UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA

Dottorato di Ricerca in "*Metodologie Sperimentali e Applicazioni Tecnologiche in Chirurgia*"

LA CHIRURGIA LAPAROSCOPICA NELLA SURRENALECTOMIA

Autore: Dr. Giuseppe Virzì

Tutor: Prof. Massimiliano Veroux

Coordinatore: Prof. Pierfrancesco Veroux

Per Francesco Enrico Maria

INTRODUZIONE

Il campo della patologia surrenalica ha visto impegnati, nel corso degli anni, eminenti studiosi e scienziati che hanno progressivamente dato il loro contributo alla migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici e delle possibili opzioni terapeutiche in questo ambito.

Sin dalla prima tavola anatomica che ritraeva i rapporti tra ghiandole surrenali, reni, aorta e vena cava, datata 1563 ad opera di Eustachio, si deve passare al XIX e XX secolo con nomi illustri come Thomas Addison nel 1855, Harvey Cushing nel 1932 e Jerome Conn nel 1952, per avere una chiara caratterizzazione di quegli squilibri ormonali che stanno alla base delle più comuni patologie surrenaliche che oggi portano i loro nomi.

Dal punto di visto chirurgico solo nel 1926 veniva finalmente descritto il primo intervento di exeresi di un feocromocitoma ad opera di Charles Mayo negli USA e Roux in Svizzera tramite un accesso anteriore transperitoneale; a questa metodica seguiva nel 1936 l'introduzione dell'approccio retroperitoneale posteriore ad opera di Young che permetteva al chirurgo di trattare la patologia surrenalica senza dover accedere alla cavità peritoneale.

Dopo l'iniziale descrizione e caratterizzazione delle suddette tecniche agli inizi del secolo scorso, poco è cambiato nei successivi decenni dal punto di vista operatorio; questo fino ai primi anni novanta, periodo in cui l'evoluzione dei sistemi ottici e lo sviluppo di uno strumentario adeguato hanno permesso l'estensione della chirurgia laparoscopica al trattamento della patologia surrenalica. Le piccole dimensioni dell'organo, la natura benigna della gran parte della patologia della ghiandola e le difficoltà nell'adeguata

esposizione chirurgica per via convenzionale[1-6], insieme ad una più facile accettazione dell'intervento da parte del Paziente, hanno ulteriormente supportato la spinta verso l'approccio laparoscopico.

Snow eseguì la prima adrenalectomia transaddominale laparoscopica di successo in un Paziente con un ematoma della ghiandola surrenalica destra nel 1991 [38].

Pietra miliare nella evoluzione della chirurgia surrenalica è la pubblicazione nel 1992[1] di una breve lettera all'editore del *New England Journal of Medicine* inviata dal Dr. Michel Gagner, all'epoca responsabile della divisione di chirurgia generale dell' *Hotel-Dieu* di Montreal.

In questa breve comunicazione l'Autore descrive, per la prima volta nella letteratura mondiale, i primi tre casi di trattamento laparoscopico di comuni patologie surrenaliche. Da quella iniziale corrispondenza, sono scaturiti numerosi altri studi che hanno

confermato il ruolo e chiarito le indicazioni della chirurgia miniinvasiva in questo ambito.

Il testo che segue, prendendo spunto dalla recente esperienza in questo campo della Divisione di Chirurgia Addominale e Trapianti d'Organo di I.S.M.E.T.T. (Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione) di Palermo, vuole essere una revisione della esistente letteratura in materia, con il fine di rivalutare le adeguate indicazioni chirurgiche, descrivendo le diverse tecniche operatorie, esponendone i vantaggi, possibili complicanze e controindicazioni.

Nelle pagine che seguono analizziamo la patologia surrenalica e le indicazioni all'intervento chirurgico, presentiamo una breve descrizione anatomica e tecnica e discutiamo i nostri risultati in rapporto alla esistente letteratura in materia. Volontariamente omettiamo gran parte della valutazione diagnostica preoperatoria che è

per noi ambito strettamente endocrinologico e come tale esula da questa trattazione.

INDICAZIONI CHIRURGICHE

La più semplice maniera di avvicinarsi alla patologia surrenalica e da lì identificare quella che risulta accessibile e correttamente indicata per un trattamento chirurgico per via laparoscopica è probabilmente quella di considerare la ghiandola nelle sue unità, embriologicamente e funzionalmente ben definite: Corticale e Midollare.

La Corticale costituisce l'80-90% del volume della ghiandola, invece la Midollare costituisce poco più del 10-20% del rimanente volume ghiandolare.

Un capitolo a parte merita la discussione degli *"Incidentalomi"* surrenalici sia per le loro peculiarità diagnostiche che per quelle terapeutiche.

Patologia della Corteccia Surrenalica.

La corticale surrenalica può essere sede di patologie che coinvolgono la ghiandola *in toto*, che ne interessano un ben definito istotipo cellulare in una delle "*zone*" - glomerulare, fascicolata, reticolare (la zona glomerulare è il sito della produzione dell'ormone mineralcorticoide aldosterone, mentre le altre due zone producono rispettivamente glucocorticoidi e androgeni surrenalici); possono anche presentarsi con tessuto parzialmente differenziato, dal punto di vista funzionale ed istologico, nel raro carcinoma surrenalico o altresì come masse tumorali benigne di tessuto adiposo o muscolare ectopico, nella evenienza di benigni angiomiolipomi.

Iperplasia surrenalica.

Il coinvolgimento complessivo della ghiandola vede la comparsa di modifiche *iperplastiche* che si accompagnano ad incrementata funzione endocrina con adattamenti strutturali compensatori. Circa il 20% di questi Pazienti[7] presenterà alterazioni patologiche primarie della ghiandola, ACTH-indipendenti, nei quadri di: ipertrofia surrenalica micronodulare autoimmune primitiva, in genere a carattere familiare, o iperplasia macronodulare della corteccia GIP sensibile.[8]

Nel rimanente 80% dei Pazienti il quadro patologico è rappresentato dall'iperplasia ghiandolare secondaria ad eccessiva secrezione di ACTH; sia che questo derivi da un adenoma ipofisario

(Malattia di Cushing)*, o dovuta a produzione ectopica di ACTH nel quadro di una sindrome paraneoplastica.

Il trattamento di scelta nel trattamento di Malattia di Cushing è rappresentato dalla ipofisectomia transfenoidale che ha una percentuale di successo di circa l'80%; la radioterapia e la terapia medica sono utili aggiunte terapeutiche al trattamento chirurgico. Unicamente nel quadro di un fallimento dei suddetti trattamenti[9] è indicata l'exeresi ghiandolare che è rappresentata dalla surrenalectomia bilaterale laparoscopica.

Per quel che riguarda le sindromi paraneoplastiche, i microcitomi polmonari ed i carcinoidi bronchiali sono le sedi più comuni di produzione ectopica di ACTH, sebbene molteplici altre ne siano state descritte in letteratura: carcinoidi intestinali, tumori

® Per chiarezza ricordiamo che si definisce sindrome di Cushing la presenza di ipercortisolismo a prescindere dalla sede primaria della patologia, mentre come malattia di Cushing si identifica una patologia a primitiva sede ipofisaria.

endocrini del pancreas, cistoadenomi pancreatici, carcinomi midollari della tiroide nonché feocromocitomi.[10]

Il trattamento di scelta, in questi Pazienti, è rappresentato dalla rimozione del tumore primitivo, o dal debulking di patologia non resecabile e di recidive. Un'adrenalectomia chimica con terapia medica con metirapone ha avuto qualche successo in casi in operabili. Una surrenalectomia bilaterale, anche qui laparoscopica, potrebbe beneficiare quei rari, selezionati Pazienti con gravi sintomi da ipercortisolismo non controllabili con terapia medica o dopo fallita localizzazione del tumore primitivo.[11]

Adenomi surrenalici.

Nel caso in cui la patologia coinvolga un ben definito istotipo ci troveremo di fronte a neoplasie benigne che prendono il nome di adenomi e che possono produrre sintomi associati ad una selettiva iperattività endocrina. In questo ambito identifichiamo manifestazioni patologiche come adenomi secernenti corticosteroidi, mineralcorticoidi (Sindrome di Conn), ormoni sessuali.

