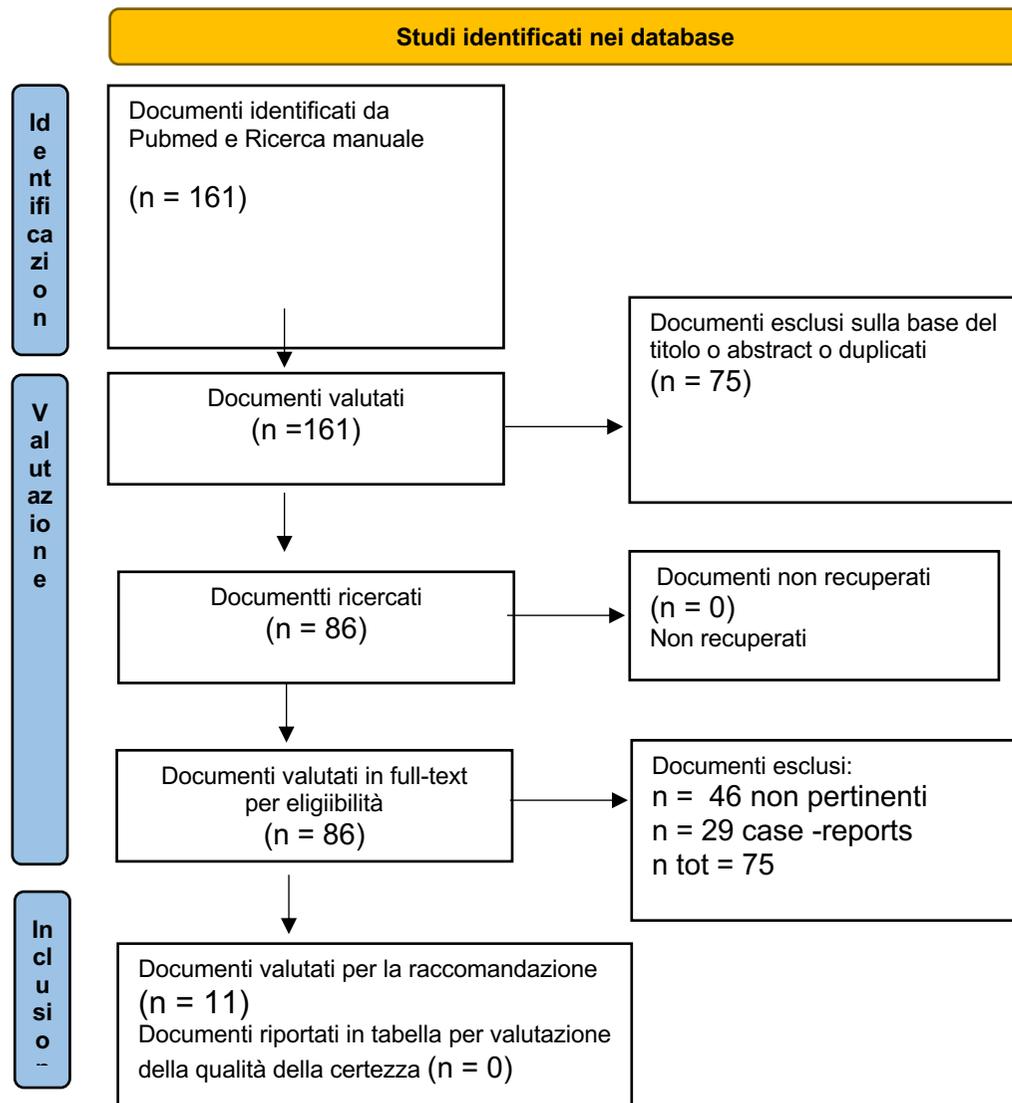
78 (1 studio osservazionale)	serio	serio	non importante	serio	forte associazione tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	⊕○○○ MOLTO BASSA		33/78 (42.3%)	non stimabile	0 per 1.000	
------------------------------	-------	-------	----------------	-------	---	---------------------	--	---------------	---------------	-------------	--

volume invariato (follow up: medio 1.6 anni)

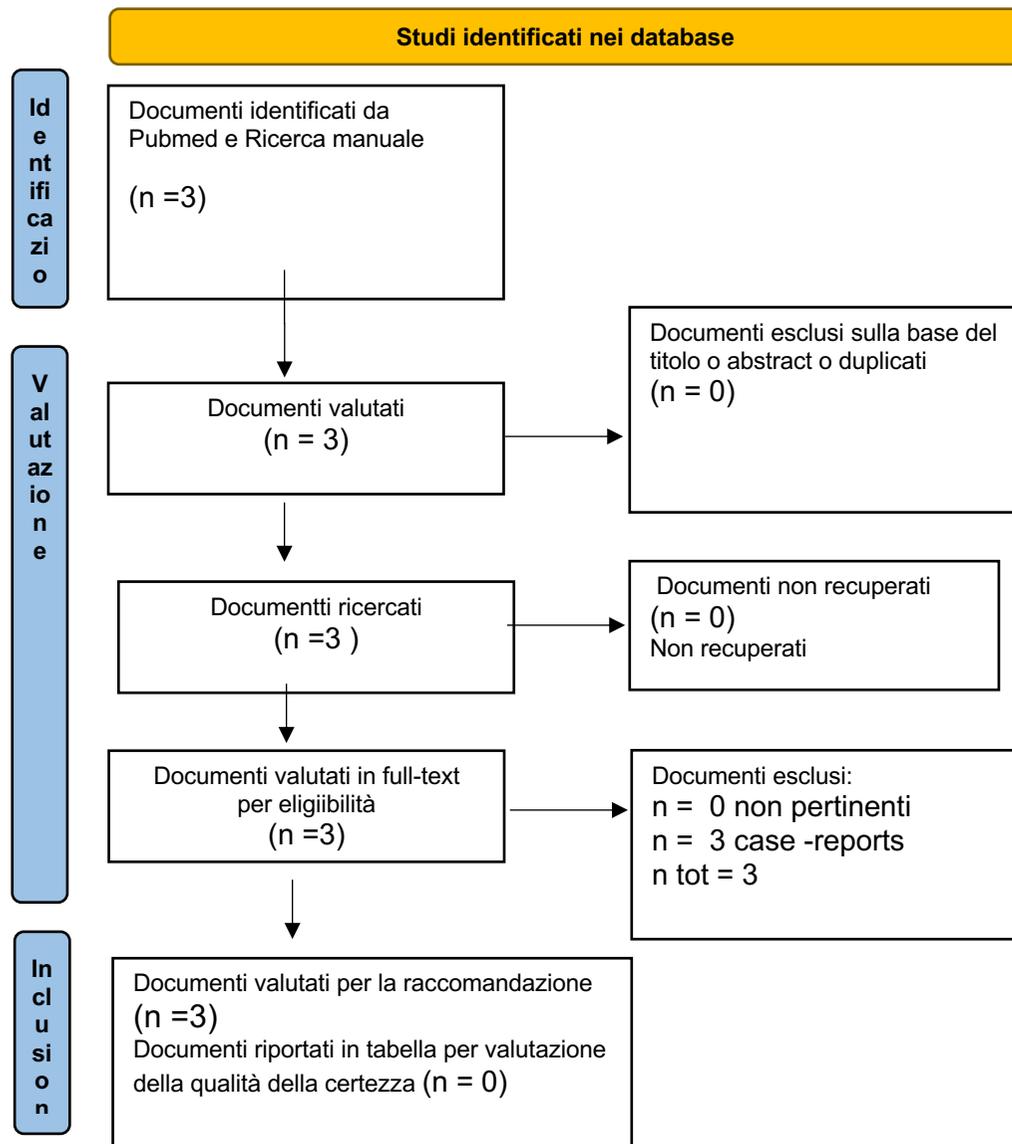
78 (1 studio osservazionale)	serio	serio	non importante	serio	forte associazione tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	⊕○○○ MOLTO BASSA		44/78 (56.4%)	non stimabile	0 per 1.000	
------------------------------	-------	-------	----------------	-------	---	---------------------	--	---------------	---------------	-------------	--

CI: Confidence interval

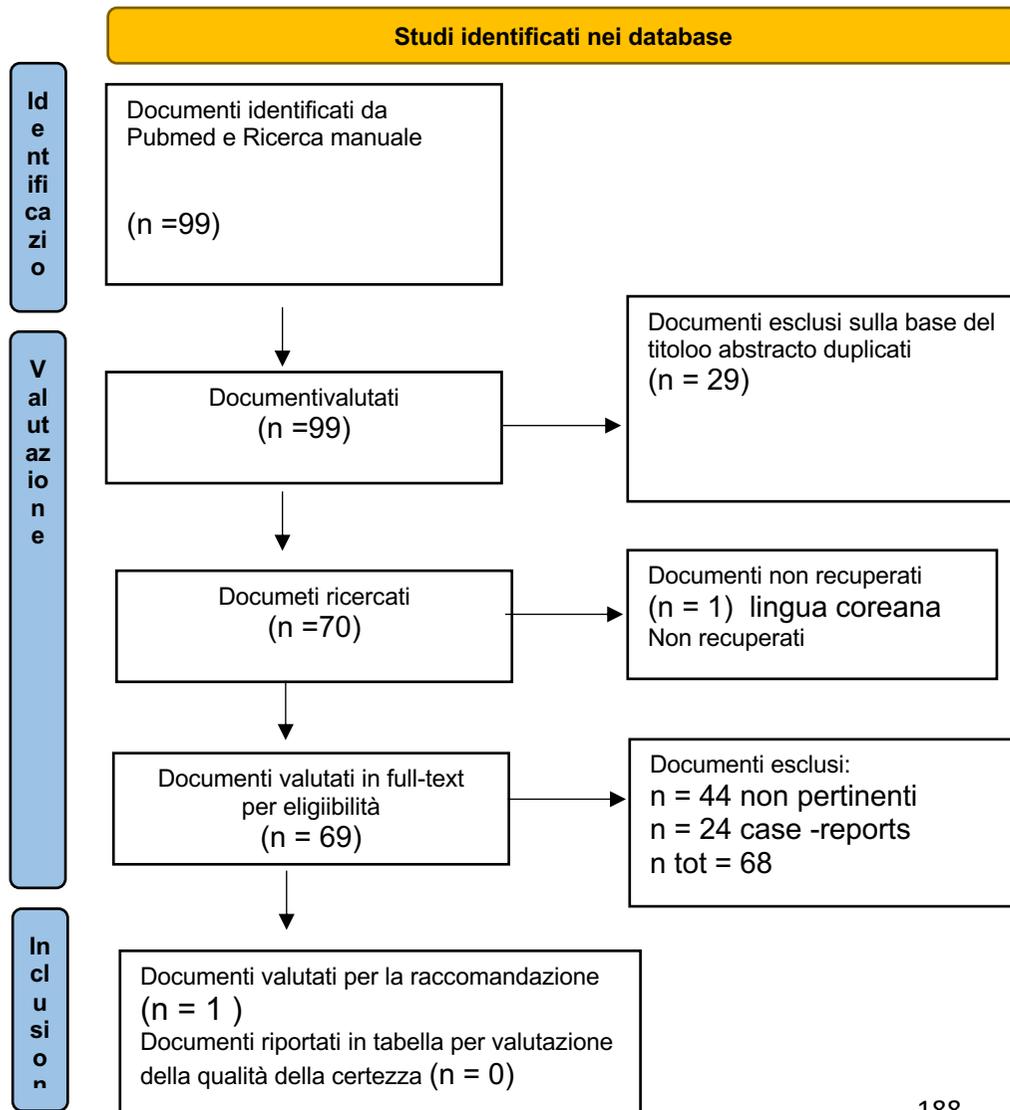
PICO 19 PubMed: "Liver adenoma AND pregnancy"



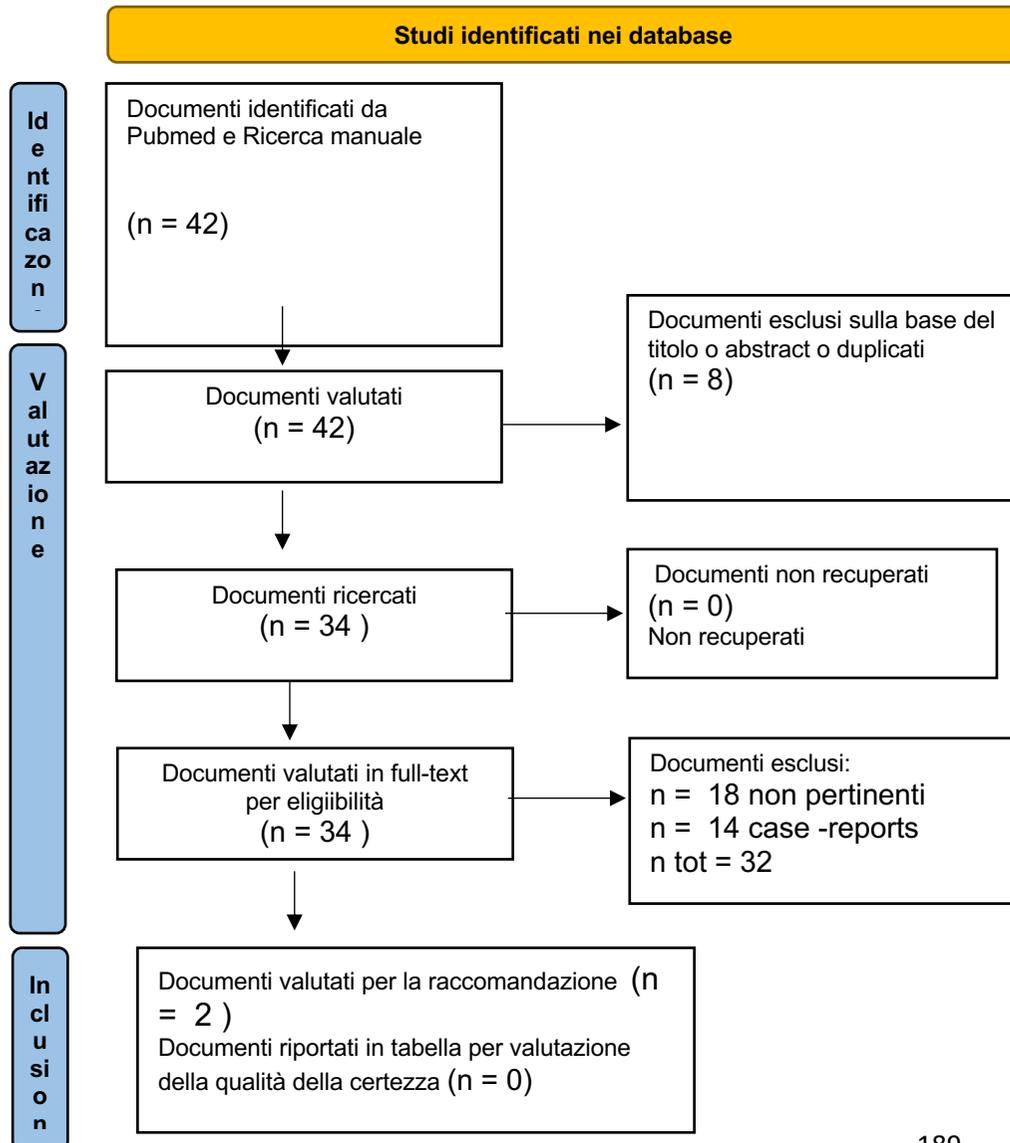
PICO 20 PubMed: “Liver adenoma and medically assisted procreation” AND “Liver adenoma and infertility therapy”



