

## La chirurgia del surrene nel secondo decennio del secolo: “doubts no more”?

A. VALERI, C. BERGAMINI

Negli ultimi anni la chirurgia surrenalica ha subito fondamentali cambiamenti indotti dalle novità in tema di conoscenze eziopatogenetiche e di approccio diagnostico e terapeutico.

Per quanto concerne le **teorie eziopatogenetiche**, gli studi di genetica molecolare hanno permesso di effettuare un migliore inquadramento dei tumori surrenalici a carattere ereditario (in particolare del feocromocitoma), con importanti conseguenze, oltre che di collocazione nosografica, anche prognostiche e terapeutiche. Studi recenti hanno dimostrato che le mutazioni genetiche nei pazienti affetti da feocromocitoma e paraganglioma iuxta-surrenalico sono molto più frequenti di quanto precedentemente ritenuto. In particolare, sono state identificate in questi pazienti mutazioni dei geni della succinato-deidrogenasi, subunità D (SDHD), B (SDHB), e C (SDHC) (1). Data questa elevata incidenza di pazienti con sindromi genetiche nell'ambito dei soggetti affetti da feocromocitoma, lo screening delle mutazioni genetiche è un momento determinante, che fornisce informazioni imprescindibili per un approccio diagnostico-terapeutico razionale al feocromocitoma. Altre mutazioni individuate in casi di feocromocitomi bilaterali comprendono il gene RET (2). Anche tali alterazioni genetiche devono essere sempre determinate in casi di feocromocitoma dato che la bilateralità di questi tumori, che incorre in circa il 10% dei casi, può non essere ad insorgenza contemporanea. Infine, la penetranza e l'espressività del feocromocitoma nei pazienti con MEN 2A variano decisamente nei pazienti con differenti mutazioni codoniche del gene RET o addirittura in pazienti con mutazioni diverse dello stesso codone. Pertanto, così come avviene nei pazienti con cancro midollare della tiroide, lo screening di queste mutazioni ha una fondamentale ricaduta sul programma terapeutico dei pazienti affetti da questi tumori (Tab. 1).

Proseguendo negli **aspetti diagnostici**, in pazienti con formazioni espansive a sede surrenalica, il momento diagnostico fondamentale è rappresentato dal riconoscimento della natura benigna o maligna di tali lesioni allo scopo di definire la terapia adeguata. La risonanza magnetica (RM) è stata proposta come valida alternativa alla tomografia computerizzata (TC) come tecnica di diagnostica per immagini per la caratterizzazione delle formazioni espansive a sede surrenalica (3-5). Inizialmente, l'esecuzione dell'esame è stata proposta mediante l'impiego di sequenze T1- e T2-pesate che consentivano di valutare le variazioni del segnale RM come indice di tipizzazione tissutale; in particolare, gli adenomi hanno mostrato una ipointensità di segnale rispetto al parenchima epatico sia in T1 che T2; al contrario, il feocromocitoma, le cisti e le metastasi surrenaliche hanno mostrato un'ipointensità di segnale in T1 associata ad una iperintensità di segnale in T2. Negli ultimi anni, è stata proposta una nuova sequenza di acquisizione delle immagini RM, la sequenza “chemical-shift” (CS), basata sulle differenze nel contenuto lipidico di lesioni surrenaliche di diversa natura istologica (6, 7). La sequenza “chemical-shift” si basa, in particolare, sulla differente frequenza di risonanza dei protoni di idrogeno nei tessuti a prevalente componente fluida o adiposa in dipendenza della nube elettronica che circonda il nucleo. Modificando il tempo di eco (TE) della sequenza è possibile che i protoni dei tessuti di tipo fluido e quelli di un tessuto a prevalente contenuto adiposo siano “in-fase” (TE più lungo) o “in-opposizione di fase” (TE più breve) realizzando

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DIFFERENZIALI DEI TUMORI SURRENALICI.