Nel caso in cui queste neoformazioni non siano funzionanti la loro diagnosi sarà accidentale o legata a sintomi da compressione nel raro caso di grandi dimensioni; l'inquadramento diagnostico e terapeutico di questi che vengono identificati come incidentalomi sarà trattato in un capitolo a parte.

Secondo i dati più recenti in una percentuale che varia tra il 10 ed il 25% dei Pazienti con Sindrome di Cushing verrà diagnosticato

un adenoma funzionante della corteccia surrenalica.[12] Nel caso di Pazienti ipertesi, è stato dimostrato che un work up completo identifica un iperaldosteronismo primitivo alla base della patologia ipertensiva in circa l'8.5% dei Pazienti.[13] Di questi, circa il 70% avrà un adenoma funzionante surrenalico, il 30% iperplasia bilaterale ghiandolare e meno dell' 1% un carcinoma surrenalico funzionante.[14]

Mentre gli adenomi comunemente producono sindromi da eccessiva secrezione di glucocorticoidi o mineralcorticoidi, solo raramente si manifestano con sindromi adrenogenitali da iperproduzione di ormoni sessuali. Nei rari casi che hanno questa presentazione è d'obbligo sospettare un carcinoma surrenalico.[15]

Le attuali indicazioni chirurgiche comunemente accettate prevedono la rimozione per via laparoscopica di tutte le neoplasie funzionanti della corteccia surrenalica che abbiano dimensioni inferiori ai 6-8 cm.[9] Sebbene alcuni Autori si siano spinti a rimuovere

masse di dimensioni superiori ai 12 cm per via laparoscopica[16] l'elevato rischio di patologia neoplastica maligna fa optare per un approccio chirurgico tradizionale in queste circostanze.

Percentuali di successo terapeutico dopo resezione di tumori funzionanti sono state descritte variare dal 70-90% dei casi trattati sia con tecnica tradizionale che con tecnica laparoscopica.[17]

E' utile ricordare che per quei Pazienti sottoposti a surrenalectomia per sindrome di Cushing sarà necessaria una terapia sostitutiva con idrocortisone fino a due anni dopo l'intervento a causa della soppressione funzionale della ghiandola controlaterale.[18]

Carcinoma surrenalico.

Questa è un'entità rara, che arriva a rappresentare non più dello 0.05-0.2% di tutte le neoplasie, ma che ha di regola in andamento particolarmente aggressivo. La presentazione più comune è quella di una sindrome di Cushing rapidamente progressiva con tratti di sindrome adrenogenitale con virilizzazione in circa il 36-60% dei Pazienti[7] e che contrasta con il normale decorso indolente di un adenoma surrenalico funzionante. Oltre il 75% dei Pazienti si presenta ad uno stadio avanzato (stage III-IV) con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 22%.[19] Il trattamento di elezione è rappresentato da una adrenalectomia tradizionale con ampi margini di resezione. La chemioterapia in questi Pazienti ha fino ad oggi un ruolo molto limitato.

La maggior parte dei carcinomi surrenali al momento della presentazione clinica sono sintomatici e di notevoli dimensioni, con un diametro medio di 12.4 cm.[20] Solo circa il 10% di questi tumori vengono identificati quando sono di ridotte dimensioni ed asintomatici, diagnosticati come incidentalomi.[20,21,22]

Midollare surrenalica.

La patologia della midollare surrenalica è primariamente rappresentata dal feocromocitoma, neoplasia surrenalica che origina dalle cellule cromaffini e che secerne catecolamine. Sebbene alla nascita la maggior parte di queste cellule vada incontro a degenerazione permanendo primariamente a livello della midollare, queste possono sporadicamente permanere a qualsiasi livello della catena gangliare del simpatico. Questo spiega il motivo della possibilità di localizzazioni extrasurrenaliche di feocromocitomi seppure con minore frequenza, approssimativamente nel 10% dei casi nella esistente letteratura.

La regola del dieci è spesso citata per inquadrare epidemiologicamente i feocromocitomi: questi tumori sono bilaterali nel 10% dei casi, extrasurrenalici nel 10%, maligni nel 10%, familiari

nel 10% e presenti nell'infanzia nel 10% dei casi. Spesso si presentano con pattern ereditario all'interno di quadri multiendocrini, di neurofibromatosi o di semplici quadri familiari.

I feocromocitomi colpiscono in generale lo 0,1-0,2% di tutti i Pazienti con ipertensione [39] .

Sebbene la storica descrizione clinica preveda un corteo sintomatologico caratterizzato da segni della eccessiva secrezione di catecolamine: ipertensione, cefalea, palpitazioni, sudorazione (queste ultime tre rappresentano la classica triade sintomatologica). Un recente studio sul trattamento chirurgico di questa patologia ha dimostrato queste caratteristiche solo nel 44% dei Pazienti.[23] Il 10% dei Pazienti si presentava con segni acuti di crisi ipertensiva e di insufficienza multiorgano mentre il 46% veniva diagnosticato accidentalmente in corso di indagini diagnostiche per altre patologie.

Il processo diagnostico prevede uno screening delle catecolamine nelle urine nelle 24 ore (epinefrina, norepinefrina e dopamina) e dei loro metaboliti come acido vanilmandelico, normetanefrina e metanefrina. Le metanefrine urinarie hanno una sensibilità del 98% e sono altamente specifiche per i feocromocitomi; i livelli plasmatici delle metanefrine recentemente si sono dimostrati tests sensibili e specifici per il feocromocitoma, per lo più in Pazienti con patologie ereditarie [40,41,42,43]. Tale studio si completa con studi atti a localizzare la lesione, mediante TAC, RMN o scintigrafia con I^{131}-MIBG. La utilità di questi studi, oltre a localizzare la lesione permette anche di orientarsi adeguatamente verso la possibile malignità del processo neoplastico e da qui decidere riguardo al più appropriato trattamento chirurgico. Patologie a localizzazione extrasurrenalica hanno maggiori probabilità di essere maligne; alla stessa maniera la presenza di linfonodi aumentati di volume, o segni di invasione locale

della neoplasia fanno sospettare la non benignità del processo neoplastico.[16] L'associazione con neoplasie multiendocrine è un altro fattore che aumenta il rischio di malignità.

Approssimativamente il 12-29% dei feocromocitomi sono maligni, ma non ci sono criteri istologici definitivi che ne definiscono la malignità. Tradizionalmente, si parla di lesioni maligne quando c'è evidenza di invasione alle strutture adiacenti o se ci sono metastasi a distanza.

Mentre per la patologia benigna è ben codificato l'uso della chirurgia laparoscopica a fine resettivo, per quel che riguarda la patologia maligna deve essere intrapreso un discorso a parte. Il feocromocitoma oramai viene ad essere localizzato pre-operatoriamente con una grande accuratezza; questo, congiuntamente ad una adeguata preparazione pre-operatoria, ha permesso di diminuire l'utilizzo della tecnica open a favore di quella laparoscopica

che è ormai diventata la procedura di scelta per la resezione di questi tumori, riservando la tecnica open alla resezione dei grandi e potenzialmente maligni feocromocitomi [44,45] .

Incidentalomi.

Il diffuso utilizzo di metodiche diagnostiche sempre più avanzate ha determinato la crescente frequenza di diagnosi accidentali di tumori surrenalici che per tale motivo vengono definiti incidentalomi. La definizione di incidentaloma è, infatti, quella di una lesione scoperta durante controlli strumentali eseguiti per ragioni non correlate. Diverse casistiche hanno riportato un'incidenza di diagnosi di queste neoplasie intorno al 5%.[21,22,24] E' stato inoltre stimato che una percentuale che va dallo 0.3% al 5% di tutte le TC-addome eseguite per altre indicazioni dimostrerà masse surrenaliche accidentali.[25,26]

Sono da escludere da questa definizione i tumori scoperti in studi eseguiti per valutare i sintomi dell'ipersecrezione o per stadiare Pazienti con cancro.