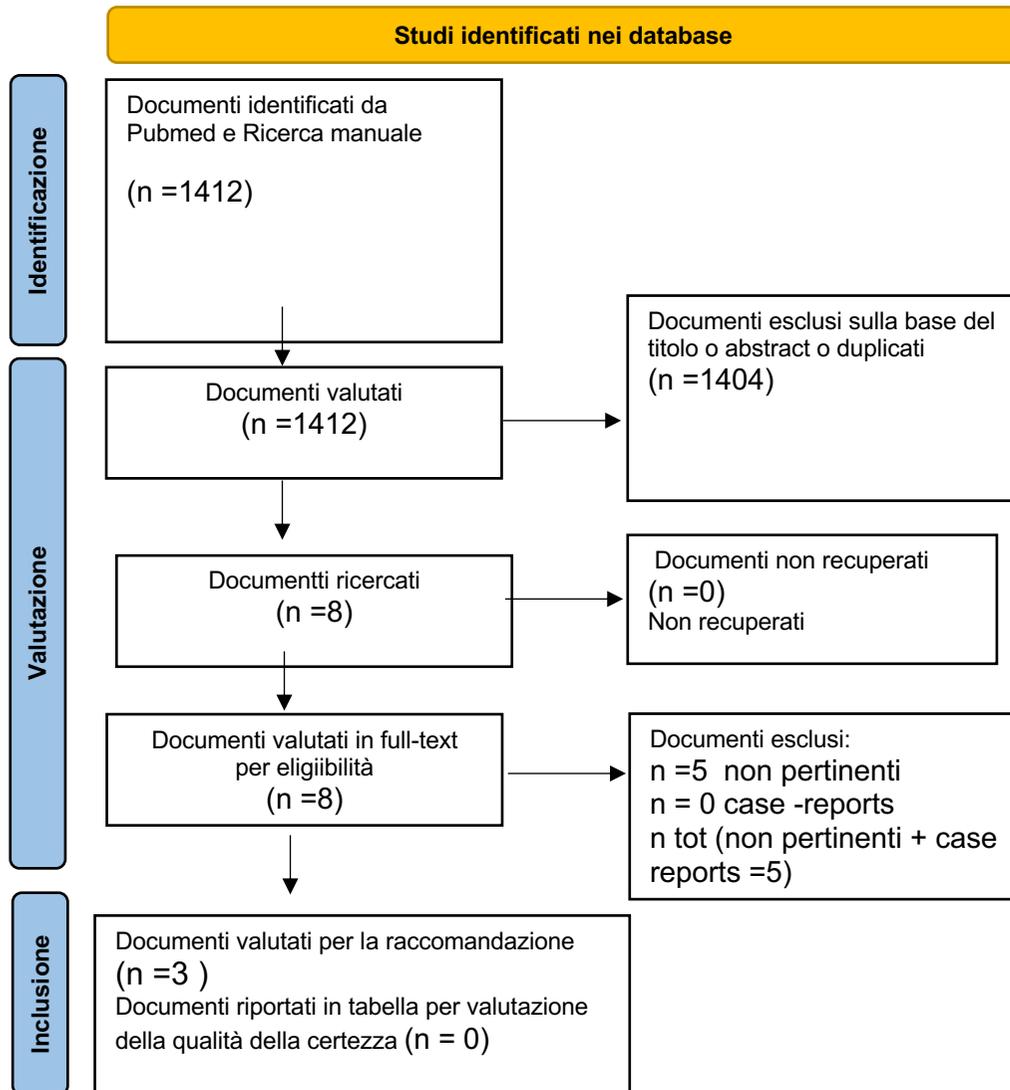
PICO 21 PubMed “Liver adenomatosis AND surgery AND liver transplantation”



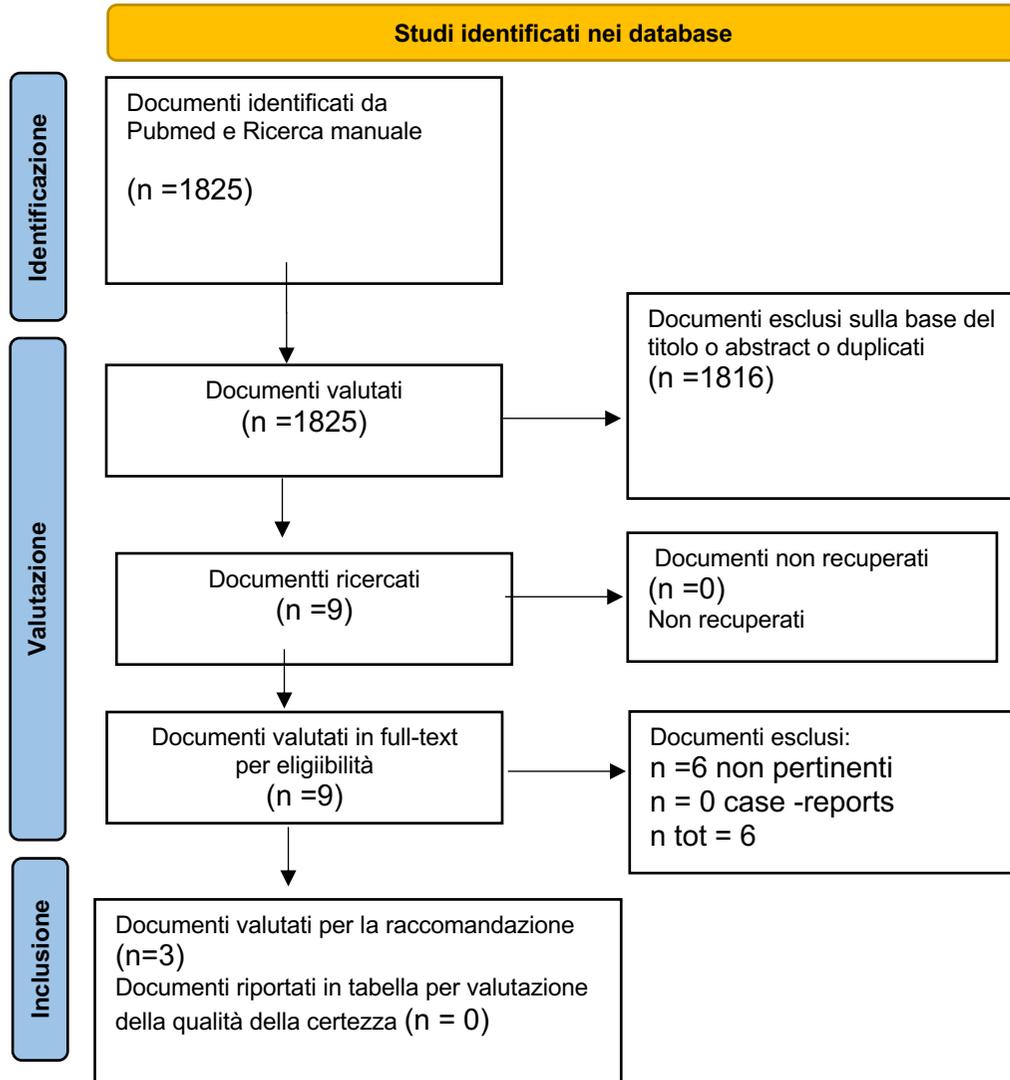
PICO 22 Pubmed “Liver transplantation AND liver adenomatosis”



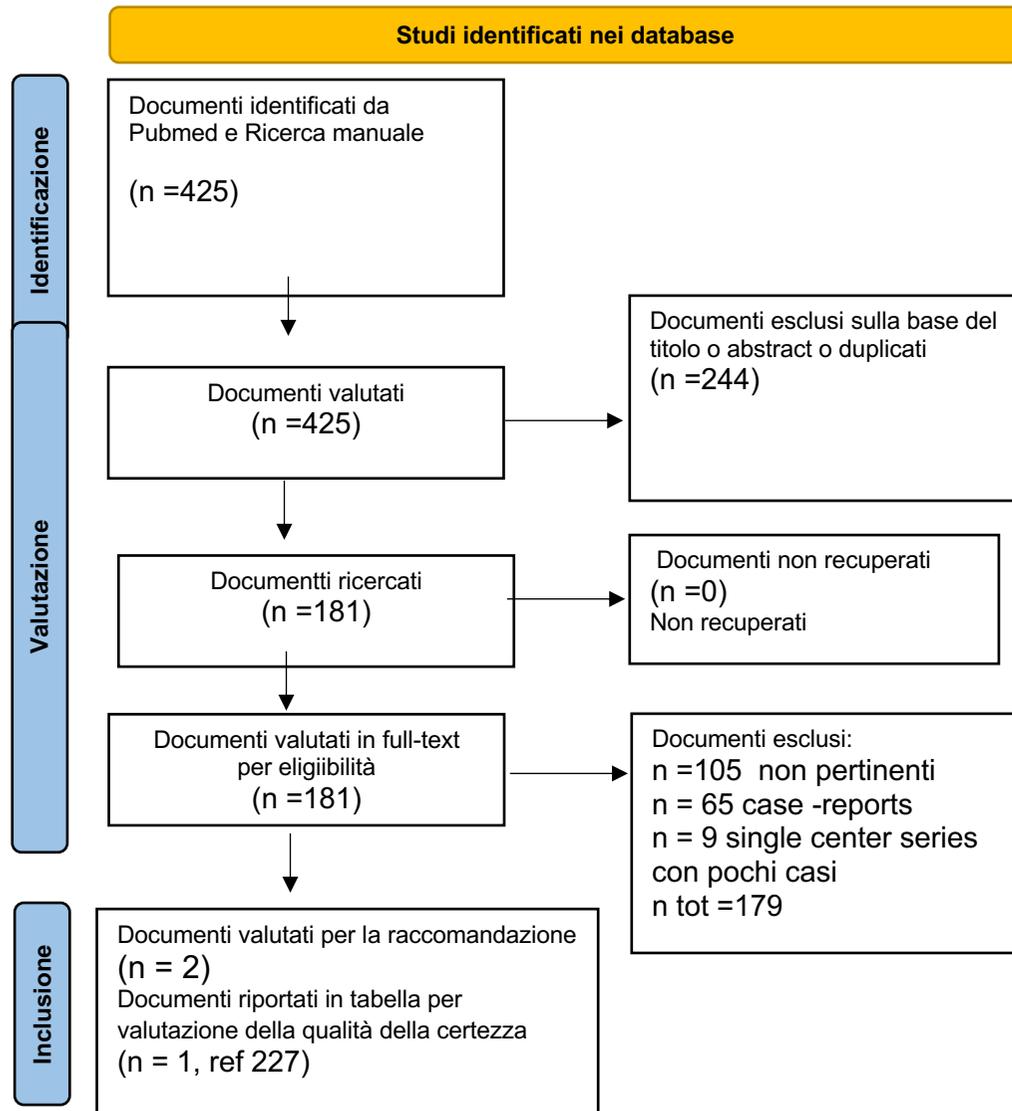
PICO 23 Pubmed: "simple liver cyst"



PICO 24 Pubmed "liver cysts AND diagnosis"



PICO 25 Pubmed “mucinous cystic neoplasm AND liver AND cystadenoma”



Domanda: Epatectomia rispetto a “unroofing” o escissione parziale per pazienti con tumori cistici biliari

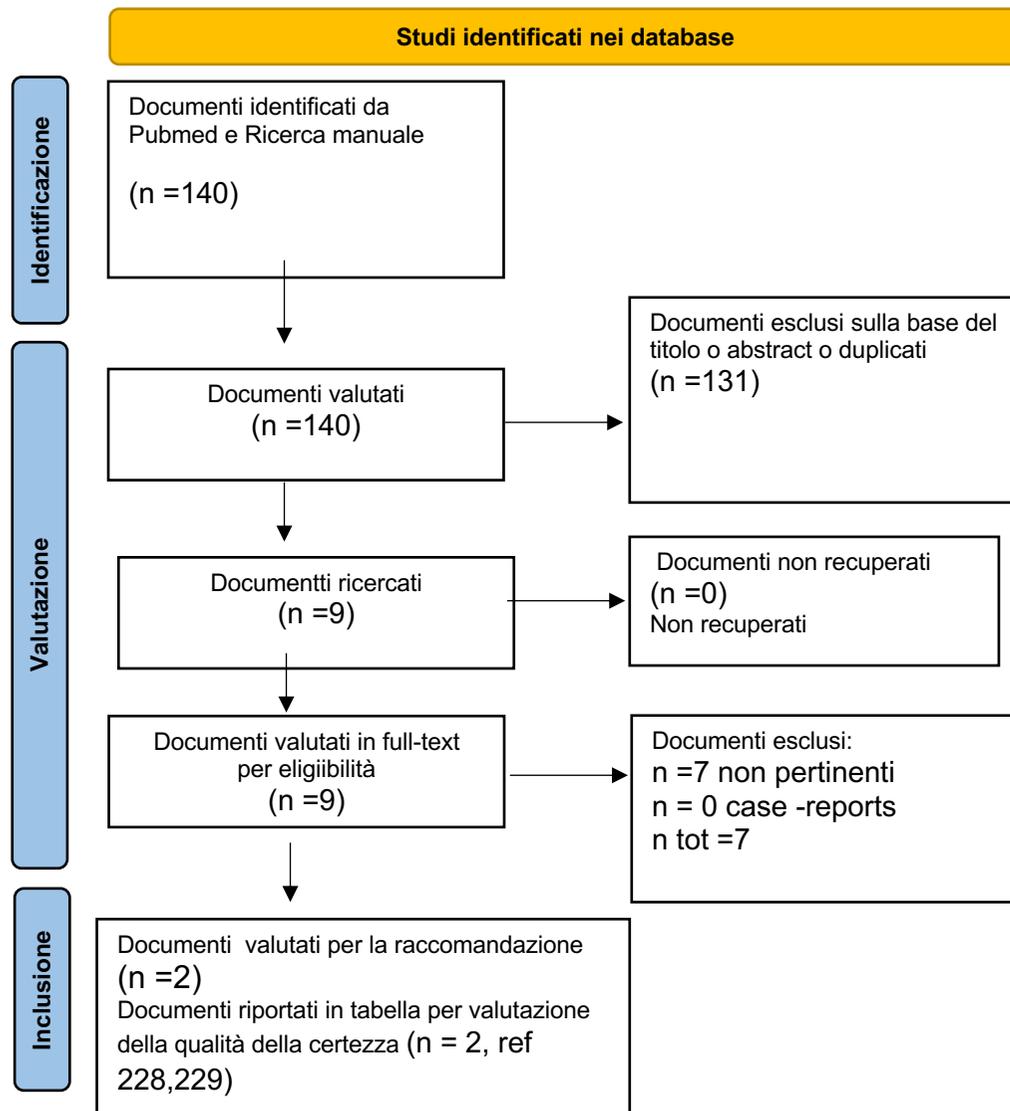
Arnautakis DJ, Kim Y, Pulitano C et al. Management of biliary cystic tumors: a multi-institutional analysis of a rare liver tumor. Ann Surg. 2015;261:361-7

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con unroofing o escissione parziale	Con epatectomia		Rischio con unroofing o escissione parziale	Differenza tra rischi con epatectomia

recidiva (follow up: medio 5 anni)

156 (1 studio osservazionale)	extremely serious	serio	serio	serio	forte associazione tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA	17/35 (48.6%)	19/121 (15.7%)	non stimabile	486 per 1.000	
-------------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--	---------------------	---------------	----------------	---------------	---------------	--

PICO 26 Pubmed: “symptomatic simple liver cyst AND treatment”



Domanda: Intervento chirurgico rispetto a follow up per pazienti con cisti epatica non parassitaria (sintomatica)

de Reuver P, van der Walt I, Albania M et al. Long-term outcomes and quality of life after surgical or conservative treatment of benign simple liver cysts. Surg Endosc. 2018;32:105-113.