Gene	Storia familiare/ presentazione	Età < 35	Tumori surrenalici			
			Bilaterali	Extrasurr	Maligni	Feo/Pgl
RET	+	+	++	-	-	Feo
VHL	+	++	+++	+	+/-	Feo SPgl
SDHD	+	+/-	+	+++	+/-	Feo SPgl PPgl
SDHB	+	+/-	+	+++	+++	Feo SPgl PPgl
NF1	+	+/-	+/-		Criteri clinici NF1	Feo SPgl

SPgl: paraganglioma simpatici; PPgl: paraganglioma parasimpatici; Feo: feocromcitoma.

delle differenze di intensità tali da poter identificare “in-opposizione di fase” gli adenomi surrenalici a prevalente componente adiposa e, dunque, con significativa riduzione di segnale rispetto alle immagini “in-fase”. In un recente studio sull’argomento, l’analisi dell’intensità di segnale in T1 e T2 ha mostrato accuratezza, sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN) rispettivamente dell’80%, 72%, 100%, 100% e 60%; al contrario, l’analisi dell’intensità di segnale in CS e in T1 dopo gadolinio ha mostrato analoghi valori di accuratezza, sensibilità, specificità, VPP e VPN rispettivamente del 93% ( $p < 0,05$  vs. T1-T2), 90% ( $p < 0,05$  vs. T1-T2), 100%, 100% e 80% ( $p < 0,05$  vs. T1-T2). I risultati di questo studio suggeriscono che la sequenza CS migliora significativamente l’accuratezza diagnostica della RM nella identificazione degli adenomi surrenalici in confronto alle sequenze convenzionali T1- e T2-pesate; pertanto, la sequenza CS è certamente da utilizzare nel protocollo di studio RM di tali pazienti (8). Nell’ambito delle metodiche di medicina nucleare, una tecnica molto promettente nell’identificare e caratterizzare i tumori surrenalici è rappresentata dalla PET con l’utilizzo di 18-fluorodesossiglucosio come tracciante (o di 18-fluoro-DOPA in caso di feocromocitomi) (9). Molti tumori maligni in particolare mostrano un metabolismo glicolitico accentuato con conseguente incremento dell’uptake del tracciante.

L’introduzione di queste nuove tecnologie di diagnostica non invasiva ha permesso attualmente di ridurre in modo significativo i casi in cui sia necessario effettuare una biopsia eco- o TC-guidata di lesioni surrenaliche espansive. Questa procedura, infatti, è a tutt’oggi non esente dal rischio di complicanze (10% dei casi, in particolare di tipo emorragico) e tende ad essere ormai proposta solo nel caso di masse di sospetta natura metastatica, laddove il paziente presenti dei rischi per una anestesia generale (10).

Più raramente si hanno difficoltà nella localizzazione di forme funzionanti. In queste circostanze si può rendere utile l’applicazione di un cateterismo selettivo delle vene surrenaliche con conseguente prelievo ormonale. L’indicazione esatta di tale metodica consiste dunque nella presenza di elevati livelli di uno specifico ormone surrenalico, in assenza di un imaging positivo o in presenza di un imaging molto sfumato (11). Degna di ultima menzione è la cosiddetta tecnologia di Augmented Reality (AR). Si tratta di una sovrapposizione della ricostruzione virtuale mediante TC all’immagine reale del paziente, effettuata in tempo reale. Questa tecnica di visualizzazione delle strutture interne attraverso i tessuti sovrastanti permette di realizzare una sorta di visione virtualmente trasparente dell’anatomia chirurgica (12). Tali metodiche sono state applicate in passato a campi della neurochirurgia traendo vantaggi dalla presenza di spazi fissi e riferimenti ossei stabili. Invece, nell’addome, dove le strutture subiscono cambiamenti e deformazioni a causa delle escursioni respiratorie e del battito cardiaco, oltre che dell’insufflazione di CO<sub>2</sub> nel caso della laparoscopia, l’applicazione della AR presenta difficoltà maggiori. Di recente l’équipe di Marescaux a Strasburgo è riuscita a realizzare il primo intervento di surrenectomia laparoscopica servendosi delle tecnologie