I Pazienti con incidentaloma raramente presentano una sindrome di Cushing clinicamente evidente, ma è più comune che presentino una sindrome di Cushing sub-clinica. Quest'ultima sembra occorrere nell'8% delle masse surrenaliche scoperte casualmente [46].

A causa della relativa frequenza è necessario che radiologi, endocrinologi e chirurghi abbiano una adeguata conoscenza di queste neoplasie, dell'appropriato work-up e delle indicazioni all'intervento chirurgico. Il passo fondamentale è determinare se il Paziente ha manifestazioni cliniche da ipersecrezione di aldosterone, glucocorticoidi o catecolamine, perché virtualmente tutti i tumori secernenti devono essere resecati.

Determinare il potenziale di evoluzione maligno di un incidentaloma è molto difficile . La dimensione della lesione è un importante fattore per la determinazione della malignità. La possibilità dell'insorgenza di un carcinoma adrenocorticale aumenta in maniera variabile dal 35-98% per le lesioni surrenaliche >6 cm: questo cut-off, tuttavia, non è assoluto in quanto si sono visti casi di insorgenza di carcinoma surrenalico in masse <6 cm. Alla immagine TC alcune caratteristiche degli incidentalomi ci predicono la possibile malignità: le lesioni benigne hanno caratteristiche di omogeneità, capsularità, margini regolari e tendono ad essere ipoattenuate; le lesioni maligne tendono ad essere disomogenee con bordi irregolari e appaiono iperattenuate.

La storia clinica è fondamentale in quanto il 99% dei Pazienti con iperaldosteronismo primario sarà iperteso al momento della diagnosi[27], mentre solo il 60% dei Pazienti con feocromocitoma ha

una storia di ipertensione arteriosa, più spesso (90% dei casi) associandosi sintomi non specifici come cefalea, sudorazione, palpitazioni, nervosismo, nausea, dolore toracico.[27,28] Una familiarità per neoplasie multiendocrine tipo 2A e 2B può essere oltremodo utile in quanto un feocromocitoma si presenterà nel corso della vita di circa il 40% di questi Pazienti. Gli adenomi surrenalici secernenti glucocorticoidi sono estremamente rari in assenza di sintomi da ipercortisolismo, mentre l'insorgenza acuta di sindrome di Cushing e segni di virilizzazione associati a dolore addominale[20] devono far immediatamente sospettare la possibilità di patologia maligna. Fattore da non trascurare è infine la anamnesi personale di altre patologie neoplastiche, potendo questa massa essere una localizzazione metastatica di un tumore primitivo in altra sede: patologie neoplastiche polmonari, mammarie, gastriche, pancreatiche, coliche,

renali, melanoma e linfoma hanno alte incidenze di localizzazioni metastatiche surrenali.

Alla valutazione clinica segue la diagnostica di laboratorio con il dosaggio urinario e serico ormonale per giungere alla definizione di patologia funzionante o meno, nonchè un approfondimento diagnostico d'immagine mediante TC spirale o RM per meglio definire le caratteristiche della massa, segni di invasione locale, possibilità di localizzazione extrasurrenalica sincrona o di metastasi.

Discorso a parte merita il ruolo attuale della citologia su agoaspirato. Al giorno d'oggi questa può essere utile solo nel Paziente con patologia maligna coesistente e quindi un'alta probabilità di patologia metastatica, nel quale la decisione può orientarsi verso il non intervento o verso un'approccio tradizionale piuttosto che laparoscopico.[29] La letteratura mondiale è, infatti, oramai uniformemente d'accordo nell'affermare che la citologia su

agoaspirato non è in grado di distinguere un adenoma surrenalico da un carcinoma in quanto le caratteristiche di invasione capsulare e vascolare non sono apprezzabili;[22] nel caso di feocromocitoma è ben noto il rischio di precipitare una crisi ipertensiva ed in più non esistono caratteristiche citologiche che siano in grado di differenziare con certezza tra forme maligne e benigne.[29]

Come già detto in precedenza, qualunque massa funzionante deve essere rimossa chirurgicamente mediante approccio laparoscopico. Se la massa risulta non funzionante, la decisione verrà basata principalmente sulle caratteristiche definite dalla TC o RM e, nel caso di patologie maligne extrasurrenaliche sincrone, sul risultato dell'agoaspirato.

Pazienti con tumori funzionanti devono essere trattati con l'adrenalectomia, che è anche raccomandata per i Pazienti con sindrome di Cushing sub-clinica se i livelli di ACTH plasmatici sono

soppressi ed i livelli di cortisolo urinario sono elevati perchè questi Pazienti sono ad alto rischio di progressione della malattia fino ad arrivare alla sindrome di Cushing. Pazienti con ACTH normale e cortisolo urinario libero normale possono anche beneficiare dell'adrenalectomia se hanno meno di 50 anni di età o hanno avuto perdita di peso recente, ipertensione, diabete o osteopenia [46,47].

Masse di diametro superiore ai 5-6 cm, per l'elevato rischio di evoluzione maligna, devono essere rimosse; nel caso in cui queste masse siano inferiori agli 8-10 cm in diametro[16,30] l'approccio laparoscopico è quello comunemente indicato. Nel caso di masse tumorali inferiori ai 5-6 cm è indicato un follow-up diagnostico a 3 e 12 mesi dalla diagnosi con indicazione all'intervento chirurgico se la massa aumenta di dimensioni, se la lesione rimane stabile a 12 mesi dalla diagnosi non è necessario ulteriore follow-up; anche in questo caso a meno di segni di localizzazione extrasurrenalica o di invasione

locale, un approccio laparoscopico è il più appropriato. Nel caso di sospetto di patologia maligna secondo le suddette caratteristiche, l'intervento di routine deve essere una surrenalectomia tradizionale con ampia exeresi.

Un recente studio dell' NIH (National Institutes of Health) raccomanda che gli incidentalomi surrenalici non-funzionanti >6 cm o quelli sospetti alle metodiche di imaging devono essere trattate con l'adrenalectomia per l'aumentata prevalenza di malignità in questo gruppo. Le lesioni <4 cm con imaging benigno sono da considerare non-trattabili chirurgicamente ma da seguire con un follow-up. Comunque , il trattamento delle lesioni di 4-6 cm rimane controverso poiché questo gruppo di Pazienti può essere trattato o con l'osservazione o con la chirurgia. A seconda degli autori le raccomandazioni sono differenti poiché includono alcuni la resezione di questi tumori a 3 cm, altri a 4 o a 5 cm.

Gli studi con follow-up indicano che le trasformazioni maligne per le masse surrenaliche non funzionanti sono rare. Pur tuttavia , un incremento delle dimensioni di 1 cm entro 2 anni di follow-up e titoli ormonali anormali sono fattori di rischio per l'ingrandimento del tumore. Il rischio cumulativo estimato per lo sviluppo di un tumore nel senso dell' ingrandimento e dell' iperfunzionalità ad un anno sono stimati nell'ordine dell'8% e del 4% rispettivamente. Comunque, le lesioni che crescono durante il follow-up vanno trattate con la surrenalectomia [46,47] .

Discorso a parte, per le recenti acquisizioni in letteratura, deve essere dedicato alla patologia metastatica a sede surrenalica. Metastasi da microcitoma polmonare, carcinoma renale, colo-rettale o da melanoma sono in genere multiple, disseminate e associate con una scadente prognosi. Ciononostante, in una minoranza di Pazienti è identificabile una metastasi singola: in questi casi è stato dimostrato

che la metastasectomia può risultare in aumentata sopravvivenza a lungo termine.[31,32] Le ghiandole surrenali sono comune sede di metastasi. Nel passato, quei Pazienti che presentavano lesioni sincrone o metacrone venivano giudicati inoperabili o terminali.[33] L'esperienza ottenuta negli ultimi 20 anni, dalla presentazione di iniziali case reports a serie più complete, ha confutato questi postulati oncologici. Esistono in letteratura 40 adrenalectomie per microcitoma polmonare e 35 resezioni per carcinoma renale metastatico che hanno presentato una sopravvivenza a lungo termine superiore al 40-60%. A conferma di questi risultati Luketich e Burt hanno dimostrato nella loro casistica che paragonando Pazienti con microcitoma e metastasi surrenalica singola trattati selettivamente con terapia chirurgica o con chemioterapia, la sopravvivenza del gruppo surrenalectomizzato era significativamente superiore, passando da una media di 8.5 mesi con solo chemioterapia a 31 mesi dopo chirurgia.[33]

Nei Pazienti con una storia di cancro non surrenalico e con una massa surrenalica monolaterale l'incidenza di malattia metastatica riportata va dal 32-73%. I siti primari includono i tumori del polmone, mammella, rene, melanoma e linfoma. Le metastasi surrenali che sono frequentemente bilaterali. La biopsia surrenalica non è raccomandata se la resezione surrenalica è già stata pianificata, le biopsie vengono di solito eseguite sotto guida TC.