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	CHIRURGIA	OSSERVAZIONE	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

complicazioni (follow up: mediana 64 mesi)

1	studi osservazionali	extremely serious	serio	molto serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	2/46 (4.3%)	0/49 (0.0%)	RR 5.31 (0.26 a 107.90)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	-------------------	-------	-------------	-------	---	-------------	-------------	-------------------------	---------------------------------------	--------------------------	---------

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	CHIRURGIA	OSSERVAZIONE	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

scomparsa sintomi

1	studi osservazionali	extremely serious ^a	serio	molto serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	42/46 (91.3%)	24/38 (63.2%)	RR 1.44 (1.12 a 1.87)	278 più per 1.000 (da 76 più a 549 più)	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------------------	-------	-------------	-------	---	---------------	---------------	-----------------------	---	--------------------------	------------

Domanda: Intervento chirurgico rispetto a follow up per pazienti con cisti epatica non parassitaria (sintomatica)

Janssen YF, Haring MPD, Bastiaannet E, et al. Surgical treatment for non-parasitic liver cysts improves quality of life, The Surgeon, 2020 Oct;18(5):257-264 doi.org/10.1016/j.surge.2019.09.008

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	intervento chirurgico	follow up	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

miglioramento qualità della vita (> 10 punti SumSc (follow up: mediana 46 mesi)

1	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	serio	forte associazione tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	51/77 (66.2%)		non stimabile		⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	-------------	-------	-------	-------	---	---------------	--	---------------	--	--------------------------	---------

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	intervento chirurgico	follow up	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

complicazioni post chirurgiche (follow up: mediana 46 mesi)

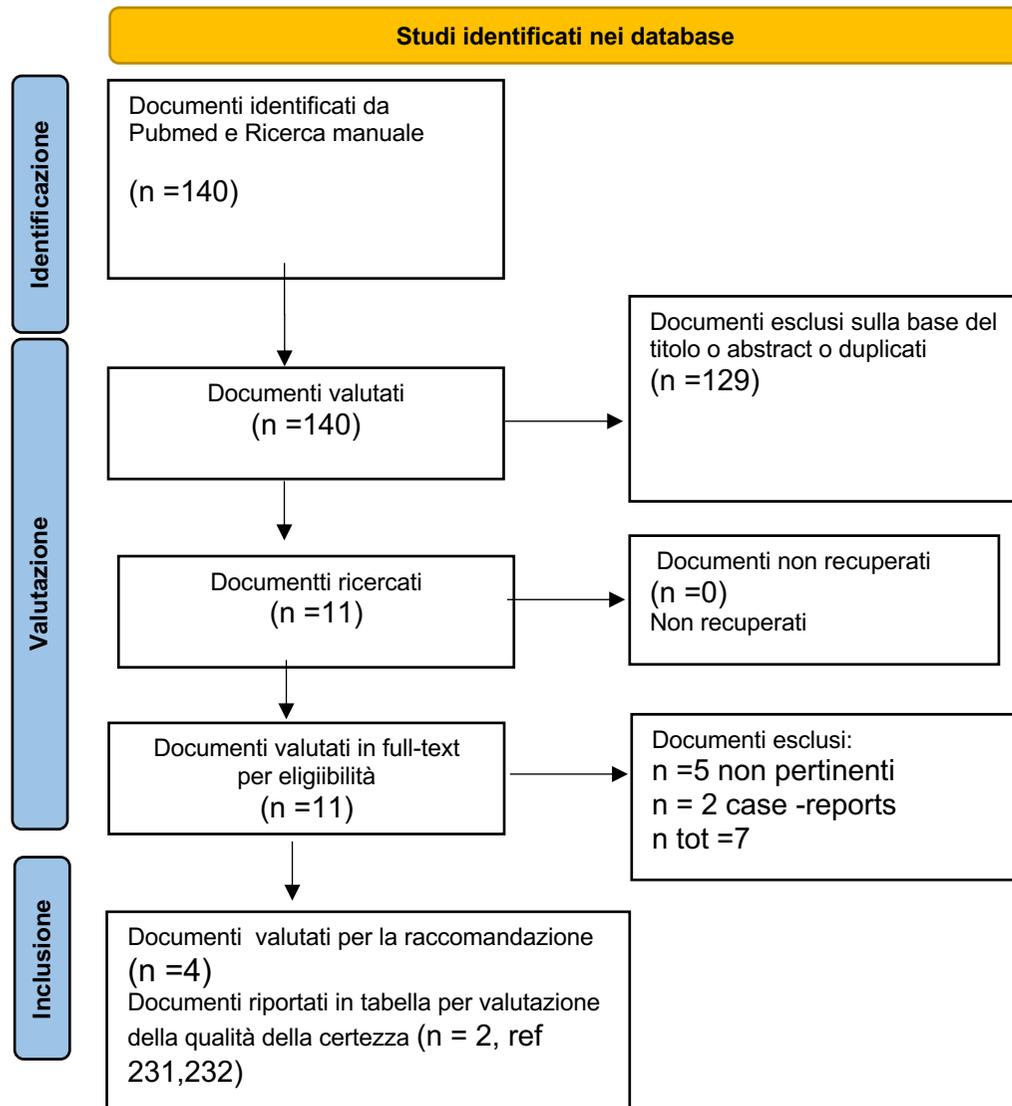
1	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	7/88 (8.0%)		non stimabile		⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	-------------	-------	-------	-------	--	-------------	--	---------------	--	--------------------------	---------

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	intervento chirurgico	follow up	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

ricomparsa cisti sintomatica (follow up: mediana 460 mesi)

1	studi osservazionali	molto serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	18/88 (20.5%)		non stimabile		⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	-------------	-------	-------	-------	---	---------------	--	---------------	--	--------------------------	---------

PICO 27 Pubmed “symptomatic simple liver cyst AND treatment”



Domanda: Scleroterapia con alcol rispetto a fenestrazione laparoscopica per pazienti sintomatici con cisti epatiche semplici

Moorthy K, Mihssin N, Houghton PW. The management of simple hepatic cysts: sclerotherapy or laparoscopic fenestration. Ann R Coll Surg Engl 2001; 83: 409-14

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con nessun confronto	Con scleroterapia con alcol [intervento]		Rischio con nessun confronto	Differenza tra rischi con scleroterapia con alcol [intervento]

regressione (completa)

91 (8 studi osservazionali)	molto serio	serio	serio	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto forte associazione tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	⊕○○○ MOLTO BASSA		4/91 (4.4%)	non stimabile	0 per 1.000	
-----------------------------	-------------	-------	-------	----------------	---	---------------------	--	-------------	---------------	-------------	--

Domanda: PAS [percutaneous aspiration and sclerotherapy] rispetto a chirurgia per pazienti con cisti semplici sintomatiche

Furumaya A, van Rosmalen BV, de Graeff JJ et al; Dutch Benign Liver Tumor Group. Systematic review on percutaneous aspiration and sclerotherapy versus surgery in symptomatic simple hepatic cysts. HPB (Oxford) 2021; 23: 11-24.

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PAS [percutaneous aspiration and sclerotherapy]	surgery	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

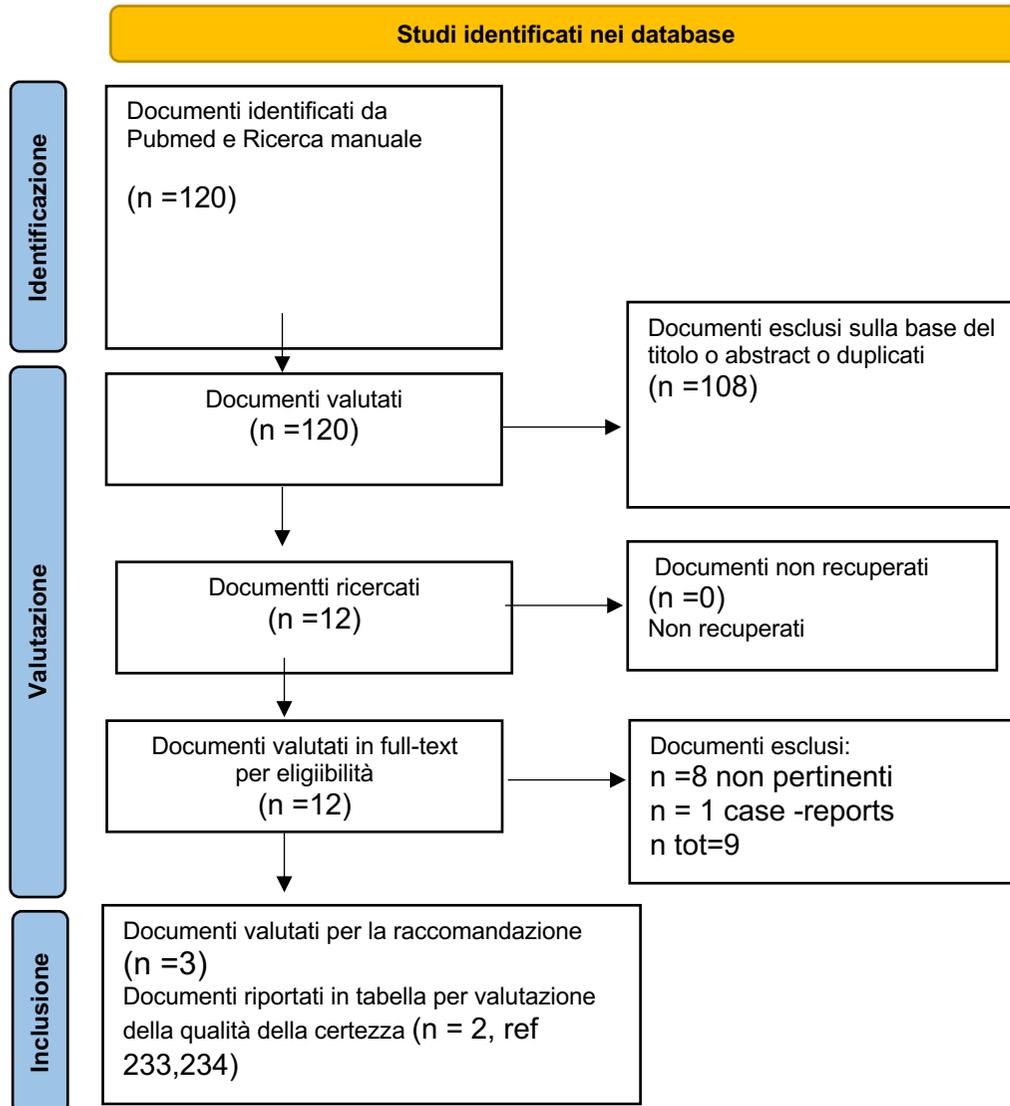
persistenza sintomi

34	studi osservazionali	molto serio	serio	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	3.5/288 (1.2%)	2.1/476 (0.4%)	non stimabile	14 meno per 1.000 (da -- a --)	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	
----	----------------------	-------------	-------	----------------	----------------	--	----------------	----------------	---------------	--------------------------------	--------------------------	--

complicazioni maggiori

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PAS [percutaneous aspiration and sclerotherapy]	surgey	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
34	studi osservazionali	molto serio	serio	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	2/265 (0.8%)	9/471 (1.9%)	non stimabile	11 meno per 1.000 (da -- a --)	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	

PICO 28 Pubmed “symptomatic simple liver cyst AND surgery”



Domanda: Fenestrazione laparoscopica rispetto a open fenestrazione per pazienti con cisti sintomatica solitaria

Tan YM, Chung A, Mack P et al. Role of fenestration and resection for symptomatic solitary liver cysts. ANZ J. Surg. 2005; 75: 577–80

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	fenestrazione laparoscopica	open fenestrazione	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

complicazioni (follow up: mediana 20 mesi)

1	studi osservazionali	extremely serious	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	0/10 (0.0%)	3/17 (17.6%)	RR 0.23 (0.01 a 4.13)	136 meno per 1.000 (da 175 meno a 552 più)	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	-------------------	-------	-------	-------	---	-------------	--------------	-----------------------	--	--------------------------	---------

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	fenestrazione laparoscopica	open fenestrazione	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

recidive (sintomatiche e non) (follow up: mediana 20 mesi)

1	studi osservazionali	extremely serious	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	3/10 (30.0%)	3/17 (17.6%)	RR 1.70 (0.42 a 6.87)	124 più per 1.000 (da 102 meno a 1.000 più)	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	-------------------	-------	-------	-------	---	--------------	--------------	-----------------------	---	--------------------------	---------

Domanda: fenestrazione laparoscopica rispetto a open fenestration per pazienti con cisti semplice solitaria

Gall TM, Oniscu GC, Madhavan K, Parks RW, Garden OJ. Surgical management and long-term follow-up of non-parasitic hepatic cysts. HPB (Oxford) 2009; 11: 235–4

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	fenestrazione laparoscopica	open fenestration	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

complicazioni (follow up: mediana 77 mesi)