di AR tridimensionali per una lesione surrenalica maligna (13). La AR ha permesso di riconoscere più efficacemente i piani di dissezione, di localizzare meglio i clivaggi tra tumore ed organi circostanti e di reperire con maggiore tempestività e sicurezza le principali strutture vascolari (in particolare la vena media) visualizzate dal chirurgo per trasparenza attraverso i piani celluloadiposi sovrastanti. Tale tecnica, in corso di implementazione grazie a nuovi software dedicati ai vari organi addominali, potrebbe rappresentare in futuro uno strumento prezioso per migliorare le performance di chirurgia laparoscopica e non in settori complessi, come quello della patologia surrenalica, in cui le variazioni anatomiche e le modificazioni anatomo-patologiche sono alquanto frequenti ed insidiose per il chirurgo. La Figura 1 riporta l'algoritmo diagnostico attualmente più seguito nel caso del tumore surrenalico più frequente e controverso: l'incidentaloma.

Il tema della **terapia chirurgica** della patologia surrenalica è stato esplorato a fondo negli ultimi decenni. Non vi è oramai nessun dubbio sul fatto che la laparoscopia rappresenti il gold standard della chirurgia surrenalica. Nella realizzazione di tali interventi, il bisturi ad ultrasuoni (Ultracision®, Ultracision ACE, Ethicon Endosurgery) ed il bisturi a radiofrequenza (Ligasure®, Valley-Lab) si stanno dimostrando presidi fondamentali per il chirurgo laparoscopista. L'introduzione di tali strumenti, infatti, ha sicuramente comportato una dissezione più veloce riducendo significativamente la durata degli interventi, ed aumentandone la sicurezza (14). I temi di dibattito più attuali sono rappresentati dalle indicazioni alla laparoscopia nel caso di masse di grosse dimensioni o di tumori maligni, nonché la possibilità di effettuare interventi di tumorectomia con risparmio del parenchima ghiandolare o di ablazione di masse di piccole dimensioni. L'iniziale controversia riguardante l'asportazione di masse surrenaliche di grosse dimensioni per via laparoscopica è andata attenuandosi via via che i chirurghi hanno completato le curve di apprendimento per questo tipo di intervento. Pertanto, attualmente il cut-off dimensionale oltre cui è opportuno procedere ad un intervento di surrenectomia per via laparotomica non è considerato un valore standard ma, al contrario, dipende dall'esperienza del chirurgo, oltre che dalle caratteristiche anatomiche del paziente (possibilità di ottenere una adeguata camera laparoscopica, caratteristiche della loggia surrenalica, aderenze, ecc.) (15). È ovvio inoltre che qualsiasi lesione di dimensioni tali da richiedere, per essere estratta, di una incisione di supporto troppo ampia, paragonabile alla laparotomia realizzata per l'intervento tradizionale, non dovrebbe essere approcciata laparoscopicamente. Numerosi sono gli studi che hanno dimostrato la fattibilità con sicurezza della asportazione di masse fino a 10-12 cm, senza incremento della mortalità peri-operatoria, rottura capsulare o complicanze peri-operatorie (16). Pertanto, le società scientifiche attualmente suggeriscono che la scelta del tipo di approccio chirurgico da effettuare debba essere sempre condotta sulla base di considerazioni più generali desunte dall'imaging preoperatorio e dalla valutazione intraoperatoria, piuttosto che da un semplice computo delle dimensioni del tumore. L'unica controindicazione relativa alla laparoscopia sulla base di considerazioni dimensionali è legata alla maggiore possibilità che tumori di grosse dimensioni (specie in caso di incidentalomi non funzionanti) rivelino una natura maligna all'indagine istopatologica. In casi quindi di lesioni di dimensioni maggiori a 5 cm (cut-off oltre cui la diagnosi finale di malignità incide in oltre il 20% dei casi), è opportuno mettere in atto una diagnostica strumentale preoperatoria accurata per discernere le forme sicuramente benigne da quelle ad alto rischio di malignità o sicuramente tali.