Se una massa surrenalica solitaria viene trovata in un Paziente con una storia di tumore maligno non surrenalico, la resezione chirurgica può prolungare la sopravvivenza del Paziente, soprattutto nei Pazienti con storia di tumore polmonare non-small cells e di carcinoma a cellule renali .

Duh ed altri [47] resecano laparoscopicamente lesioni surrenaliche sospette per metastasi nei seguenti casi : 1)palliazione in Pazienti con

grandi, sintomatiche, sincrone metastasi surrenaliche; 2) con intento curativo; 3) per diagnosi.

Inizialmente numerosi reports hanno espresso dubbi riguardo la appropriatezza delle tecniche laparoscopiche per la rimozione di patologie neoplastiche maligne.[34] Ciononostante, con il migliorare della tecnica operatoria, così da permettere una completa dissezione laparoscopica speculare alle tecniche "oncologiche" della chirurgia tradizionale ed il diffuso utilizzo di sacche plastificate per la rimozione dello specimen operatorio, molti oggi propongono la resezione laparoscopica come adeguata nel trattamento della patologia maligna.

Rara patologia surrenalica

Esistono diverse altre lesioni che si presentano con minore frequenza nella ghiandola surrenalica. Tra queste ricordiamo l'emorragia intraparenchimale, che può presentarsi nel setting di un trauma addominale o in corso di terapia anticoagulante. I mielolipomi, che rappresentano il 5% dei tumori surrenalici primitivi, sono neoplasie benigne che possiedono una componente adiposa ed elementi del midollo osseo, interessanti perché possono arrivare ad assumere dimensioni notevoli e dare sintomi da compressione. Per questi tumori si raccomanda l'adrenalectomia se si ha il sospetto di malignità o se si ha sanguinamento nella lesione. I tumori > 4 cm hanno un aumentato rischio di emorragia spontanea e shock per il Paziente e sono da considerarsi una indicazione relativa

all'adrenalectomia[48]. Quando indicato, la surrenalectomia laparoscopica è il trattamento di scelta per questi tumori .

Le cisti surrenaliche, variabili in dimensioni, possono essere associate ad emorragia intracavitaria e richiedere intervento in emergenza. Nonché altre rare entità che occasionalmente possono presentarsi come incidentalomi, ganglioneuromi e neuroblastomi.

PREPARAZIONE PREOPERATORIA

Alcuni chirurghi raccomandano una preparazione intestinale a causa della prossimità del colon al campo operatorio. Altri raccomandano la somministrazione di un vaccino antipneumococcico nelle adrenalectomie sinistre nel rischio di accidentale lesione splenica. Nella nostra esperienza l'utilizzo della preparazione colica è diventato di routine perché appare migliorare l'esposizione del campo operatorio e ridurre il rischio di accidentale lesione colica. La somministrazione del vaccino antipneumococco non è, invece, routinario; questo dato è giustificato dalla rarità delle lesioni spleniche e dalla possibilità comunque di somministrare il vaccino nel periodo postoperatorio. Di routine è la profilassi antitrombotica come del resto in qualunque altro ambito di chirurgia addominale. Per quei Pazienti con diagnosi, certa o presunta, di feocromocitoma sono presenti

diverse opzioni di trattamento, ma la più comunemente eseguita è rappresentata dall'utilizzo di un alfa-bloccante per almeno una settimana nel periodo preoperatorio, seguita dall'utilizzo di beta-bloccanti nel periodo intraoperatorio per ottimizzare il controllo pressorio. Pazienti con aldosteronomi, possono presentarsi con severo deficit di potassio che deve essere corretto nel periodo preoperatorio, questa correzione è facilitata da farmaci antialdosteronici come lo spironolattone. Quei Pazienti con sindrome di Cushing possono avere gli effetti della ipersecrezione cortisolica controbilanciati da farmaci come metirapone, ketoconazolo, mitotano.

TECNICA CHIRURGICA LAPAROSCOPICA

Tre metodiche chirurgiche sono state descritte per l'exeresi laparoscopica della ghiandola surrenalica:

1. Supino transperitoneale
2. Laterale transperitoneale
3. Retroperitoneale

Sebbene la prima abbia il vantaggio di offrire al chirurgo uno spazio operatorio familiare ed ampio, in media sono necessari più accessi (*"ports"*) per ottenere una adeguata retrazione degli organi addominali ed un'appropriata esposizione del campo operatorio. Oggi questa viene annoverata unicamente con un fine storico – è stato il

primo approccio laparoscopico utilizzato da Gagner – ma non ha, attualmente, alcun ruolo nelle opzioni terapeutiche.

I sostenitori dell'approccio retroperitoneale citano i seguenti vantaggi teorici: minore quantità di CO2 utilizzata, minori complicanze addominali, minori problemi cardiopolmonari. Accanto a questi si pongono gli svantaggi della tecnica che sono rappresentati da un campo operatorio più limitato ed angusto, minore possibilità di controllo in caso di emorragia e perdita del pneumoperitoneo quando la membrana peritoneale viene violata.[16]

Seguendo la prima descrizione tecnica di Gagner,[1] che rimane oggi la più diffusamente utilizzata, noi eseguiamo un approccio laterale transperitoneale.

Di seguito si darà una descrizione dettagliata delle caratteristiche tecniche proprie dell'approccio destro paragonato all'approccio controlaterale; esistono però dei passi fondamentali

iniziali che sono comuni e che permettono una appropriata esecuzione dell'intervento.

Passi di tecnica.

Il Paziente è posizionato in decubito laterale. Un cuscino in gel è posizionato sotto il fianco ed un altro sotto il cavo ascellare del lato su cui il Paziente decombe. Ambedue le braccia sono posizionate su supporti separati e mantenute estese e parallele. Il tavolo è "spezzato", con il fine di aumentare la distanza tra il margine costale e la cresta iliaca. Il tronco e le gambe del Paziente sono assicurate al tavolo e protette nei punti di pressione.

Il chirurgo e l'aiuto si posizionano di fronte al Paziente rivolti alla superficie anteriore dell'addome con i monitor dietro le spalle del Paziente. A questo punto si esegue un'incisione a livello della linea

ascellare anteriore, approssimativamente due centimetri al di sotto del margine costale. Si induce il pneumoperitoneo mediante ago di Veress o con tecnica *"open"* di Hasson posizionando un trocar da 10 mm. Altri due trocars delle stesse dimensioni sono di seguito posizionati, l'uno sotto l'undicesima costa a livello della linea ascellare media, l'altro più mediale e anteriore, appena laterale al muscolo retto dell'addome. Mentre per la surrenalectomia sinistra tre trocars sono normalmente sufficienti ed un quarto può essere utilizzato, inserito posteriormente, per fornire migliore retrazione per la milza, nella rimozione della ghiandola destra un quarto trocar è necessario, anteriormente, per retrarre il fegato; anche in questo caso il limite mediale sarà sempre rappresentato dal margine laterale del retto addominale.

I trocars dovrebbero idealmente essere distanti tra di loro almeno 8-10 cm per evitare impaccio nell'utilizzo degli strumenti.

L’ottica, normalmente di 30°, viene posizionata nel trocar più anteriore, e l’operatore utilizza i rimanenti due per i propri strumenti, lasciando il port più mediale (nel caso di adrenalectomia destra) o quello posteriore (nel caso di adrenalectomia sinistra) per ottimizzare l’esposizione del campo chirurgico.