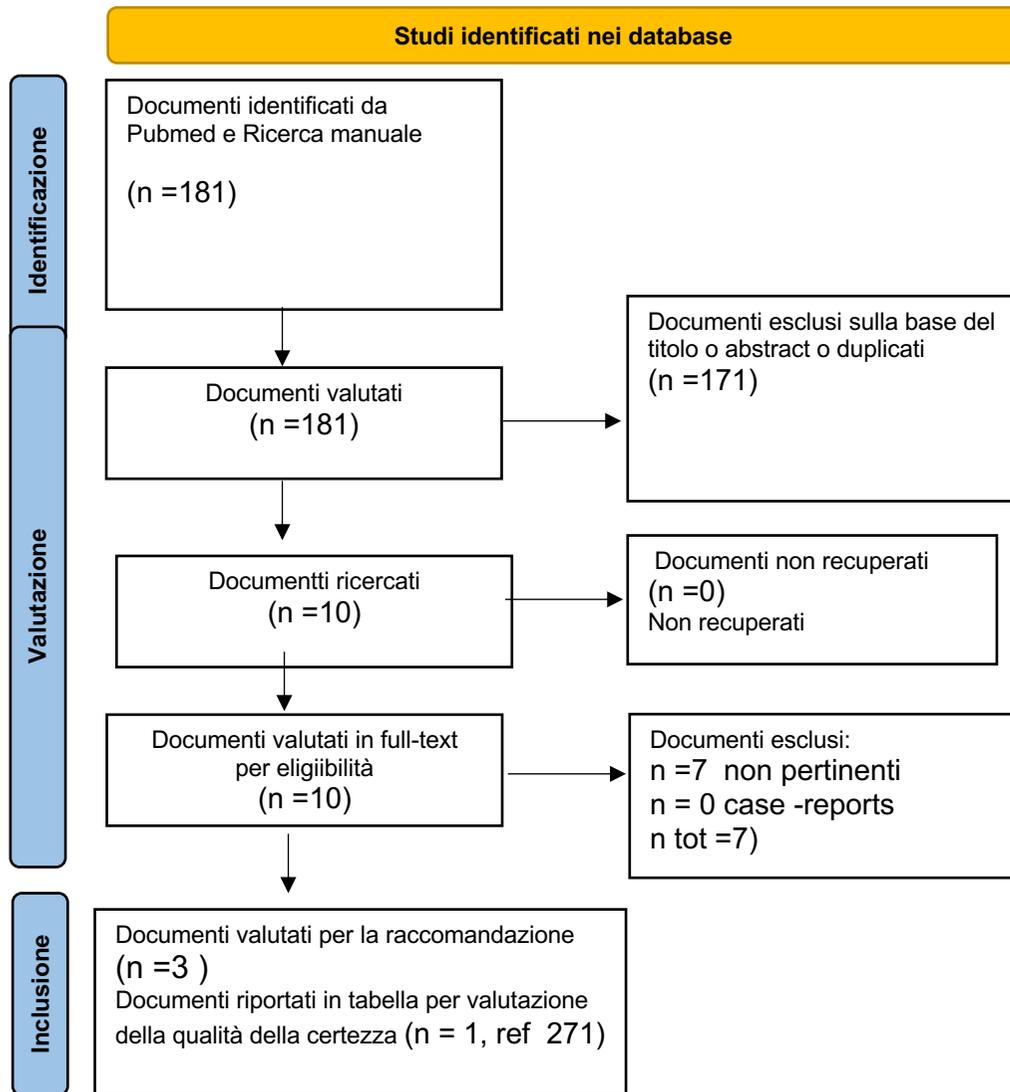
1	studi osservazionali	extremely serious	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	7/48 (14.6%)	3/11 (27.3%)	RR 0.53 (0.16 a 1.74)	128 meno per 1.000 (da 229 meno a 202 più)	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	-------------------	-------	-------	-------	---	--------------	--------------	-----------------------	--	--------------------------	---------

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	fenestrazione laparoscopica	open fenestrazione	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

recidive (sintomatiche e non) (follow up: mediana 77 mesi)

1	studi osservazionali	extremely serious	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	14/48 (29.2%)	4/11 (36.4%)	RR 0.80 (0.33 a 1.97)	73 meno per 1.000 (da 244 meno a 353 più)	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
---	----------------------	-------------------	-------	-------	-------	---	---------------	--------------	-----------------------	---	--------------------------	---------

PICO 29 Pubmed “echinococcus AND liver AND hydatid cist AND serology”



Domanda: Dovrebbe Western blot essere utilizzato per diagnosticare cisti da echinococco in in pazienti con cisti epatica?

Vola A, Manciuilli T, De Silvestri A et al. Diagnostic Performances of Commercial ELISA, Indirect Hemagglutination, and Western Blot in Differentiation of Hepatic Echinococcal and Non-Echinococcal Lesions: A Retrospective Analysis of Data from a Single Referral Centre. Am J Trop Med Hyg. 2019;101:1345-1349

Sensibilità	0.58 (95% CI: 0.52 a 0.63)
Specificità	1.00 (95% CI: 0.99 a 1.00)

Prevalenza	1%	25%	50%
------------	----	-----	-----

Esito	No degli studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE	Importanza
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 25%	probabilità pre-test di 50%		
Veri positivi (pazienti con cisti da echinococco)	1 studi 104 pazienti	Studio caso controllo	molto serio	serio	serio	non importante	nessuno	6 (5 a 6)	145 (130 a 158)	290 (260 a 315)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Falsi negativi								4 (4 a 5)	105 (92)	210 (185)		CRITICO

Esito	No degli studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE	Importanza
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 25%	probabilità pre-test di 50%		
(pazienti erroneamente classificati come non affetti da cisti da echinococco)								a 120)	a 240)			
Veri negativi (pazienti senza cisti da echinococco)	1 studio 257 pazienti	Studio caso controllo	molto serio	serio	serio	non importante	nessuno	990 (980 a 990)	750 (742 a 750)	500 (495 a 500)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Falsi positivi								0 (0 a 0)	0 (0 a 8)	0 (0 a 5)		CRITICO

Esito	No degli studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE	Importanza
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 25%	probabilità pre-test di 50%		
(pazienti classificati erroneamente come aventi cisti da echinococco)												

Domanda: Dovrebbe IHA+ELISA and + WB if discordant or negative essere utilizzato per diagnosticare cisti da echinococco in pazienti con cisti epatica ?

Vola A, Manciuilli T, De Silvestri A et al. Diagnostic Performances of Commercial ELISA, Indirect Hemagglutination, and Western Blot in Differentiation of Hepatic Echinococcal and Non-Echinococcal Lesions: A Retrospective Analysis of Data from a Single Referral Centre. Am J Trop Med Hyg. 2019;101:1345-1349

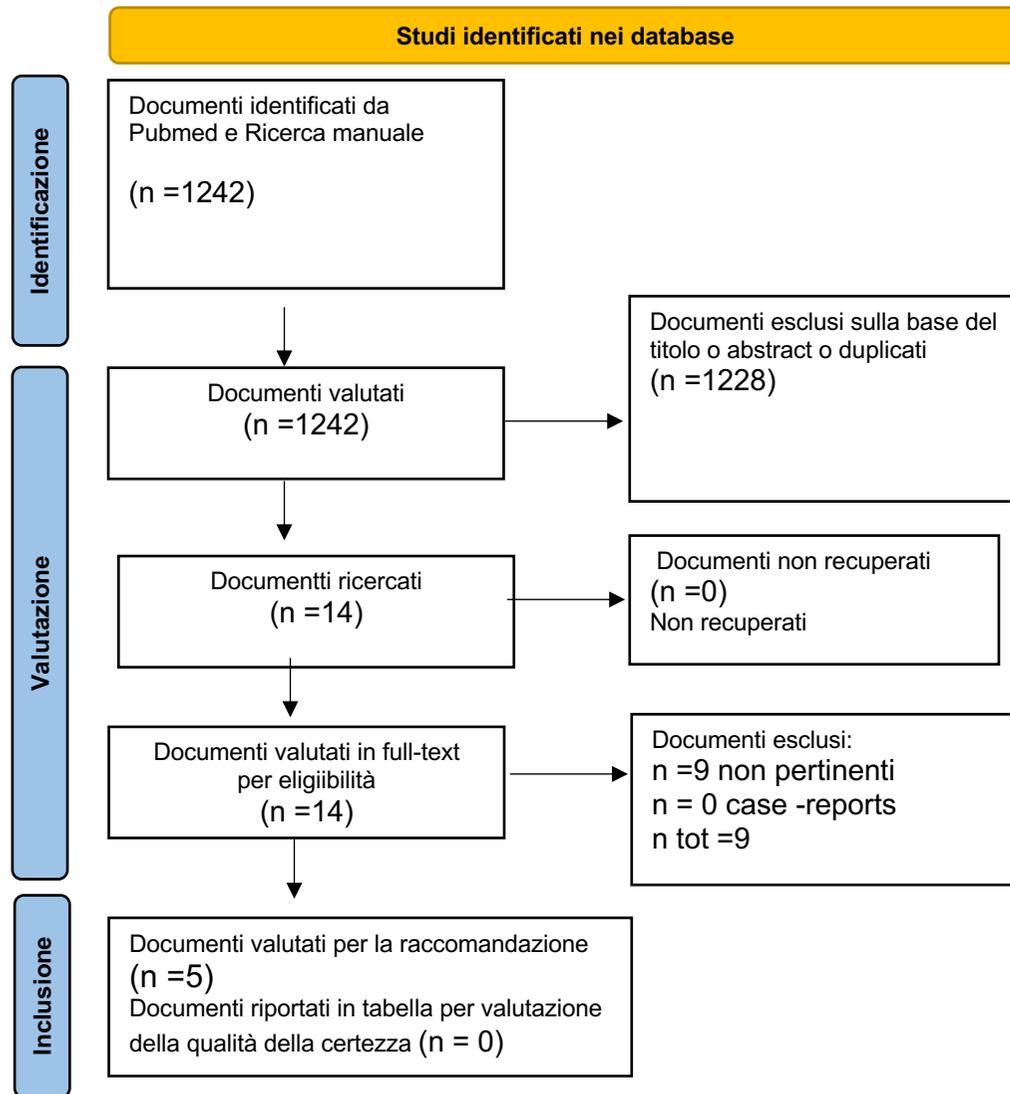
Sensibilità	0.59 (95% CI: 0.54 a 0.65)
Specificità	0.99 (95% CI: 0.98 a 1.00)

Prevalenza	1%	25%	50%
------------	----	-----	-----

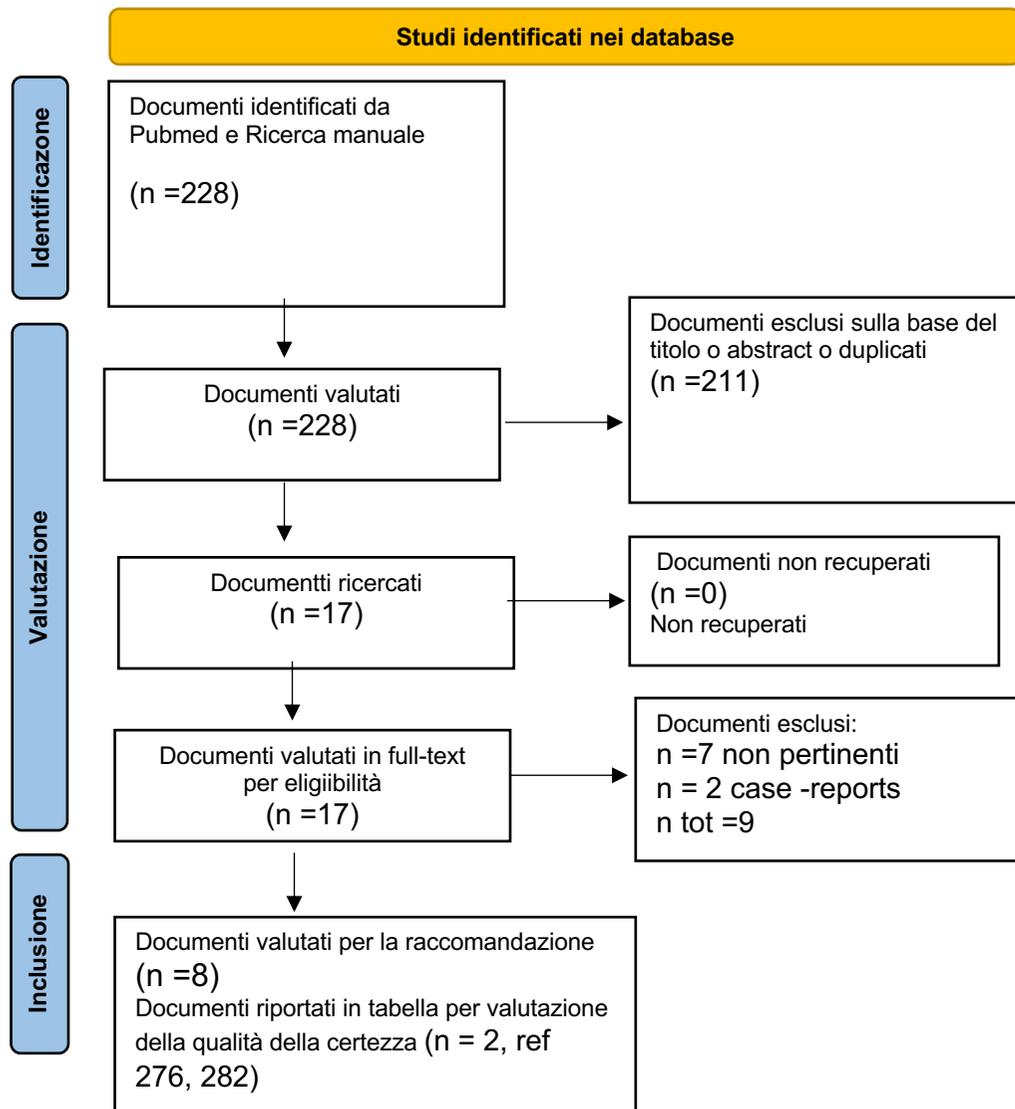
Esito	No degli studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE	Importanza
			Rischio di distorsioni	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità a pre-test di 1%	probabilità a pre-test di 25%	probabilità a pre-test di 50%		
Veri positivi (pazienti con cisti da echinococco)	1 studi 104 pazienti	Studio caso controllo	molto serio	serio	serio	non importante	nessuno	6 (5 a 7)	148 (135 a 163)	295 (270 a 325)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Falsi negativi (pazienti erroneamente classificati come non)								4 (3 a 5)	102 (87 a 115)	205 (175 a 230)		CRITICO

Esito	No degli studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza di QoE	Importanza
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1%	probabilità pre-test di 25%	probabilità pre-test di 50%		
affetti da cisti da echinococco)												
Veri negativi (pazienti senza cisti da echinococco)	1 studio (257 pazienti)	Studio caso controllo	molto serio	serio	serio	non importante	nessuno	980 (970 a 990)	742 (735 a 750)	495 (490 a 500)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Falsi positivi (pazienti classificati erroneamente come aventi cisti da echinococco)								10 (0 a 20)	8 (0 a 15)	5 (0 a 10)		

PICO 30 Pubmed “echinococcus liver hydatid cyst AND treatment”



PICO 31 Pubmed: “percutaneous treatment AND surgery AND liver echinococcosis hydatid cyst”



Domanda: Drenaggio percutaneo rispetto a cistectomia chirurgica per pazienti con cisti da echinococco

Khuroo MS, Wani NA, Javid G et al. Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. N Engl J Med. 1997;337:881-7.