La opportunità o meno di asportare masse surrenaliche di natura maligna per via laparoscopica rimane un tema di dibattito assai acceso in letteratura. Per quanto concerne le metastasi, negli ultimi anni l'affinarsi della tecnologia applicata alla chirurgia laparoscopica (strumenti di controllo dell'emostasi, retrattori, pinze atraumatiche, ecc.) ha permesso ai chirurghi di acquisire maggior dimestichezza nell'asportare masse surrenaliche anche tenacemente aderenti ai tessuti circostanti, come succede per i tumori secondari del surrene. Non dimentichiamo infatti che l'approccio laparoscopico permette comunque una esplorazione molto più ampia ed accurata della cavità addominale, alla ricerca di eventuali carcinomi che controindichino l'intervento resettivo del surrene. Queste considerazioni, unitamente ad una sempre maggior accettazione della laparoscopia per la chirurgia dei tumori maligni, ha reso tale approccio quello sempre più spesso preferito per il trattamento delle metastasi surrenaliche. Inoltre, il timore di uno *spillage* tumorale, con conseguente diffusione delle cellule maligne, è stato sempre più fugato dalla scoperta della localizzazione più spesso midollare, profonda delle metastasi surrenaliche, che di rado penetrano attraverso la capsula. Ad oggi sono state descritte almeno 8 serie, con un intervallo *disease-free* nel 42-91% dei casi di 8-26 mesi (a seconda del tipo di tumore primitivo), paragonabile a quello della metastasectomia open (17). Più