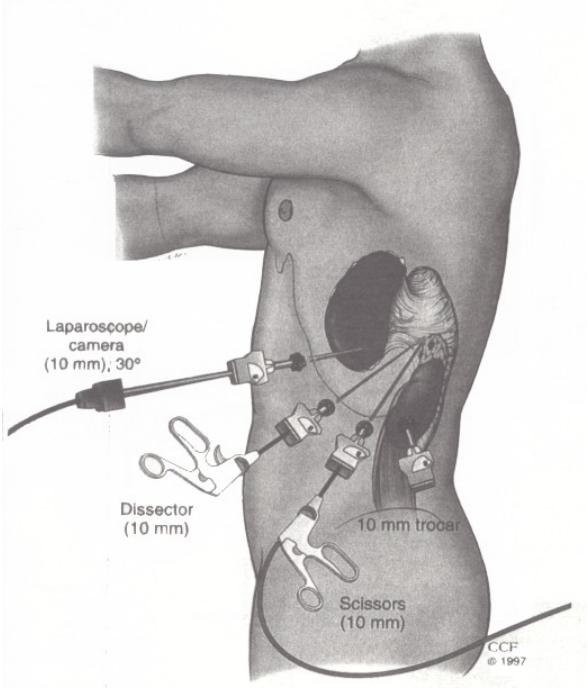


Fig.1: Posizione trocars per adrenalectomia sinistra

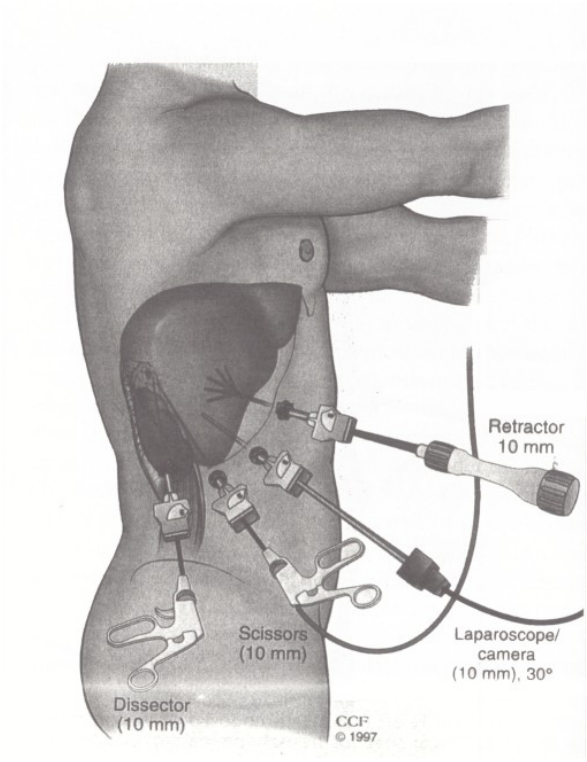


Fig.2: Posizione trocars per adrenalectomia destra

Adrenalectomia sinistra.

Il primo passo è rappresentato dalla divisione del legamento lieno-colico e mobilizzazione mediale della flessura splenica. A questo punto il legamento spleno-renale è inciso dal basso verso l'alto circa ad un centimetro dall'ilo splenico, fino al punto dove i vasi gastrici brevi si intravedono dietro lo stomaco. La milza, così, si inginocchia antero-medialmente sul proprio ilo, esponendo la superficie anteriore dello spazio retroperitoneale. Se necessario essa può essere retratta ulteriormente con l'ausilio del quarto trocar posizionato posteriormente a livello dell'angolo costovertebrale. Il Paziente è adesso posto in anti-Trendelemburg per retrarre gli organi addominali inferiormente. A questo punto nel caso di tumori di piccole dimensioni è possibile identificare immediatamente la vena surrenalica sinistra, anteriore ed obliqua, nel suo corso verso la vena

renale, apporre clips e dividerla. L'utilizzo del dissettore ad ultrasuoni permette a questo punto una ottimale dissezione dello spazio surrenalica, esercitando trazione sul grasso perirenale più che sulla ghiandola stessa, per evitare il rischio di lacerare la capsula della ghiandola e causare emorragie o possibilità di impianti peritoneali del tessuto ghiandolare.

La dissezione si continua quindi superiormente, con la legatura dei rami che originano dai vasi frenici inferiore, e si completa con la rimozione della ghiandola dallo spazio retroperitoneale. Come già accennato, per ghiandole di grandi dimensioni, il controllo vascolare è successivo alla mobilizzazione della ghiandola dal tessuto retroperitoneale. La ghiandola viene quindi posta in un contenitore in nylon e estratta dopo aver allargato uno dei siti di accesso dei port. La procedura si completa con una accurata ispezione della cavità

addominale e la chiusura dei difetti parietali per evitare l'insorgenza di laparoceli.

Adrenalectomia destra.

Come precedentemente detto, la surrenalectomia destra prevede quattro trocars in cui il quarto viene posto anteriormente e serve per la retrazione del margine epatico del lobo destro mediante strumento a ventaglio. L'ottica viene posta nel primo trocar, e l'operatore lavora attraverso i due accessi più laterali.

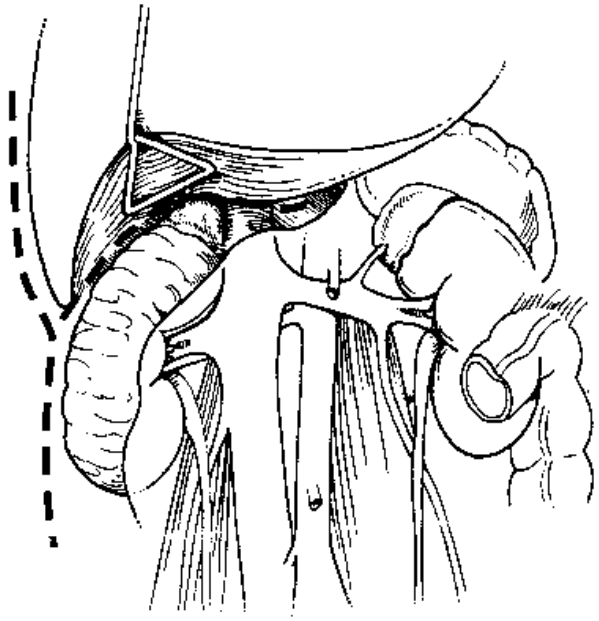
Il legamento triangolare destro viene inciso superiormente fino al diaframma ed il margine epatico è mobilizzato medialmente così da esporre lo spazio retroperitoneale. La dissezione è iniziata inferiormente in quello spazio relativamente avascolare che è il margine inferiore della ghiandola surrenalica. La vena renale destra

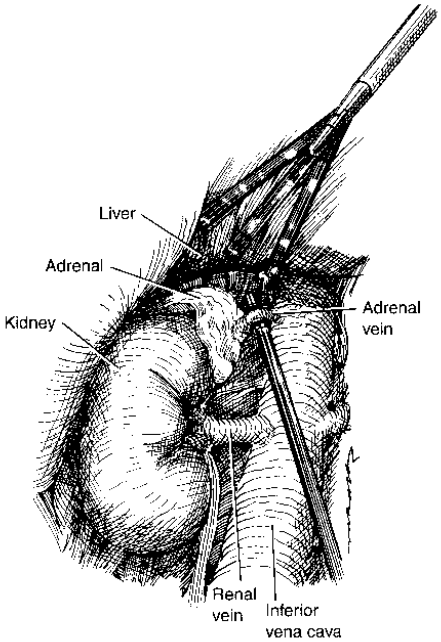
rappresenta il margine inferiore della dissezione. Anche in questo caso, le dimensioni della ghiandola giocano un ruolo chiave nella possibilità di identificare la vena surrenalica destra all'inizio della procedura. Questa, infatti, è breve (0.5-1 cm), ampia e drena direttamente nella vena cava inferiore destra a livello della sua superficie posteromediale e può venire controllata alternativamente con clips in titanio o con suturatrice vascolare lineare nel caso di vene particolarmente corte. Le ramificazioni surrenaliche provenienti dai vasi frenici sono controllate man mano che la dissezione prosegue superiormente.