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	drenaggio percutaneo	cistectomia chirurgica	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

scomparsa della cisti (follow up: medio 17.5 mesi)

1	studi randomizzati	serio	serio	serio	serio	nessuno	22/25 (88.0%)	18/25 (72.0%)	RR 1.22 (0.92 a 1.62)	158 più per 1.000 (da 58 meno a 446 più)	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
---	--------------------	-------	-------	-------	-------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--	--------------------------	---------

complicazioni (follow up: medio 17.5 mesi)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	drenaggio percutaneo	cistectomia chirurgica	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
	studi randomizzati	serio	serio	serio	serio	nessuno	8/25 (32.0%)	21/25 (84.0%)	RR 0.38 (0.20 a 0.69)	521 meno per 1.000 (da 672 meno a 260 meno)	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Domanda: PAIR rispetto a laparoscopia per pazienti con cisti parassitarie

Sokouti M, Sadeghi R, Pashazadeh S et al. A systematic review and meta-analysis on the treatment of liver hydatid cyst using meta-MUMS tool: comparing PAIR and laparoscopic procedures. Arch Med Sci. 2019;15:284-308

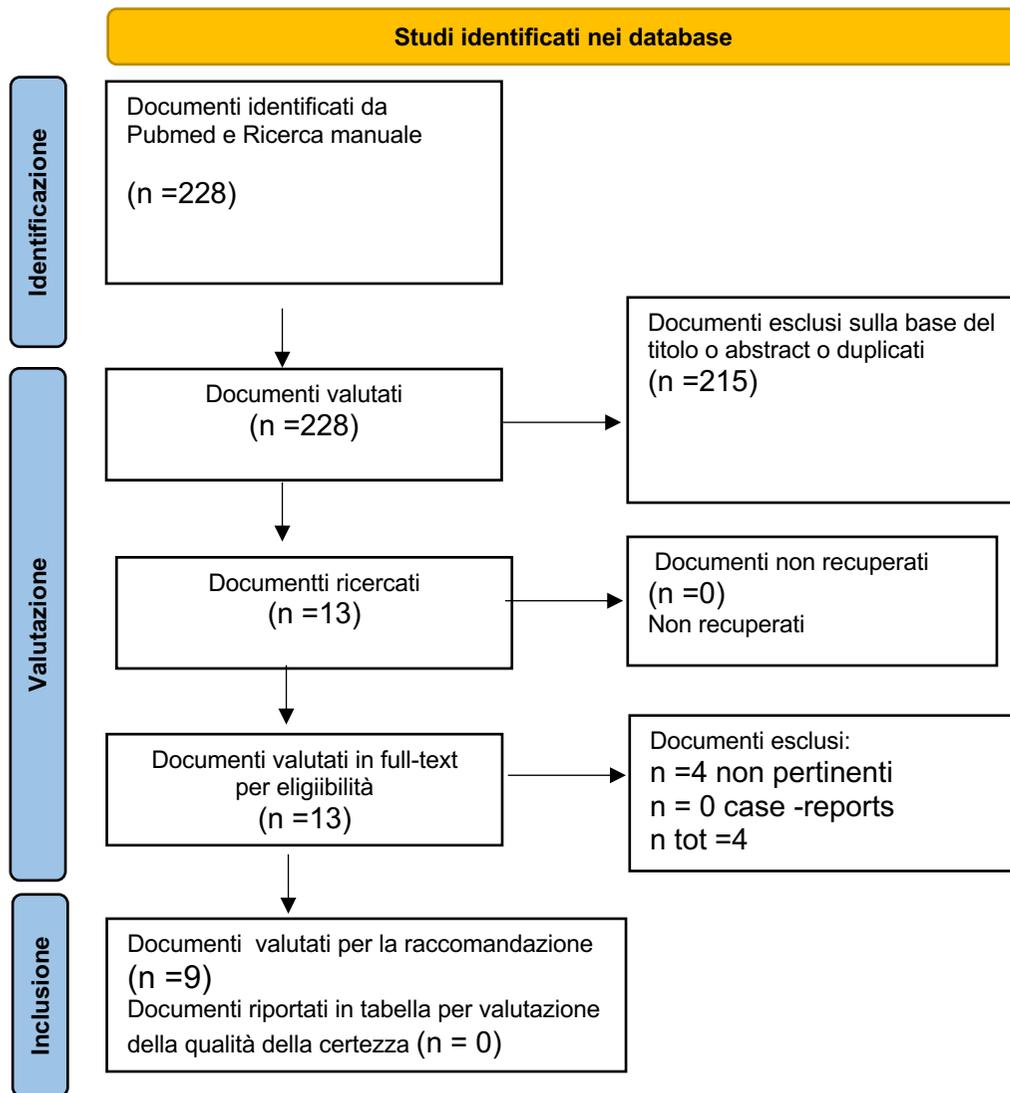
Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con LAPAROSCOPIA]	Con PAIR		Rischio con LAPAROSCOPIA]	Differenza tra rischi con PAIR

RISOLUZIONE

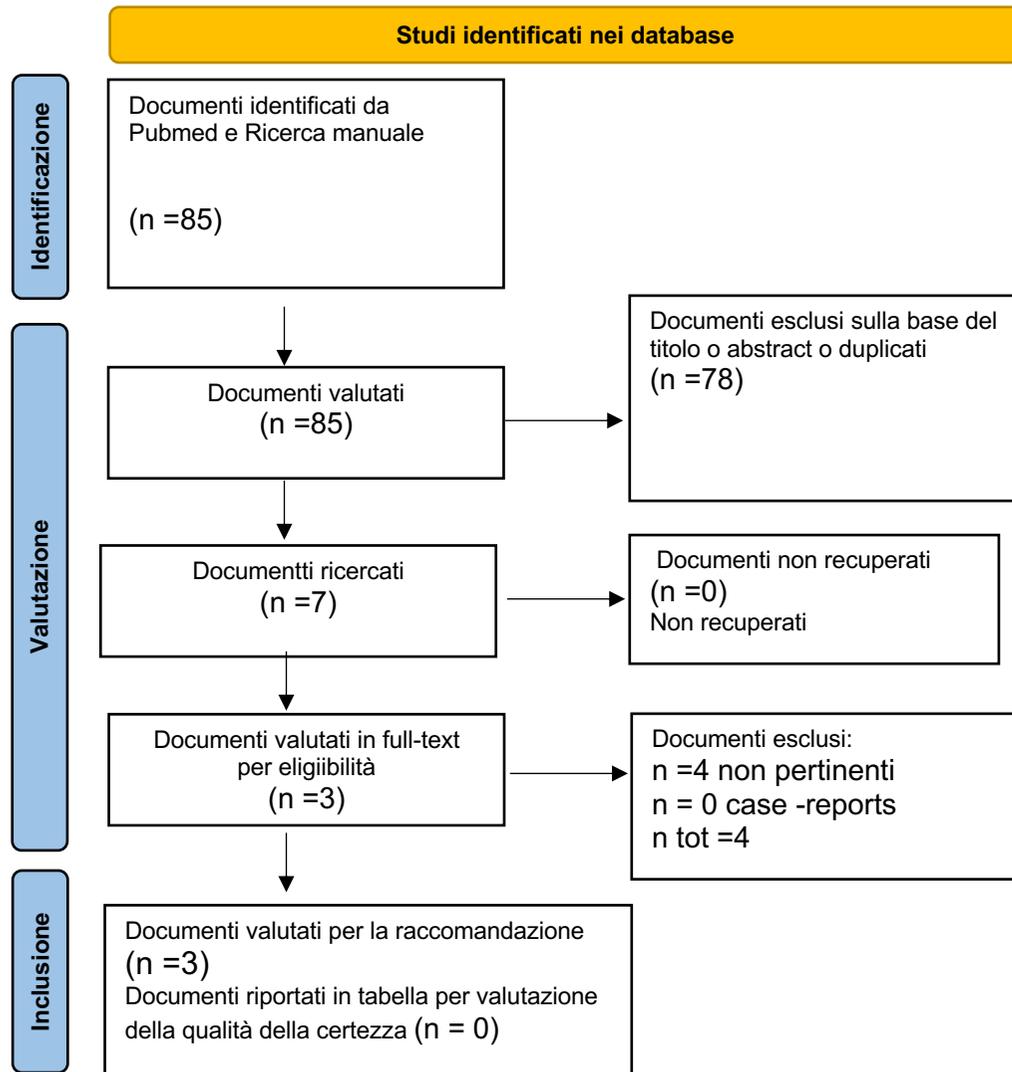
2832 (57 studi osservazionali)	molto serio	serio	serio	serio	bias di pubblicazione fortemente sospetto tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA	1072/1182 (90.7%)	1531/1650 (92.8%)	non stimabile	907 per 1.000	21 più per 1.000 (da -- a --)
--------------------------------	-------------	-------	-------	-------	--	---------------------	-------------------	-------------------	---------------	---------------	---

COMPLICAZIONI POST OPERATORIE

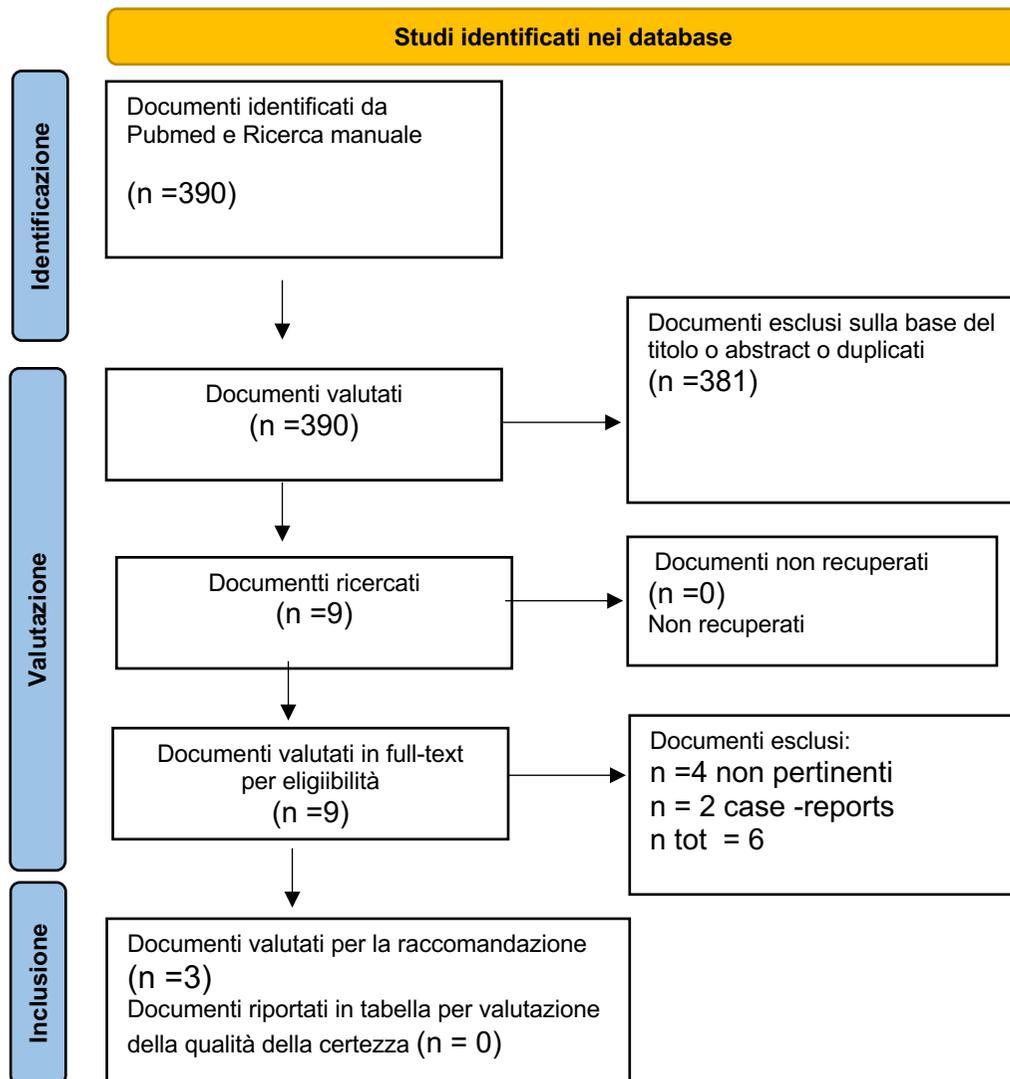
PICO 32 Pubmed: “percutaneous treatment and surgery liver echinococcosis hydatid cyst”



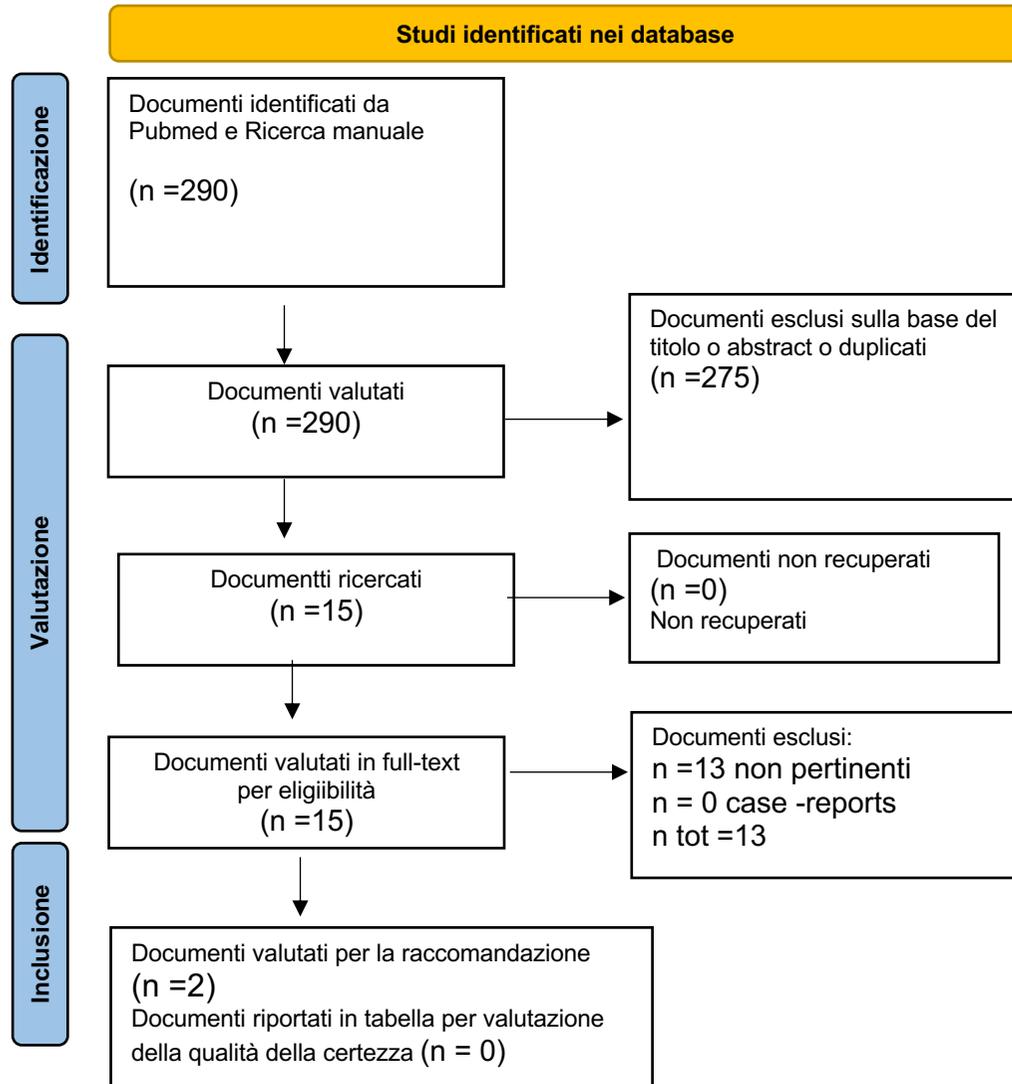
PICO 33 Pubmed: "liver echinococcosis AND inactive hydatid cyst": 85 risultati