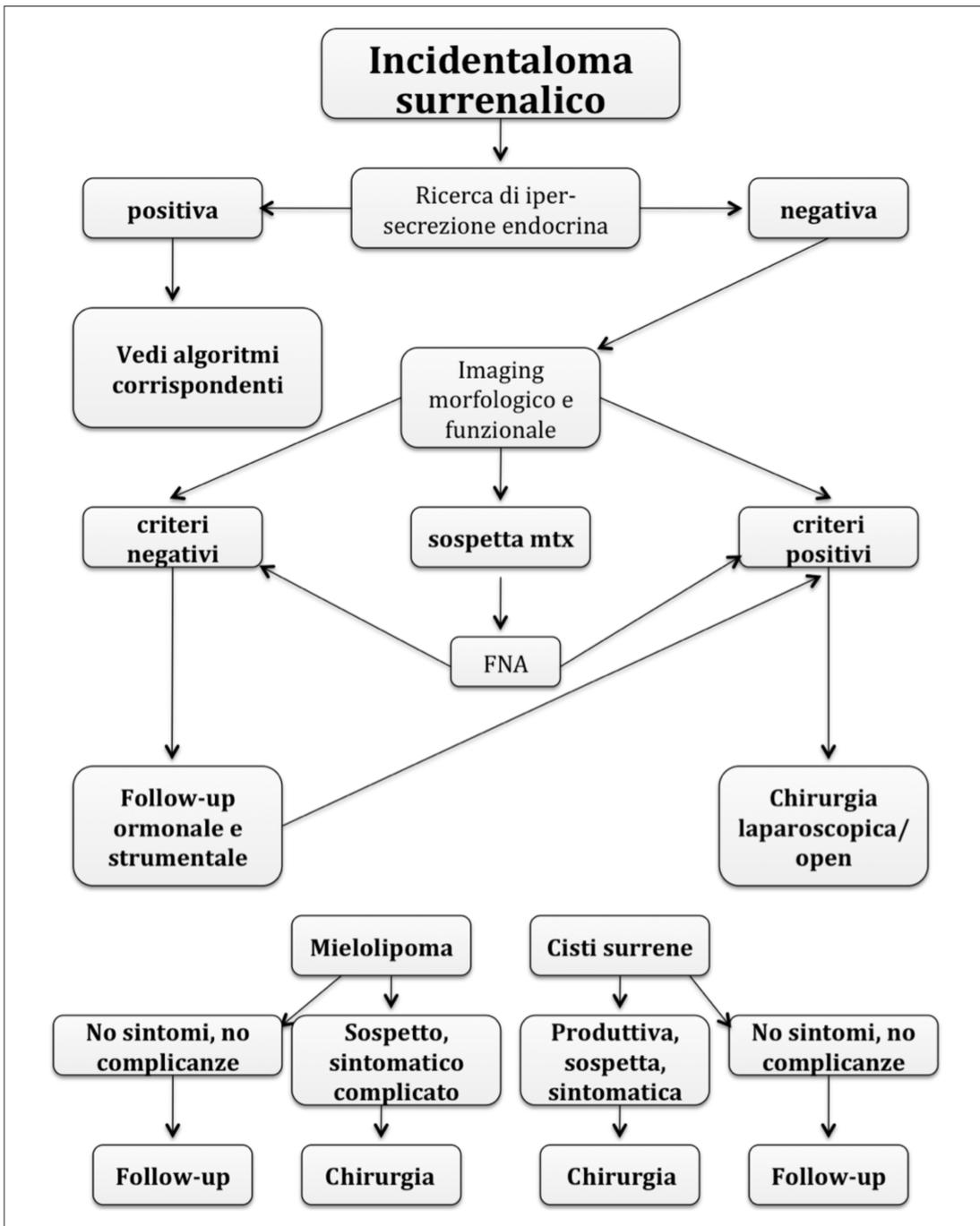


Fig. 1 - Algoritmo diagnostico.

controversa è invece la valutazione sulla opportunità o meno di una chirurgia laparoscopica nel caso del carcinoma surrenalico primitivo. Questo tipo di tumore, infatti, è ben noto per avere caratteristiche di estrema tendenza alla recidiva locale, essendone l'asportazione radicale l'unica cura possibile. La sopravvivenza a 5 anni di pazienti sottoposti a surrenectomia per carcinoma primitivo non supera infatti il 48% nelle migliori casistiche (18). Se poi l'asportazione non risulta completa, ivi compresa la rimozione di organi adiacenti invasi, la sopravvivenza non supera mai l'anno. La laparoscopia, con la possibilità di determinare una frattura capsulare ed una conseguente diffusione tumorale, o la difficoltà di un trattamento en-bloc degli organi adiacenti interessati, risulta quindi un approccio avversato da molti autori in questi tumori, specie per masse estese oltre la capsula o in-

TABELLA 2 - I DIECI COMANDAMENTI NELLA CHIRURGIA LAPAROSCOPICA DEL SURRENE.

- Usa la posizione in appoggio laterale sul letto operatorio se utilizzi la via transperitoneale
- Usa la posizione dei trocari sottocostale
- Utilizza adeguati strumenti per la dissezione e l'emostasi (l'attuale gold standard per l'emostasi-dissezione nella surrenectomia è costituito dal bisturi ad ultrasuoni di ultima generazione)
- Manipola la ghiandola con grande delicatezza
- Mobilizza il blocco splenopancreatico a sinistra
- Utilizza come guida la vena renale a sinistra e la cava a destra
- Opera un controllo preliminare (se possibile) sulla vena surrenalica ed utilizza clips per legarla
- Utilizza un bag per l'estrazione della ghiandola
- Utilizza un drenaggio da rimuovere precocemente
- Controlla a fine procedura del corretto riposizionamento del blocco splenopancreatico a sinistra

filtranti i tessuti vicini. Attualmente l'unica indicazione alla asportazione laparoscopica del carcinoma surrenalico primitivo è rappresentata da tumori di piccole dimensioni o comunque ben compresi entro i limiti della capsula surrenalica. D'altra parte in questi casi la natura maligna della lesione è un dato diagnostico quasi sempre ottenuto a posteriori, salvo in casi in cui la diagnostica preoperatoria sia stata particolarmente accurata (vedi RMN chemical-shift, FNA, ecc.). Il consiglio delle società scientifiche è dunque, per il momento, quello di approcciare in via tradizionale il carcinoma surrenalico primitivo, a meno che le condizioni locali del tumore siano particolarmente favorevoli ed il chirurgo dotato di ampia e consolidata esperienza in questo tipo di chirurgia.