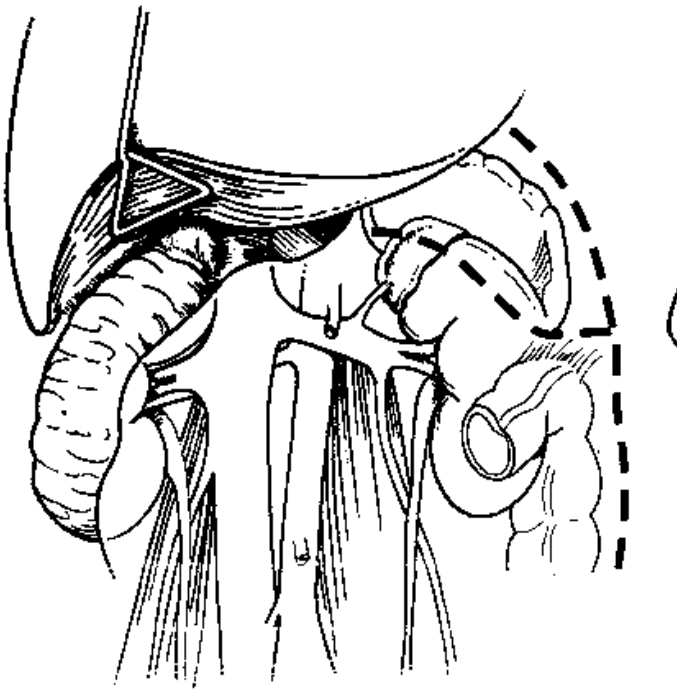
Nel caso di ghiandole di dimensioni notevoli la dissezione dovrebbe essere iniziata supero-lateralmente e quindi proseguita caudalmente ad identificare la vena cava e la vena surrenalica e completata con la transezione di quest'ultima; è consigliabile identificare la vena surrenalica precocemente nel corso della

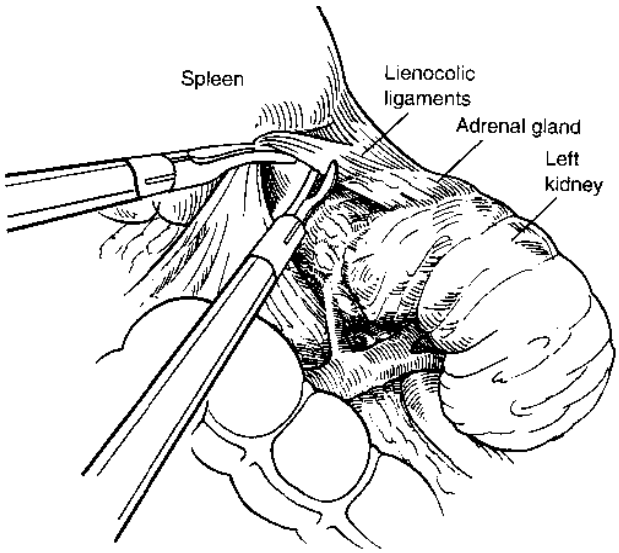
dissezione per facilitare la mobilizzazione ed evitare lesioni durante la mobilizzazione stessa della ghiandola. La vena surrenalica destra è identificata alla giunzione con la vena cava inferiore , legata tra clips e sezionata con forbici; nel caso di interventi oncologici la vena è meglio legarla dopo (feocromocitoma).

L'intervento anche in questo caso è completato dalla rimozione della ghiandola attraverso uno dei trocars mediante *Endo-Bag*.




Liver
Adrenal
Kidney
Adrenal vein
Renal vein
Inferior vena cava




Spleen
Lienocolic ligaments
Adrenal gland
Left kidney

Adrenalectomia retroperitoneale.

Per questo tipo di approccio il Paziente è posto in posizione prona o jacknife, secondo la denominazione anglosassone, con supporti in gel a livello dei punti di pressione lungo il tronco del Paziente. Il tavolo operatorio è spezzato al livello del bacino del Paziente.

L'operatore si posiziona ipsilateralmente alla patologia surrenalica mentre l'assistente si posiziona controlateralmente e i monitors si pongono a livello delle spalle del Paziente.

Si esegue un'incisione lineare appena al di sotto della dodicesima costa, proseguendo con dissezione smussa nel sottocute e oltre lo strato muscolare, accedendo alla fascia di Gerota sotto diretta visione; qui si posiziona un trocar a pallone da dissezione

laparoscopica che viene gonfiato da 25 a 30 volte. A questo segue la introduzione di un'ottica a 30° da 10 mm per ispezionare il retroperitoneo. Se la dissezione è giudicata sufficiente si sostituisce il trocar a pallone con uno standard da 10 mm. A questo ne seguono altri due posti rispettivamente 5 cm mediale e laterale rispetto all'accesso iniziale; questi saranno i trocars operativi del chirurgo.

Per l'approccio sinistro si identificano il rene e la ghiandola surrenalica separando il grasso retroperitoneale dalla fascia di Gerota; dissecando lungo il margine inferomediale si espone la vena renale sinistra, la vena surrenalica si trova caudalmente, mediale rispetto al polo superiore del rene e viene identificata e legata. Per l'approccio destro la dissezione è iniziata lateralmente e continuata superiormente, controllando i piccoli vasi che si trovano in questo spazio; medialmente le arterie surrenaliche si localizzano posteriormente alla vena cava, e vengono singolarmente controllate. Quindi si identifica la

vena surrenalica, legata e sezionata e si completa l'intervento con rimozione della ghiandola secondo le modalità precedentemente descritte.

RISULTATI IN LETTERATURA

I risultati della letteratura mondiale sono stati ampiamente costanti negli ultimi anni nel sostenere l'approccio laparoscopico alla chirurgia surrenalica. Quando l'indicazione all'intervento è appropriata, secondo quanto detto precedentemente, i risultati sono stati comunemente positivi.

Sono state presentate numerose casistiche, ampie, da singolo-operatore e singola istituzione che hanno dimostrato gli eccellenti risultati oltre l'iniziale curva di apprendimento.

Gagner e collaboratori[16] hanno presentato la loro esperienza in 100 consecutivi casi di surrenalectomia laparoscopica con un tempo operatorio medio di 123 minuti ed una degenza ospedaliera di 2.4 giorni. Gli Autori non descrivono mortalità, un 12 % di complicanze postoperatorie ed un'incidenza di conversione all'intervento

tradizionale del 3% dei casi. Inoltre quei Pazienti sottoposti ad intervento laparoscopico avevano una inferiore perdita ematica intraoperatoria ed una minore incidenza di trasfusioni nel postoperatorio, paragonati ai Pazienti sottoposti ad intervento tradizionale. Più significativo a nostro vedere, per l'iniziale dubbio sulla radicalità terapeutica del trattamento laparoscopico, è la dimostrazione successiva ad un attento e lungo follow-up (range 1-44 mesi), che tutti i Pazienti hanno risposto adeguatamente al trattamento chirurgico con assenza di recidiva di patologia endocrina.

Suzuki e collaboratori[35] hanno riportato 24 complicanze in 75 casi consecutivi (32%). La maggior parte di queste (71%) si è verificata nei primi 25 Pazienti; di questi in 5 casi l'intervento è stato convertito in procedura open. Shichman[36] ha descritto cinque complicanze postoperatorie in 50 consecutive adrenalectomie

laparosopiche (10%); la degenza media era di 3 giorni, minima perdita ematica ed un tasso di conversione pari a zero.

Accanto a questi studi altre piccole casistiche completano l'immagine attuale che propone la surrenalectomia laparoscopica come gold-standard del trattamento chirurgico della patologia benigna surrenalica.