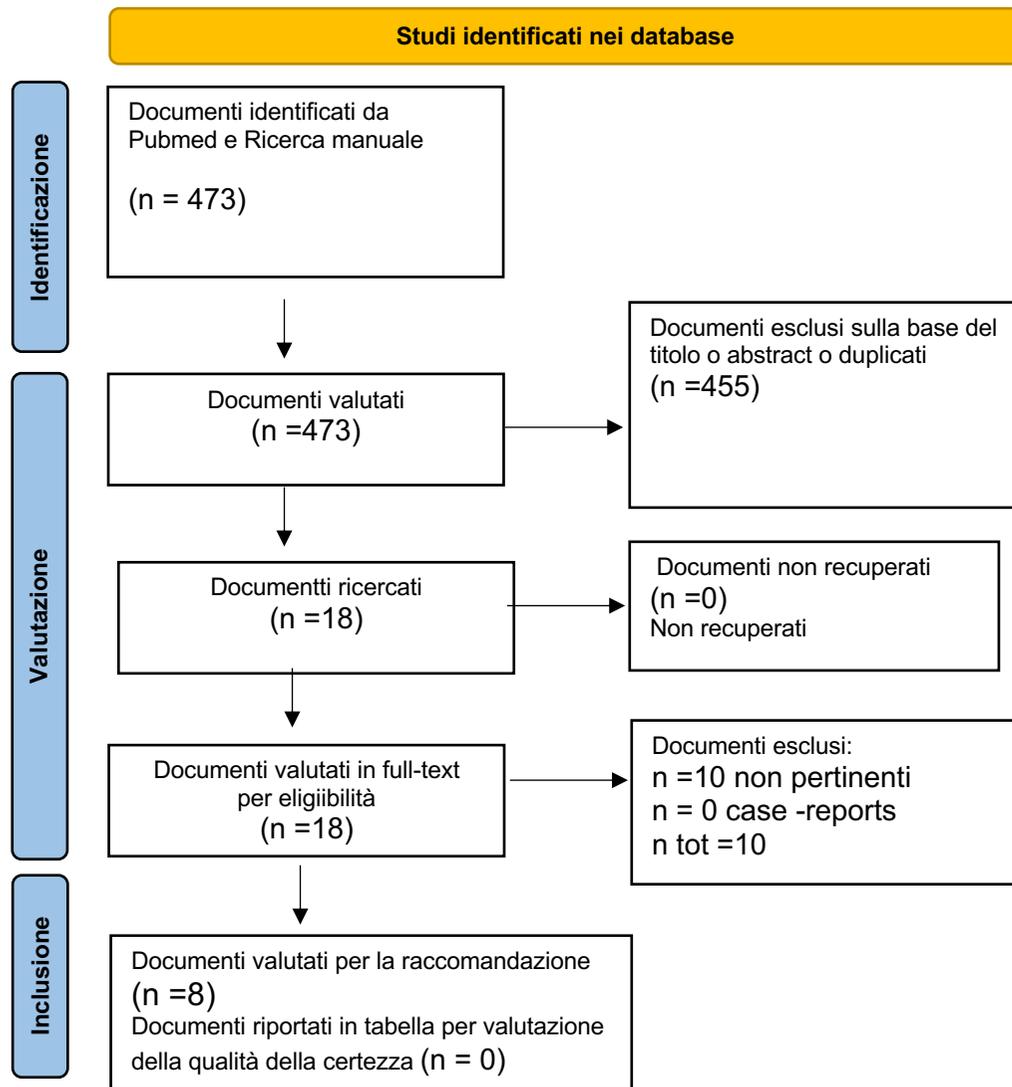
PICO 34 Pubmed “complicated echinococcus liver hydatid cyst AND treatment”



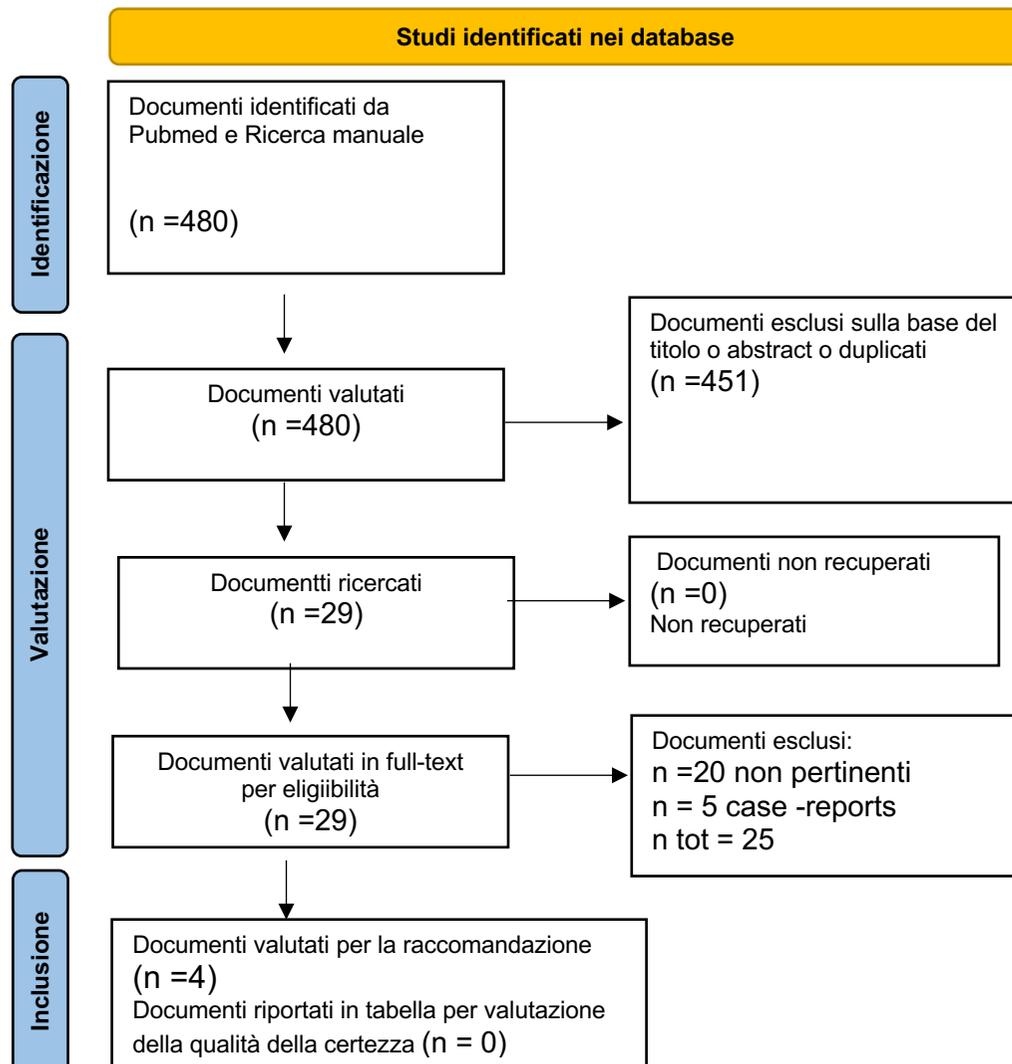
PICO 35 Pubmed: "polycystic liver disease AND ultrasound screening"



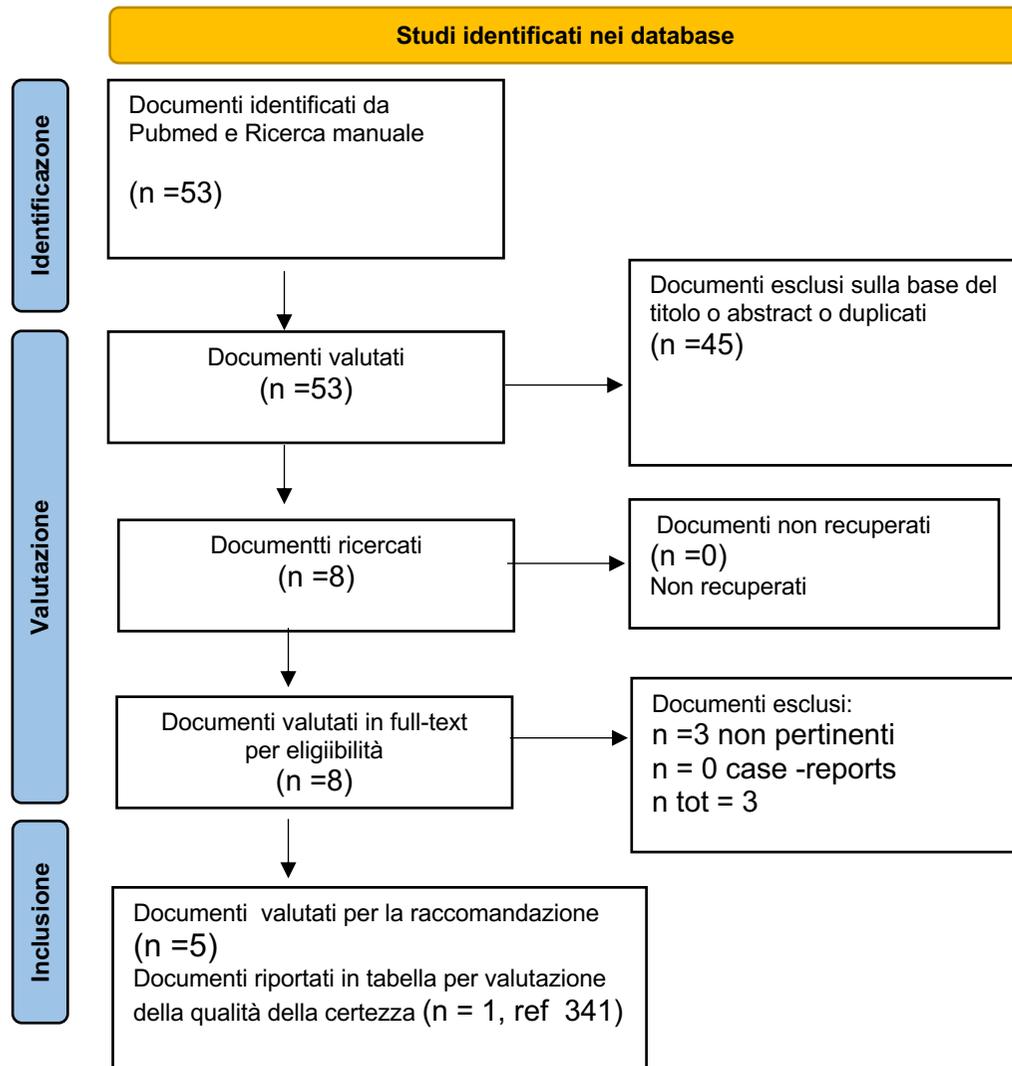
PICO 36 Pubmed: “: “polycystic liver disease AND diagnosis”



PICO 37 Pubmed: “polycystic liver disease AND treatment ”



PICO 38 PubMed polycystic liver disease AND somatostatin analogues



Domanda: Analoghi somatostatina (lantreotide ,octreotide) rispetto a placebo per pazienti con fegato policistico

Griffiths J, Mills MT, Ong AC. Long-acting somatostatin analogue treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease and polycystic liver disease: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2020;10(1):e032620

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	analoghi somatostatina (lantreotide ,octreotide)	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

riduzione del volume epatico

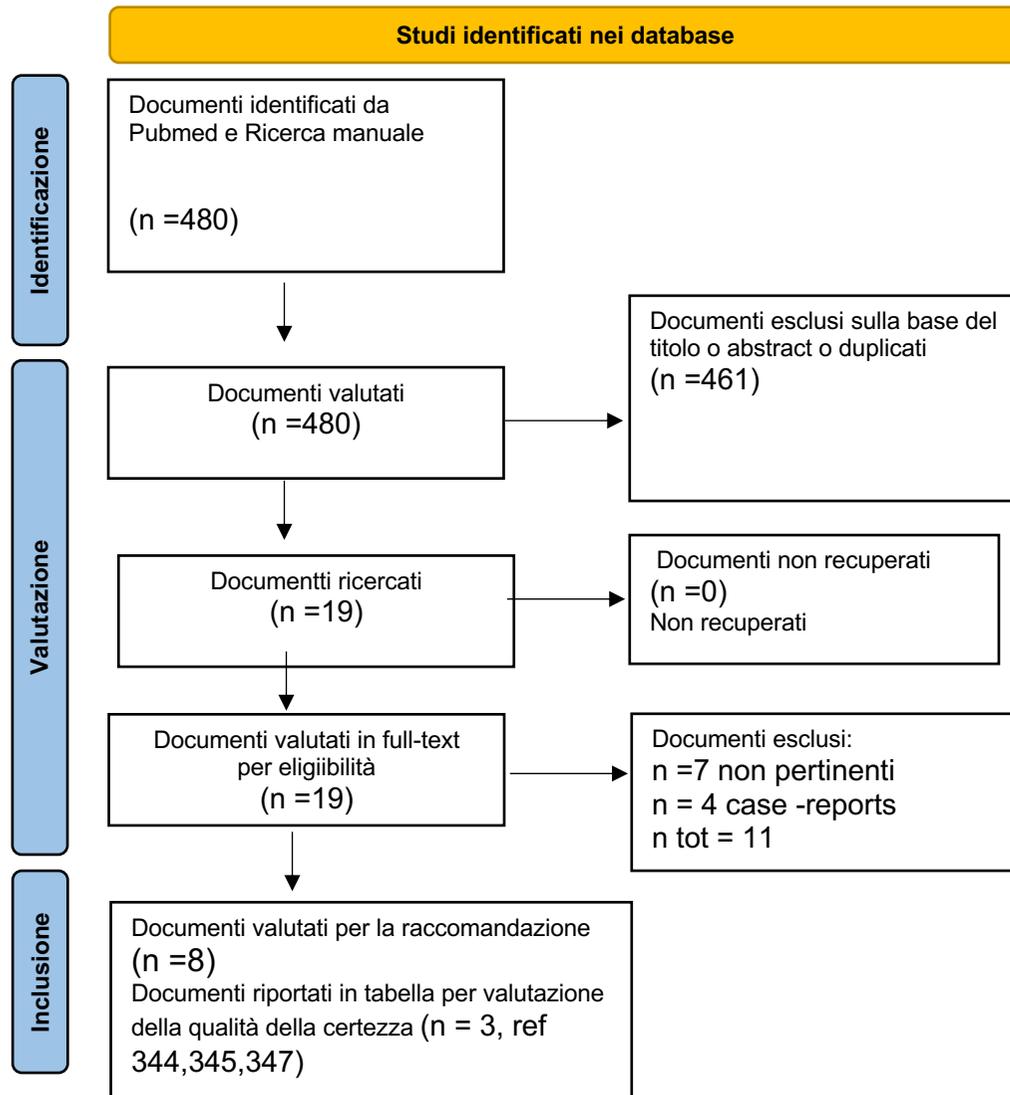
5	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	164	140	-	mean 0.19 litri (da 0.26 a 0.03)	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----	-----	---	---	------------------	------------