Di recente sono state introdotte nuove procedure mini-invasive "adrenal-sparing", fra cui la surrenectomia parziale laparoscopica, la criochirurgia e la termoablazione a radiofrequenza o a microonde. Tali metodiche si pongono l'obiettivo di ridurre la morbilità del paziente e di migliorare e rendere più rapido il decorso post-operatorio grazie alla preservazione di più tessuto surrenalico sano. Rimangono tuttavia interrogativi significativi su quali siano i rischi ed i benefici associati ad una routinaria applicazione di queste terapie mini-invasive, in particolare in termini di completa eradicazione del tumore. La surrenectomia parziale laparoscopica trova un valido razionale nel caso o di piccoli tumori periferici e ben capsulati, come alcuni aldosteronomi, o di tumori bilaterali al momento della osservazione (vedi feocromocitomi, iperplasie surrenaliche da sindrome di Cushing) o ad alta potenzialità di recidiva controlaterale (feocromocitomi in corso di sindromi congenite) (19, 20). In questi pazienti, infatti, l'instaurarsi di una sindrome di Addison acuta o cronica rappresenta senza altro la conseguenza più minacciosa del trattamento chirurgico radicale. Il trattamento ablativo a radiofrequenza o a microonde per via percutanea o chirurgica video-assistita è stato proposto, invece, in pazienti con recidive dopo asportazione di cancro surrenalico, nonché in caso di tumori localmente avanzati non suscettibili di chirurgia per asportazione microscopicamente radicale. Dato il carattere assai recente di questi studi, occorrono altre future esperienze per fornire una validazione sulla reale utilità di tali metodiche (21). Un'ultima menzione merita infine la metodica cosiddetta di criochirurgia. Il recente incremento di interesse verso tale approccio deriva dall'introduzione di sistemi di criorilascio avanzati (oltre che le ultime acquisizioni in tema di imaging radiologico) (22). Dal punto di vista tecnologico, si tratta di una chirurgia che sfrutta sonde appuntite in cui si producono cambiamenti repentini di temperatura sfruttando la pressurizzazione e depressurizzazione di gas specifici, secondo il principio di Joule-Thomson. In particolare l'argon viene utilizzato per raggiungere temperature fino a -180°C, l'elio per un rapido ritorno a temperature calde. Proprio la repentinità di questi cambiamenti termici permette di selezionare in modo estremamente fine il tessuto da trattare, evitando di danneggiare parti anatomicamente sane della ghiandola.

La Tabella 2 riporta quelli che sono, a nostro avviso, i "dieci comandamenti" da seguire nella chirurgia laparoscopica del surrene "in the second decade of the century".

## Bibliografia

1. Ercolino T, Becherini L, Valeri A, Maiello M, Gaglianò MS, Parenti G, Ramazzotti M, Piscitelli E, Simi L, Pinzani P, Nesi G, Degl'innocenti D, Console N, Bergamini C, Mannelli M. Uncommon clinical presentations of pheochromocytoma and paraganglioma in two different patients affected by two distinct novel VHL germline mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Nov 19;