Tra queste spicca il confronto tra approccio trans peritoneale e retroperitoneale effettuato da Ramacciato e altri[49] su 189 Pazienti dai quali sono state individuate indicazioni per l'utilizzo dell'uno o dell'altro approccio. Dal 1995 al 2005, 189 Pazienti sono stati sottoposti a surrenalectomia laparoscopica attraverso l'approccio transperitoneale (TLA) (121) o attraverso quello retroperitoneale (RLA) (68). Il tempo operatorio medio è stato di 148 min per la procedura RLA e 112 per quella TLA ($p < 0.005$). La perdita ematica intraoperatoria è stata di 400 cc (range 300-600) nel gruppo sottoposto

a RLA e100 cc (range 50-300) in quello sottoposto a TLA ($p < 0.005$). La ripresa dell'alimentazione è avvenuta dopo 1.2 ± 0.5 giorni (range 1-3) e 1.8 ± 1.08 giorni (range 1-7), rispettivamente, nell'approccio RLA e TLA ($p < 0.005$), mentre la degenza ospedaliera media è stata di 4.9 ± 2.6 giorni (range 2-15) e 4.46 ± 2.4 giorni (range 1-13) ($p = 0.181$). Non vi è stata alcuna differenza significativa tra le complicanze intra e postoperatorie tra le due procedure. Si può quindi concludere che l'approccio TLA è ampiamente utilizzato e ben sopportato dal Paziente, necessita di una minore curva di apprendimento e di solito necessita di un più breve tempo di esecuzione, laddove l'approccio RLA è penalizzato da uno spazio di manovra ridotto, una maggiore curva di apprendimento e reperi anatomici meno evidenti. Le indicazioni più importanti per l'approccio RLA rimangono l'obesità patologica e interventi chirurgici pregressi all'addome. Infine, gli autori concludono

affermando che la controindicazione più importante dell'utilizzo della chirurgia laparoscopica nel surrene è rappresentata dalla presenza di masse surrenaliche di notevoli dimensioni che mostrano infiltrazione loco regionale o vascolare. Tra le due tecniche vi è una differenza significativa per quanto concerne la durata dell'atto chirurgico, le perdite ematiche e la ripresa della alimentazione orale. Gli Autori evidenziano che la TLA offre una maggior rapidità di esecuzione e un migliore rispetto delle strutture vascolari, mentre la RLA ha il vantaggio offerto dalla mancata apertura della cavità peritoneale. Non ci sono differenze statisticamente significative riguardo alle complicanze intra e postoperatorie ed al tasso di conversione tra le due tecniche .

Sembra evidente infatti che questa risulti in degenza ridotta, minore utilizzo di narcotici o antidolorifici, precoce ritorno alle attività quotidiane.

La risposta finale in termini di obiettività scientifica si otterrebbe da analisi ben disegnate che studino le due procedure chirurgiche; a tal proposito è giusto notare che non sono stati condotti, fino ad oggi, studi prospettici randomizzati che mettano finalmente a paragone la surrenalectomia tradizionale e quella laparoscopica. E' anche doveroso aggiungere che per il successo della surrenalectomia laparoscopica è improbabile che tali studi verranno mai attuati.[37]

CASISTICA PERSONALE

Tra Novembre 2011 ed Ottobre 2012 sono state eseguite 33 surrenalectomie laparoscopiche presso la Divisione di Chirurgia Addominale e Trapianti d'Organo di I.S.M.E.T.T. (Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione) di Palermo. La popolazione dei Pazienti si presentava con una media dell'età di 58,2 anni, una leggera prevalenza maschile con un rapporto maschi:femmine di 1,4 ed una preponderanza della localizzazione destra con diciotto casi su trentatre in questa sede. Ventisette dei trentatre Pazienti sottoposti ad intervento ci sono stati riferiti da un U.O. di Cardiologia ed Endocrinologia della Regione Sicilia, quattro sono giunti alla nostra osservazione con diagnosi di *incidentaloma* surrenalico, mentre i rimanenti due casi ci sono stati inviati da U.O. di Chirurgia Toracica di I.S.M.E.T.T., con diagnosi di metastasi

surrenalica singola dopo intervento resettivo polmonare ed in corso di trattamento chemioterapeutico.

Per quel che riguarda i ventisette Pazienti *"medici"*, la sintomatologia alla presentazione era rappresentata in tutti i casi da ipertensione (27/27) e cefalea (24/27), con caratteristiche ipertensive variabili dalla poussè ipertensiva rilevabile mediante Holter e associata a cefalea, al cronico rialzo pressorio senza particolari caratteristiche circadiane. Soltanto un caso si presentava associato a iperglicemia e la diagnosi patologica definitiva ha successivamente confermato un adenoma secernente glucocorticoidi. I rimanenti ventisei casi si sono dimostrati essere iperaldosteronomi (21/26) e feocromocitomi (5/26) all'esame istologico definitivo.

I quattro casi che ci sono giunti etichettati come *"incidentalomi"*, identificati in corso di esami TC per sospetta massa ovarica all'ecografia nei primi tre Pazienti e per approfondimento

diagnostico di massa sottoepatica identificata in corso di ecografia delle vie biliari nel quarto caso, sono risultati essere negativi alle indagini sulla valutazione funzionale. Per questi quattro Pazienti le masse alla diagnosi iniziale apparivano essere tra i 3 e i 4,5 cm rispettivamente ed un follow-up con esame TC ad un anno identificò una crescita delle masse di più di 1 cm, portando i Pazienti all'intervento chirurgico. L'esame istologico definitivo identificò due adenomi e due angiomiolipomi .

I rimanenti due casi, come già detto, ci sono stati inviati dalla divisione di Chirurgia Toracica e si presentavano come nodulo singolo in Pazienti sottoposti ad intervento resettivo polmonare per patologia neoplastica. In ambedue i casi un completo work-up metastatico non ha identificato altre sedi di diffusione della malattia e l'esame istologico definitivo ha confermato l'origine polmonare identificando carcinomi squamocellulari in ambedue i Pazienti.

Per tutti i Pazienti si è attuata una resezione laparoscopica transperitoneale su decubito laterale, come precedentemente descritto; il tempo operatorio medio è stato di 160 minuti e con una perdita ematica minima. Solo due dei trentatre casi sono stati convertiti ad intervento tradizionale per le difficoltà di dissezione della vena cava inferiore incontrate . Si sono avute complicanze postoperatorie in 2 dei trentatre Pazienti, con una trombosi venosa profonda in una Paziente operata per feocromocitoma ed anemizzazione acuta che ha richiesto trasfusione di globuli rossi concentrati in un Paziente operato per metastasi da carcinoma polmonare.

La degenza media è stata di circa 4 giorni e ad un follow-up medio di 28 mesi i Pazienti con patologia endocrina non hanno dimostrato segni di ripresa della ipersecrezione ormonale; i due Pazienti con patologia neoplastica polmonare sono stati trattati in

periodo relativamente recente e, ad un follow up di 12 mesi, si presentano privi da malattia.

CONCLUSIONI

Alla luce della letteratura esistente in materia e dopo una attenta analisi dei dati derivanti dalla nostra personale esperienza risulta evidente che la surrenalectomia laparoscopica rappresenta la fisiologica evoluzione dell'intervento tradizionale. Con le dovute indicazioni - adenomi funzionanti, incidentalomi con caratteristiche evolutive, feocromocitomi con caratteri di benignità ed alcuni ben selezionati processi metastatici - l'intervento per via mini-invasiva ha dato ampia prova di essere superiore all'approccio tradizionale in termini di comfort del Paziente, caratteri di esposizione del campo operatorio, perdite ematiche e degenza ospedaliera, tutti fattori che devono essere tenuti in considerazione nella pratica medica di oggi, dove cost-.effectiveness è la parola d'ordine.

A oggi l'unica indicazione all'intervento chirurgico per via laparotomica è il sospetto di malignità della lesione e, tuttavia, tale indicazione va cambiando consensualmente all'aumentare della esperienza operatoria acquisita per via mininvasiva [49] .

Questa tendenza è confermata dal fatto che in letteratura cominciano a trovarsi indicazioni alla surrenalectomia laparoscopica persino per metastasi surrenaliche .