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	analoghi somatostatina (lantreotide, octreotide)	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

qualità di vita HRQL (PCS)

2	studi randomizzati	non importante	non importante	serio	serio	nessuno	51	36	-	mean 3.41 point maggiore	⊕⊕○ ○ BASSA	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	----------------	-------	-------	---------	----	----	---	--------------------------	-------------------	------------

PICO 39: Pubmed: “polycystic liver disease AND treatment ”



Domanda: Fenestrazione cistica combinata con epatectomia parziale rispetto a nessun confronto per pazienti con fegato policistico sintomatico
 Bernts LHP, Neijenhuis MK, Edwards ME et al. Symptom relief and quality of life after combined partial hepatectomy and cyst fenestration in highly symptomatic polycystic liver disease. Surgery 2020;168:25-32

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con nessun confronto	Con FENESTRAZIONE CISTICA COMBINATA CON EPATECTOMIA PARZIALE		Rischio con nessun confronto	Differenza tra rischi con FENESTRAZIONE CISTICA COMBINATA CON EPATECTOMIA PARZIALE

polycystic liver disease questionnaire (follow up: medio 6 mesi; valutato con: minimal clinically important difference MCID)

13 (1 studio osservazionale)	serio	non importante	serio	molto serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		10/13 (76.9%)	non stimabile	0 per 1.000	
------------------------------	-------	----------------	-------	-------------	---	---------------------	--	---------------	---------------	-------------	--

QUALITY OF LIFE SF-12 (follow up: medio 6 mesi; valutato con: MCID)

14 (1 studio osservazionale)	serio	non importante	serio	molto serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		9/14 (64.3%)	non stimabile	0 per 1.000	
------------------------------------	-------	----------------	-------	-------------	---	---------------------	--	--------------	------------------	-------------	--

QUALITY OF LIFE EQ-VAS (follow up: medio 6 mesi; valutato con: MCID)

12 (1 studio osservazionale)	serio	non importante	serio	molto serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		12/12 (100.0%)	non stimabile	0 per 1.000	
------------------------------------	-------	----------------	-------	-------------	---	---------------------	--	----------------	------------------	-------------	--

Domanda: fenestrazione cistica combinata con epatectomia parziale rispetto a nessun confronto per pazienti con cisti sintomatiche in fegato policistico

Chebib FT, Harmon A, Irazabal Mira MV et al. Outcomes and Durability of Hepatic Reduction after Combined Partial Hepatectomy and Cyst Fenestration for Massive Polycystic Liver Disease. J Am Coll Surg. 2016;223:118-126.

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con nessun confronto	Con FENESTRAZIONE CISTICA COMBINATA CON EPATECTOMIA PARZIALE		Rischio con nessun confronto	Differenza tra rischi con FENESTRAZIONE CISTICA COMBINATA CON EPATECTOMIA PARZIALE

COMPLICAZIONI POST CHIRURGICHE MAGGIORI (follow up: medio 8 anni)

186 (1 studio osservazionale)	serio	serio	serio	non importante	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		39/186 (21.0%)	non stimabile	0 per 1.000	
-------------------------------	-------	-------	-------	----------------	---	---------------------	--	----------------	---------------	-------------	--

MORTALITA' (follow up: medio 90 giorni)

186 (1 studio osservazionale)	serio	serio	serio	non importante	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		5/186 (2.7%)	non stimabile	0 per 1.000	
-------------------------------	-------	-------	-------	----------------	---	---------------------	--	--------------	---------------	-------------	--

Domanda: Epatectomia parziale maggiore rispetto a nessun confronto per fegato policistico sintomatico

Boillot O, Cayot B, Guillaud O et al. Partial major hepatectomy with cyst fenestration for polycystic liver disease: Indications, short and long-term outcomes. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021;45(3):101670

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con nessun confronto	Con [intervento]		Rischio con nessun confronto	Differenza tra rischi [intervento]

complicazioni maggiori post operatorie Nuovo esito (follow up: medio 90 giorni)

29 (1 studio osservazionale)	serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		12/29 (41.4%)	non stimabile	0 per 1.000	
------------------------------	-------	-------	-------	-------	---	---------------------	--	---------------	---------------	-------------	--

mortalità post operatoria Nuovo esito (follow up: medio 90 giorni)

Domanda: Epatectomia parziale maggiore rispetto a nessun confronto per fegato policistico sintomatico

Boillot O, Cayot B, Guillaud O et al. Partial major hepatectomy with cyst fenestration for polycystic liver disease: Indications, short and long-term outcomes. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021;45(3):101670

Certainty assessment						Sintesi dei risultati					
29 (1 studio osservazionale)	serio	serio	serio	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		4/29 (13.8%)	non stimabile	0 per 1.000	

Fenestrazione laparoscopica rispetto a nessun confronto per pazienti con cisti sintomatiche in fegato policistico

Bernts LHP, Neijenhuis MK, Edwards ME et al. Symptom relief and quality of life after combined partial hepatectomy and cyst fenestration in highly symptomatic polycystic liver disease. Surgery. 2020;168:25-32

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				
Partecipanti (studi Follow up)	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
							Con NESSUN CONFRONTO	Con FENESTRAZIONE LAPAROSCOPICA		Rischio con NESSUN CONFRONTO	Differenza tra rischi con FENESTRAZIONE LAPAROSCOPICA

RICOMPARSA DEI SINTOMI (follow up: medio 30 mesi)

146 (15 studi osservazionali)	serio	serio	non importante	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		49/146 (33.6%)	non stimabile	0 per 1.000	
-------------------------------	-------	-------	----------------	-------	---	---------------------	--	----------------	---------------	-------------	--

REINTERVENTO (follow up: medio 30 mesi)

109 (10 studi osservazionali)	serio	serio	non importante	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		29/109 (26.6%)	non stimabile	0 per 1.000	
-------------------------------	-------	-------	----------------	-------	---	---------------------	--	----------------	---------------	-------------	--

Fenestrazione laparoscopica rispetto a nessun confronto per pazienti con cisti sintomatiche in fegato policistico

Bernts LHP, Neijenhuis MK, Edwards ME et al. Symptom relief and quality of life after combined partial hepatectomy and cyst fenestration in highly symptomatic polycystic liver disease. Surgery. 2020;168:25-32

Certainty assessment

Sintesi dei risultati

COMPLICAZIONI POST CHIRURGICHE totali (follow up: medio 30 mesi)

Fenestrazione laparoscopica rispetto a nessun confronto per pazienti con cisti sintomatiche in fegato policistico
 Bernts LHP, Neijenhuis MK, Edwards ME et al. Symptom relief and quality of life after combined partial hepatectomy and cyst fenestration in highly symptomatic polycystic liver disease. Surgery. 2020;168:25-32

Certainty assessment						Sintesi dei risultati					
129 (13 studi osservazionali)	serio	serio	non importante	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		38/129 (29.5%)	non stimabile	0 per 1.000	

COMPLICAZIONI POST CHIRURGICHE GRAVI (follow up: medio 30 mesi)

Fenestrazione laparoscopica rispetto a nessun confronto per pazienti con cisti sintomatiche in fegato policistico
 Bernts LHP, Neijenhuis MK, Edwards ME et al. Symptom relief and quality of life after combined partial hepatectomy and cyst fenestration in highly symptomatic polycystic liver disease. Surgery. 2020;168:25-32

Certainty assessment						Sintesi dei risultati					
129 (13 studi osservazionali)	serio	serio	non importante	serio	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		9/129 (7.0%)	non stimabile	0 per 1.000	

Fenestrazione laparoscopica rispetto a nessun confronto per pazienti con cisti sintomatiche in fegato policistico
Bernts LHP, Neijenhuis MK, Edwards ME et al. Symptom relief and quality of life after combined partial hepatectomy and cyst fenestration in highly symptomatic polycystic liver disease. *Surgery*. 2020;168:25-32

Certainty assessment

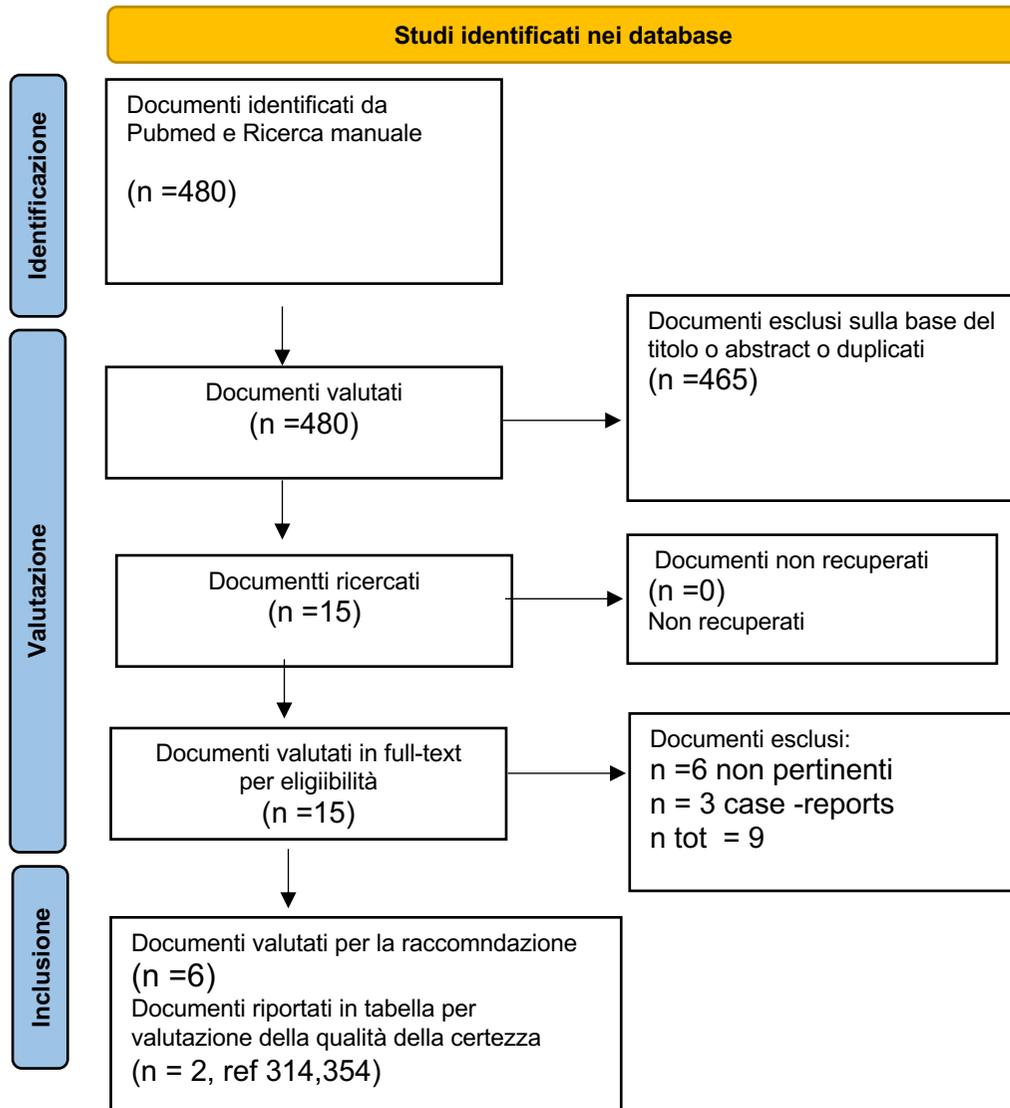
Sintesi dei risultati

MORTALITA' (follow up: medio 30 mesi)

Fenestrazione laparoscopica rispetto a nessun confronto per pazienti con cisti sintomatiche in fegato policistico
 Bernts LHP, Neijenhuis MK, Edwards ME et al. Symptom relief and quality of life after combined partial hepatectomy and cyst fenestration in highly symptomatic polycystic liver disease. Surgery. 2020;168:25-32

Certainty assessment						Sintesi dei risultati					
135 (13 studi osservazionali)	serio	serio	non importante	serio	bias di pubblicazione fortemente sospetto tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕○○○ MOLTO BASSA		3/135 (2.2%)	non stimabile	0 per 1.000	

PICO 40: Pubmed: “polycystic liver disease AND treatment ”



Domanda: trapianto di fegato rispetto a nessun confronto per pazienti con fegato policistico

van Keimpema L, Nevens F, Adam R, et al. Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study. *Transpl Int* 2011; 24:1239–1245; Alsager, M., Neong, S.F., Gandhi, R. et al. Liver transplantation in adult polycystic liver disease: the Ontario experience. *BMC Gastroenterol* 2021;21(1):115.

Certainty assessment							Sintesi dei risultati					
Partecipanti (studi) Follow up	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato		
							Con nessun confronto	Con TRAPIANTO DI FEGATO		Rischio con nessun confronto	Differenza tra rischi TRAPIANTO DI FEGATO	tra con DI FEGATO

sopravvivenza a 5 anni (registro europeo- van Keimpema 2011) (follow up: medio 5 anni)

58 (1 studio osservazionale)	non importante	non importante	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	⊕⊕⊕○ MODERATA		53/58 (91.4%)	non stimabile	0 per 1.000	
------------------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---	------------------	--	---------------	---------------	-------------	--

sopravvivenza a 5 anni (registro Ontario- Alsager2021) (follow up: mediana 6.3 anni)

Domanda: trapianto di fegato rispetto a nessun confronto per pazienti con fegato policistico

van Keimpema L, Nevens F, Adam R, et al. Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study. *Transpl Int* 2011; 24:1239–1245; Alsager, M., Neong, S.F., Gandhi, R. et al. Liver transplantation in adult polycystic liver disease: the Ontario experience. *BMC Gastroenterol* 2021;21(1):115.