2. Quayle FJ, Fialkowski EA, Benveniste R, Moley JF. Pheochromocytoma penetrance varies by RET mutation in MEN 2A. *Surgery*. 2007;142(6):800-5
3. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee M. State-of-the-art of adrenal imaging. *Radiographics* 2001;21:995-1012
4. Slapa RZ, Jakubowski W, Januszewicz A et al (2000) Discriminatory power of MRI for differentiation of adrenal non-adenomas vs adenomas evaluated by means of ROC analysis: can biopsy be obviated? *Eur Radiol* 10:95-104
5. Heinz-Peer G, Honigschnabl S, Schneider B et al. Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:15-22
6. Bilbey JH, Mc Loughlin RF, Kurkjian PS et al (1995) MR imaging of adrenal masses: value of chemical shift imaging for distinguishing adenoma from other tumors. *AJR Am J Roentgenol* 164:637-642
7. Hood MN, Ho VB, Smirniotopoulos JG et al. Chemical shift: the artefact and clinical tool revisited. *Radiographics* 1999;19:357-371
8. Maurea S, Imbriaco M, D'Angelillo M, Mollica C, Camera L, Salvatore M. Diagnostic accuracy of chemical-shift MR imaging to differentiate between adrenal adenomas and non adenoma adrenal lesions. *Radiol Med (Torino)* 2006;111(5):674-86.
9. Mackenzie IS, Gurnell M, Balan KK, Simpson H, Chatterjee K, Brown MJ. The use of 18-fluorodihydroxyphenylalanine and 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning in the assessment of metaiodobenzylguanidine-negative pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2007;157(4):533-7
10. Ang TL, Chua TS, Fock KM, Tee AKh, Teo EK, Mancer K. EUS-FNA of the Left Adrenal Gland is Safe and Useful. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36(11):954-4.
11. Tamura Y, Adachi J, Chiba Y, Mori S, Takeda K, Kasuya Y, Murayama T, Sawabe M, Sasano H, Araki A, Ito H, Horiuchi T. Primary aldosteronism due to unilateral adrenal microadenoma in an elderly patient: efficacy of selective adrenal venous sampling. *Intern Med* 2008;47(1):37-42.
12. Tang SL, Kwok CK, Teo MY, Sing NW, Ling KV. Augmented reality systems for medical applications. *IEEE Eng Med Biol Mag* 1998;17:49-58.
13. Marescaux J, Rubino F, Arenas M, Mutter D, Soler L. Augmented-reality-assisted laparoscopic adrenalectomy. *JAMA* 2004;10;292(18):2214-5
14. Valeri A, Borrelli A, Presenti L, Lucchese M, Manca G, Tonelli P, Bergamini C, Borrelli D, Palli M, Saieva C. The influence of new technologies on laparoscopic adrenalectomy: our personal experience with 91 patients. *Surg Endosc* 2002;16(9):1274-9
15. Dimas S, Roukounakis N, Kafetzis I, Bethanis S, Anthi S, Michas S, Kyriakou V, Kostas H. Feasibility of laparoscopic adrenalectomy for large pheochromocytomas. *JSLs* 2007;11(1):30-3.
16. Parnaby CN, Chong PS, Chisholm L, Farrow J, Connell JM, O' Dwyer PJ. The role of laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumours of 6 cm or greater. *The role of laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumours of 6 cm or greater. Surg Endosc.* 2007 Dec 11
17. Kita M, Tamaki G, Okuyama M, Saga Y, Kakizaki H. Adrenalectomy for metastatic adrenal tumors. *Hinyokika Kyo* 2007;53(11):761-6
18. Fareau GG, Vassilopoulou-Sellin R. Diagnostic challenges in adrenocortical carcinoma: recommendations for surveillance after surgical resection of selected adrenal nodules. *Endocr Pract* 2007;13(6):636-41.
19. Liao CH, Chueh SC, Wu KD, Hsieh MH, Chen J. Laparoscopic partial adrenalectomy for aldosterone-producing adenomas with needlescopic instruments. *Urology* 2006;68(3):663-7
20. Domino JB, Chionh SB, Lomanto D, Katara AN, Rauff A, Cheah WK. Laparoscopic partial adrenalectomy for bilateral cortisol-secreting adenomas. *Asian J Surg* 2007;30(2):154-7.
21. Arima K, Yamakado K, Suzuki R, Matsuura H, Nakatsuka A, Takeda K, Sugimura Y. Image-guided radiofrequency ablation for adrenocortical adenoma with Cushing syndrome: outcomes after mean follow-up of 33 months. *Urology* 2007;70(3):407-11.
22. Munver R, Del Pizzo JJ, Sosa RE. Adrenal-preserving minimally invasive surgery: the role of laparoscopic partial adrenalectomy, cryosurgery, and radiofrequency ablation of the adrenal gland. *Curr Urol Rep* 2003;4(1):87-92.