La radicalità dell'intervento, infatti, è uno dei requisiti fondamentali del trattamento del tumore del surrene e non può essere assicurata dall'approccio secondo la tecnica del RLA, a causa dello stretto spazio di azione, ulteriormente ridotto dalle dimensioni spesso notevoli di queste neoplasie; il ruolo della tecnica TLA nel trattamento della patologia maligna del surrene è ancora controverso . La chirurgia laparoscopica è oggi la tecnica di scelta in caso di patologie benigne.

In sintonia con il pensiero del padre della chirurgia laparoscopica surrenalica, il Prof. M. Gagner, ci teniamo a precisare un punto spesso trascurato nella discussione di questa materia. Ci pare infatti obbligatorio per il chirurgo che si accinga a trattare questi Pazienti, ottenere una consulenza da un collega endocrinologo, neurologo o cardiologo. Non esiste mai, infatti, una emergenza nella chirurgia surrenalica ed il chirurgo dovrebbe resistere alla tentazione di rimuovere una massa identificata mediante indagine radiologica, prima di avere completato una approfondita indagine ormonale nel Paziente in questione. Competenza ed un adeguato training laparoscopico insieme alla familiarità con lo spazio retroperitoneale completano i requisiti dell'operatore.

BIBLIOGRAFIA

1. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic Adrenalectomy in Cusching's syndrome and pheocromocytoma. NEJM 1992 ;327 :1003

2. Gagner M, Lacroix A, Prinz R, et al. Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. Surgery 1993 ; 114 :1120-1125

3. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic Adrenalectomy. Surg Endosc 1993 ; 7 :122

4. Higashihara E, Tanaka Y, Horie S, et al. A case report of laparoscopic adrenalectomy. Japan Journ Urol 1992 ; 83 :1130

5. Higashihara E, Tanaka Y, Nutahara et al. Laparoscopic adrenalectomy: technical review. Japan Journ Urol ESWL 1992 ; 5 :150-153

6. Guazzoni G, Montorsi F, Bocciardi A, et al. Transperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for benign hyperfunctioning adrenal tumors: a comparative study. J Urol 1995; 153: 1597-1600

7. Sabiston Textbook of Surgery – Adrenal glands; WB Saunders 2001.

8. LaCroix A, Bolte E, Tremblay E, et al. Gastric inhibitory peptide-dependent cortisol hypersecretion: A new cause of Cushing's syndrome. N Engl J Med 1992; 327:974

9. Barresi RV, Prinz RA. Laparoscopic Adrenalectomy. Arch Surg 1999; 134 : 212-217

10. Zeiger MA, Pass HI, Doppman JD, et al. Surgical strategy in the management of non-small cell ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Surgery 1992; 112:994

11. Jex RK, van Heerden JA, Carpenter PC, et al. Ectopic ACTH syndrome. Am J Surg 1985; 149:276

12. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. Endocr Rev 1994; 15:356

13. Gordon RD, Stowasser M, Klevun SA, Tunny TJ. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 1994; 21:315-318

14. Melby JC. Diagnosis of hyperaldosteronism. Endocrinol Metab Clin North Am 20:248, 1991

15. Reaburn CD, McIntyre RC. Laparoscopic Approach to adrenal and endocrine pancreatic tumors. Surg Clin N Am 2000; 80: 1427-1441

16. Gagner M, Pomp A, Heniford TB, et al. Laparoscopic adrenalectomy. Lessons learned from 100 consecutive procedures. Ann Surg 1997 ; 226 : 238-247

17. Zeiger MA, Neiman LK, Cutler GB, et al: Primary bilateral adrenocortical causes of Cushing's syndrome. Surgery 1991; 110:1106

18. Doherty GM, Nieman LK, Cutler GB, et al: Time to recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after curative resection of adrenal tumors in patients with Cushing's syndrome. Surgery 1990; 108:1085

19. Luton J-P, Cerdas S, Billaud L, et al: Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med 1990; 322:1195

20. Proye D, Pattou F. Adrenocortical carcinoma: nonfunctioning and functioning. *In* Clark OH, Duh Q (eds): Textbook of Endocrine Surgery, Ed 1. Philadelphia, WB Saunders 1997, pp 490-496

21. Kalperlik-Zaluska A, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. Clin Endocr 1997; 46: 29-37

22. Linos D, Stylopoulos N, raptis SA: Adrenaloma: a call for more aggressive management. World J Surg 1996 ; 20 : 788-793

23. Cheah WK, Clark OH, Korn JK, et al. Laparosocpic adrenalectomy for pheocromocytoma. World J Surg 2002; 26: 1048-1051

24. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. Surgery 1991 ; 110 : 1014

25. McLeod MK. Adrenal Incidentaloma. Acta Chir Aust 1993; 25: 202

26. Peix JL. Incidentalomes. *In* Chapuis Y, Peix JL (eds) : Chirurgie des glandes surrenales. Paris, Arnette, 1994, p 115

27. Ross N, Aron D. Hormonal evaluation of the patient with incidentalòly discovered adrenal mass. NEJM 1990 ; 323 : 1401-1405

28. Gagner M, Breton G, Pharand D, et al. Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheocromocytoma? Surgery 1996 ; 120 : 1076-1080

29. Jossart GH, Burpee SE, Gagner M. Surgery of the adrenal glands. End Met Clin N Am 2000 ; 29 : 57-68

30. Hansen P, Bax T, Swanstrom L. Laparoscopic adrenalectomy: history, indications, and current techniques for a minimally invasive approach to adrenal pathology. Endoscopy 1997 ; 29 : 309-314

31. Luketich JD, Martini N, Ginsberg RJ, et al. Successful treatment of solitari extracranial metastases for non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1995; 60:1609-1611

32. Coppa GF, Eng K, Ranson JH, et al. Hepatic resection for metastatic colon and rectal cancer. An evaluation of

preoperative and postoperative factors. Ann Surg 1985; 202: 203-208

33. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival ? Ann Thorac Surg 1996 ; 63 :1614-1616

34. Martinez J, Targarona EM, Balague C, et al. Port site metastasis. An unresolved problem in laparosocpic surgery. A review. Int Surg 1995 ; 80 : 315-321

35. Suzuki K, Ushimaya T, Ihara H, et al. Complications of laparoscopic adrenalectomy in 75 patients treated by the same surgeon. Eur Urol 1999 ; 36 : 40

36. Shichman Sj, Herndon CD, Sosa RE, et al. Lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. World J Urol 1999; 17: 48

37. Hamilton BD. Laparoscopic adrenalectomy. Urol Clin N Am 2001; 28: 61-70

38. Snow LL. Endoscopic general surgery: an update. Laser Highlights1991;2(1):1–3.

39. O'Connor DT. The adrenal medulla, catecholamines and pheochromocytoma. In: Goldman L, Bennett JC, editors. Cecil textbook of medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2000. p. 1259.

40. Sheps SG, Jiang NS, Klee GG, van Heerden JA. Recent developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Mayo Clinic Proceedings 1990;65(1):88–95.

41. Peplinski GR, Norton JA. The predictive value of diagnostic tests for pheochromocytoma. Surgery 1994;116(6):1101–9 ,(discussion 1109–10).

42. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM,Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? Jama 2002;287(11):1427–34.

43. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young Jr WF. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. J. of Clin. Endocr. and Metab. 2003;88(2):553–8.

44. Cheah WK, Clark OH, Horn JK, Siperstein AE, Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. World Journal of Surgery 2002;26(8):1048–51.

45. Matsuda T, Murota T, Oguchi N, Kawa G, Muguruma K. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a literature review. Biomedicine & Pharmacotherapy 2002;56(Suppl 1):132s–8s.

46. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics of NorthAmerica 2000;29(1):43–56.

47. G. Lal, Q.-Y. Duh / Surgical Oncology 12 (2003) 105–123

48. Porcaro AB, Novella G, Ficarra V, Cavalleri S, Antoniolli SZ,Curti P. Incidentally discovered adrenal myelolipoma. Report on 3 operated patients and update of the literature. Archives of Italian Urology and Andrology 2002;74(3):146–51.

49. Ramacciato G., Melotti G. and others . Surrenalectomia mini invasiva - Chir Ital 2008; 60, 1: 15-22.