Certainty assessment						Sintesi dei risultati					
51 (1 studio osservazionale)	non importante	non importante	non importante	non importante	tutti i plausibili confondenti residui suggerirebbero un effetto spurio, mentre non è stato osservato alcun effetto	 MODERATA		47/51 (92.2%)	non stimabile	0 per 1.000	

Appendice 3

Conflitto di Interessi (eventuali consulenze, funding, advisory boards, speakers' bureaus, invited speeches, travel grants, stock options relativi alle industrie farmaceutiche/di diagnostica interessate all'oggetto della Linea Guida)

Disclosures:

- Maurizio Pompili: Nulla da dichiarare
- Giuseppe Cabibbo: Nulla da dichiarare
- Ilario de Sio: Nulla da dichiarare
- Mauro Grova: Nulla da dichiarare
- Massimo Iavarone: Nulla da dichiarare
- Francesco Santopaolo: Nulla da dichiarare
- Fabrizio Calliada: Nulla da dichiarare
- Rita Golfieri: Nulla da dichiarare
- Irene Pettinari: Nulla da dichiarare
- Salvatore Gruttadauria: Nulla da dichiarare
- Duilio Pagano: Nulla da dichiarare
- Maurizio Soresi: Nulla da dichiarare
- Francesco Ardito: Nulla da dichiarare
- Umberto Cillo: Nulla da dichiarare
- Maria Guido: Nulla da dichiarare
- Enrico Brunetti: Nulla da dichiarare
- Tommaso Manciuilli: Nulla da dichiarare
- Agostino Colli: Nulla da dichiarare

Modalità di gestione degli eventuali conflitti di interessi:

Tutti gli autori della Linea Guida hanno compilato il modulo per la dichiarazione di conflitto di interessi (COI) adattato dal Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG.

Sono stati assegnati tre livelli di potenziale conflitto:

- 1) Assente, minimo o insignificante.
- 2) Potenzialmente rilevante
- 3) Rilevante

Ad ogni livello di potenziale conflitto sono state decise le successive misure da intraprendere:

- 1) in caso di conflitto “assente, minimo o insignificante”: Nessuna (piena partecipazione ai lavori).
- 2) In caso di conflitto “potenzialmente rilevante”:
 - a) Piena partecipazione ai lavori con disclosure pubblica dell’interesse nel documento finale della linea guida.
 - b) Esclusione parziale dai lavori (nella parte attinente all’interesse dichiarato e nella relativa decisione).
- 3) In caso di conflitto “Rilevante”:
 - a) Esclusione parziale dai lavori (nella parte attinente l’interesse dichiarato e nella relativa decisione).
 - b) Esclusione totale dai lavori.

In base alle risposte fornite nessun membro del panel ha dichiarato conflitti di natura “rilevante” e nemmeno “potenzialmente rilevante”. Si è quindi deciso tutti i singoli membri del panel partecipassero al processo decisionale.

Finanziamenti esterni:

Nessuno; non vi sono stati sponsor istituzionali né commerciali.

Appendice 4:

Dichiarazioni

- Tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.
- La Linea Guida non sarà presentata o pubblicata (in tutto o in parte) con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione.

Strategie di implementazione, monitoraggio, aggiornamento e revisione

Al fine di garantire l'efficacia e la piena applicabilità delle raccomandazioni, questo documento sarà sottoposto a revisione ANNUALE da parte panel di esperti ed eventualmente rivisto e aggiornato sulla base delle nuove evidenze scientifiche disponibili, nel rispetto delle normative vigenti.

Inoltre, il panel Linee Guida "Lesioni epatiche benigne" e le rispettive Società Scientifiche (AISF, SIRM, SIC, SIUMB, AICEP, SITO, SIAPEC-IAP) di riferimento, hanno in programma le opportune attività di diffusione (a mezzo di eventi scientifici, educazionali e pubblicitari rivolti agli operatori interessati, agli stakeholders ed alle associazioni di pazienti) e di implementazione (a mezzo di PDTA opportunamente redatti sulla base delle raccomandazioni formulate e degli specifici contesti di applicazione) del documento, nonché le strategie di monitoraggio ed i relativi indicatori di aderenza alle raccomandazioni.

Eventuali suggerimenti riguardo a ulteriori quesiti inerenti i temi trattati da questo documento saranno accolti e valutati per l'eventuale inclusione negli aggiornamenti futuri della LG.

Fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione

Sono stati presi in considerazione come fattori facilitanti o ostacoli per l'applicazione:

- la disponibilità nel territorio nazionale di apparecchiature di imaging e di competenze per le procedure diagnostiche e di follow up;
- la disponibilità nel territorio nazionale di apparecchiature e di competenze per la diagnosi istologica compresa la definizione dei sottotipi di adenomi epatici.
- La distribuzione nel territorio nazionale delle competenze specifiche chirurgiche e di radiologia interventistica

La valutazione di tali fattori è stata effettuata dai rappresentanti delle competenti società scientifiche sulla base dei dati disponibili: Società Italiana di Radiologia Medica e Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia per le tecniche di imaging; Società Italiana di Anatomia patologica e di Citologia Diagnostica per le valutazioni istologiche; Società Italiana di Chirurgia, Associazione Italiana di Chirurgia Epatobilio-Pancreatica e Società Italiana Trapianti d'Organo per le tecniche chirurgiche.

La diffusione delle tecniche radiologiche e di imaging risulta piuttosto omogenea e capillare sul territorio nazionale e non sembra rappresentare un ostacolo alla implementazione delle raccomandazioni. L'uso di tecniche specifiche di maggiore complessità è stato suggerito solo per la definizione di quesiti complessi e meno frequenti.

Anche le tecniche chirurgiche sono discretamente distribuite in modo uniforme sul territorio nazionale con centri di riferimento per il trapianto maggiormente localizzate nelle aree centro-settentrionali. Tale distribuzione non sembra comunque rappresentare un ostacolo all'applicazione delle raccomandazioni.

Infine, la definizione istologica e in particolare la sotto-tipizzazione degli adenomi epatici pone problemi di disponibilità degli strumenti tecnici e delle competenze che sono concentrati in pochi centri di riferimento. Nella formulazione delle raccomandazioni si è tenuto conto di tale difficoltà suggerendo un uso limitato ed appropriato di tali metodiche.

AGREE Reporting Checklist 2016

Questa checklist intende costituire un riferimento per il reporting delle linee guida

Dimensione 1	OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE
Dimensione 2	COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS
Dimensione 3	RIGORE METODOLOGICO
Dimensione 4	CHIAREZZA ESPOSITIVA
Dimensione 5	APPLICABILITÀ
Dimensione 6	INDIPENDENZA EDITORIALE

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
1. OBIETTIVI <i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida.</i> <i>I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> X Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.) <input type="checkbox"/> Target (es. paziente, popolazione, società) <input type="checkbox"/> Benefici o risultati attesi	8-10
2. QUESITI <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> X Popolazione target <input checked="" type="checkbox"/> X Interventi o esposizioni <input checked="" type="checkbox"/> X Confronti (se appropriati.) <input checked="" type="checkbox"/> X Outcome <input checked="" type="checkbox"/> X Setting o contesto assistenziale	11-69 11-69 11-69 11-69 11-69
3. POPOLAZIONE <i>Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> X Popolaz. target, genere ed età <input checked="" type="checkbox"/> X Condizioni cliniche (se rilevanti) <input checked="" type="checkbox"/> X Sev./stadio malattia (se rilevante) <input checked="" type="checkbox"/> X Comorbidità (se rilevanti) <input type="checkbox"/> Popolazioni escluse (se rilevanti)	11-69 11-69 11-69 11-69

Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
4. MEMBRI DEL GRUPPO <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> X Nome e cognome <input checked="" type="checkbox"/> X Professione (es. medico, econom.) <input checked="" type="checkbox"/> X Specialità (es. neurochirurgo, oncologo) <input checked="" type="checkbox"/> X Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital) <input checked="" type="checkbox"/> X Area geografica (es. Seattle, WA) <input checked="" type="checkbox"/> X Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	2-4 2-4 2-4 2-4 2-4 2-4
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET <i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.</i>	<input type="checkbox"/> Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze) Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group). <input type="checkbox"/> Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni <input type="checkbox"/>	NA
6. UTILIZZATORI TARGET <i>Riportare gli utilizzatori target della linea guida</i>	<input type="checkbox"/> X Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker) <input type="checkbox"/> Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.) <input type="checkbox"/>	App. 4

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA <i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> X Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (MEDLINE) X Range temporale <input type="checkbox"/> X Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , etc.) <input type="checkbox"/> X Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice <input type="checkbox"/>	8-10 App.2 9 8-10 App.2 8-10 App.2
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE <i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il rationale, se opportuno.</i>	<input type="checkbox"/> X Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) <input type="checkbox"/> X Disegno di studio <input type="checkbox"/> X Interventi(o esposiz.) <input type="checkbox"/> X Confronti (se rilevante) <input type="checkbox"/> X Outcome <input type="checkbox"/> X Lingua di pubblicaz. (se rilevante) <input type="checkbox"/> Contesto assistenziale (se rilevante)	8-10 App.2 8-10 App.2 8-10 App.2 8-10 App.2 8-10 App.2 8-10 App.2
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE <i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i>	<input type="checkbox"/> X Disegno degli studi inclusi <input type="checkbox"/> X Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati <input type="checkbox"/> X Rilevanza degli outcome primari e secondari <input type="checkbox"/> X Consistenza risultati tra i diversi studi <input type="checkbox"/> Direzione dei risultati tra i diversi studi <input type="checkbox"/> Entità dei benefici rispetto ai rischi <input type="checkbox"/> Applicabilità al contesto assistenziale reale	8-10 App.2 8-10 App.2 8-10 App.2 8-10 App.2
10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i>	<input type="checkbox"/> X Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.) <input type="checkbox"/> X Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.) <input type="checkbox"/> Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.)	8-10 8-10

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
11. BENEFICI E RISCHI <i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> X Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto <input checked="" type="checkbox"/> X Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto <input type="checkbox"/> Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni <input checked="" type="checkbox"/> X Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	11-69 11-69 11-69
12. LEGAME ESPLICITO TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i>	<input type="checkbox"/> X Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni <input type="checkbox"/> X Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche) <input type="checkbox"/> X Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabella delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	8-10 11-69 App.2 11-69 App.2
13. REVISIONE ESTERNA <i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> X Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, etc.) <input type="checkbox"/> Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte) <input checked="" type="checkbox"/> X Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.) <input type="checkbox"/> X Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali) <input type="checkbox"/> X Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	10 10 10 10
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO <i>Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.</i>	<input type="checkbox"/> X Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata <input type="checkbox"/> X Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida <input checked="" type="checkbox"/> X Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	App.4 App.4 App.4
Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA		

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
<p>15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> X Raccomandazione <input checked="" type="checkbox"/> X Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.) <input type="checkbox"/> X Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.) <input type="checkbox"/> X Specifiche avvertenze o controindicaz., se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata) <input type="checkbox"/> X Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	11-69 11-69 11-69 11-69 11-69
<p>16. OPZIONI DI GESTIONE <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> X Descrizione delle varie opzioni <input checked="" type="checkbox"/> X Popolazione o cond. clinica più appropriata per ciascuna opzione	11-69 11-69
<p>17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i></p>	<input type="checkbox"/> X Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi <input type="checkbox"/> Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	11-69 App.1

Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> X Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati	App.4
	<input type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali <i>stakeholders</i> , sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione)	
	<input checked="" type="checkbox"/> X Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili)	App.4
19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i>	<input type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni	
	<input type="checkbox"/> Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: <ul style="list-style-type: none"> ○ X Sommario dei documenti della linea guida ○ Link a checklist e algoritmi ○ Link a manuali <i>how-to</i> ○ Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) ○ Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) ○ Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida 	5-7

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
<p>20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.) Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, etc.) <input type="checkbox"/> Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure) <input type="checkbox"/> Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni 	NA
<p>21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO <i>Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni <input type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche <input checked="" type="checkbox"/> X Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori <input checked="" type="checkbox"/> X Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori 	<p>App.4</p> <p>App.4</p>

Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
22. ENTE FINANZIATORE <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i>	<input type="checkbox"/> X Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento <input type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	App.3
23. CONFLITTI DI INTERESSE <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i>	<input type="checkbox"/> X Tipologie di conflitti di interessi considerate <input checked="" type="checkbox"/> X Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse <input checked="" type="checkbox"/> X Descrizione dei conflitti di interesse <input type="checkbox"/> Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	App.3 App.3 App.3

Per ulteriori informazioni sulla AGREE Reporting Checklist, visita il sito web dell'AGREE Enterprise a: www.agreetrust.org.

CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

Melissa C Brouwers, Kate Kerkvliet e Karen Spithoff hanno sviluppato l'AGREE Reporting Checklist. Kate Kerkvliet ha coordinato il processo di consultazione esterna, analizzato i dati e redatto la prima bozza del manoscritto. Melissa C Brouwers e Karen Spithoff hanno revisionato la bozza del manoscritto e tutti gli autori, inclusi i membri dell'AGREE Next Steps Consortium, hanno approvato la versione finale.

Membri dell'AGREE Next Steps Consortium: George Browman, Jako Burgers, Françoise Cluzeau, Dave Davis, Gene Feder, Beatrice Fervers, Ian Graham, Jeremy Grimshaw, Steven Hanna, Michelle Kho, Peter Littlejohns, Julie Makarski, e Louise Zitzelsberger. Melissa C Brouwers è il garante del manoscritto.

FONTI DI FINANZIAMENTO

Lo sviluppo dell'AGREE Reporting Checklist è stato finanziato dal Canadian Institutes of Health Research (CIHR #125987).

CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti gli autori hanno compilato il modulo per la disclosure dei conflitti di interesse dell'ICMJE disponibile a: www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (disponibile su richiesta all'indirizzo per la corrispondenza) e dichiarano: finanziamento del Canadian Institutes of Health Research per il presente lavoro; nessuna relazione finanziaria negli ultimi tre anni con organizzazioni che potrebbero avere interessi nel presente lavoro; nessuna altra relazione o attività che potrebbe influenzare il presente lavoro.

APPROVAZIONE ETICA

Il comitato etico dell'Hamilton Health Sciences/McMaster University (#05-413) ha approvato lo sviluppo dello strumento AGREE II, sul quale si basa l'AGREE Reporting Checklist. Considerati minimali i rischi per i partecipanti, non è stata richiesta l'approvazione del comitato etico per la survey di revisione dell'AGREE Reporting Checklist.

PROVENIENZA

Tradotto [con permesso](#) da: AGREE Reporting Checklist. Disponibile a: www.agreetrust.org/resource-centre/agree-reporting-checklist

NOTE ALLA VERSIONE ITALIANA

La Fondazione GIMBE ha realizzato la traduzione italiana della checklist senza alcun finanziamento istituzionale o commerciale.

TEAM CHE HA REALIZZATO LA VERSIONE ITALIANA

Responsabile scientifico

Antonino Cartabellotta, Fondazione GIMBE

Coordinamento editoriale

Marco Mosti, Fondazione GIMBE

Traduzione

Antonio Simone Laganà, Medico, U.O.C. Ginecologia e Ostetricia, Università di Messina

Revisione editoriale

Elena Cottafava, Fondazione

GIMBE Roberto Luceri,

Fondazione GIMBE