

Update sulla chirurgia laparoscopica del surrene nel secondo decennio del secolo: "doubts no more?"

C. BERGAMINI, P. PROSPERI, A. BRUSCINO, A. LEAHU, T. BARGELLINI, A. POMA, A. VALERI

RIASSUNTO: *Update sulla chirurgia laparoscopica del surrene nel secondo decennio del secolo: "doubts no more?".*

C. BERGAMINI, P. PROSPERI, A. BRUSCINO, A. LEAHU, T. BARGELLINI, A. POMA, A. VALERI

La chirurgia laparoscopica del surrene ha subito evoluzioni significative negli ultimi anni, che l'hanno resa il "Gold Standard" terapeutico per la maggior parte dei tumori del surrene. Tuttavia, alcuni dubbi restano ancora sulla sua applicabilità in determinate situazioni, come nel caso di tumori surrenalici maligni, primitivi o secondari, tumori molto vascolarizzati (tipo feocromocitoma), incidentalomi d'incerta natura.

Con il presente studio ci siamo prefissi lo scopo di rivedere tutta la letteratura degli ultimi 3 anni (solo articoli muniti di abstract pubblicati online) secondo i criteri di selezione della Cochrane Library, alla ricerca di studi in grado o di rispondere con dimostrazioni certe (studi di classe I) o di fornire delle prove da comprovare (studi di classe II e III) sui vari temi di chirurgia laparoscopica del surrene.

Sono stati selezionati 212 lavori, tra i quali, quelli di classe I dimostrano che il trattamento laparoscopico del feocromocitoma è il Gold Standard terapeutico, indipendentemente dalle dimensioni, e che l'approccio laparoscopico anteriore e posteriore sono equivalenti a quello laterale come risultato a breve termine. Dubbi invece rimangono sulla opportunità di un trattamento laparoscopico delle metastasi, dei grossi feocromocitomi e degli incidentalomi di piccole dimensioni (rischio di over-treatment). Ancora del tutto inesplorato o comunque senza sicura risposta è il ruolo della laparoscopia surrenalica con tecnica "single incision laparoscopic system", quello della ablazione laparoscopica a radiofrequenza, il trattamento del carcinoma surrenalico di I e II stadio e dei tumori di grosse dimensioni (>8 cm), la gestione degli incidentalomi non funzionanti di 4-6 cm, l'uso del robot nella chirurgia laparoscopica del surrene, e l'approccio alle forme bilaterali.

La conclusione è che, sebbene molti punti sulle indicazioni e sulle modalità di applicazione della laparoscopia nella surrenectomia siano stati definitivamente chiariti ed abbiano portato a dichiarare tale tecnica come "Gold Standard" nel trattamento dei tumori surrenalici, tuttavia molti dubbi rimangono ancora e molte sono le risposte che attendono di essere date su vari aspetti di tale metodica. Data però la velocità con cui si moltiplicano le pubblicazioni su tale argomento, ci dobbiamo aspettare in un prossimo futuro di assistere alla risoluzione della maggior parte degli interrogativi ancora insoluti.

SUMMARY: *Update on the laparoscopic adrenal surgery in the second decade of the century: "doubts no more?".*

C. BERGAMINI, P. PROSPERI, A. BRUSCINO, A. LEAHU, T. BARGELLINI, A. POMA, A. VALERI

Laparoscopic adrenal surgery has significantly improved during the last years. Thus at the moment it is possible to define such technique as the therapeutic "Gold Standard" option in the treatment of the adrenal tumors. However, some doubts are still remaining concerning the feasibility of laparoscopic adrenalectomy in case of malignant adrenal tumors, hyper-vascular tumors (pheochromocytoma) and indeterminate incidentaloma.

This study aimed to review all the literature of the last three years (only article with abstracts) using the criteria of selection of the Cochrane Library, in order to find class I and class II-III studies which are able to surely or, respectively, probably respond to the various questions yet to be answered

Two hundred and twelve papers have been selected. The class I studies stated the following evidences: laparoscopic treatment of pheochromocytoma is the Gold Standard too, independently from the dimension; the short term results of laparoscopic anterior and posterior approach are equivalent to those of the lateral one. Doubts still remain concerning the role of laparoscopy in the treatment of metastases, big pheochromocytomas, small size incidentalomas (risk of over-treatment). Nearly no response has been given to others issues such as "the single port techniques" in laparoscopic adrenalectomy, the role of radio-frequency laparoscopic ablation of the adrenal tumor, the kind of treatment of stadium I and II adrenocortical carcinoma and big size (> 8 cm) tumors, the management of non-functioning incidentaloma of 4-6 cm, the role of the robot, and, finally, the approach of the bilateral tumors.

We conclude that, despite many issues on the feasibility and safety of laparoscopy in the adrenal surgery have been definitely clarified, so that such technique has been declared the "Gold Standard" method in the treatment of the adrenal tumor, doubts still remain in some aspects of this method. However, since the researches in this field are proceeding with high evolution velocity, in the next future most of the questions that are still present should be definitively addressed.

KEY WORDS: Surrenectomia laparoscopica - Review - Cochrane library.
Laparoscopic adrenalectomy - Review - Cochrane library.

Premessa

A distanza di circa 20 anni dalla realizzazione del primo intervento di surrenectomia per via laparoscopica descritto da Higashihara et al. nel 1992 (1), e a diversi anni dalla definitiva standardizzazione delle principali tecniche di asportazione video-guidata del surrene da parte di Gagner (e in Italia da Corcione, Valeri, Sartori, Bellantone, Lezoche, ecc.) (2-6), è possibile attualmente esprimere un giudizio consuntivo su quali siano le acquisizioni certe e quali i dubbi ancora persistenti su tale metodica di chirurgia mini-invasiva. Con questo lavoro ci siamo proposti di rivedere tutta la letteratura scientifica pubblicata sulla surrenectomia laparoscopica negli ultimi 3 anni, classificando poi i risultati riportati negli articoli in base ai peculiari aspetti di video-laparosurrenectomia trattati ed il livello di evidenza da essi raggiunto.

Materiali e metodi

Abbiamo esaminato tutti i lavori pubblicati dal 2007 compreso al 2010 (ultimi 3 anni), trovati per mezzo dei principali motori di ricerca quali *Pubmed*, *Medline*, *Embase*, *Cochrane library*. *Updated*, utilizzando "laparoscopic adrenalectomy" come frase chiave "esatta", cioè costituita dai termini disposti in questo modo preciso. Non abbiamo posto alcun limite sulla tipologia di articolo e sulla lingua. Abbiamo escluso solo gli articoli privi di *abstract*, rappresentati essenzialmente da lettere, commenti, editoriali, opinioni di esperti. Tutti gli articoli presi in considerazione sono risultati pertanto appartenenti alle seguenti principali categorie: *Clinical Trial*, *Meta-Analysis*, *Practice Guideline*, *Randomized Controlled Trial*, *Review*, *Case Reports*, *Classical Article*, *Comparative Study*, *Consensus Development Conference*, *Consensus Development Conference NIH*, *Controlled Clinical Trial*, *Corrected and Republished Article*, *Guideline*, *Journal Article*, *Multicenter Study*. L'analisi dei dati raccolti è stata condotta in accordo alle raccomandazioni della *Cochrane Library for reviews*. Ovvero per ogni articolo estratto da questa ricerca è stato indicato un grado di evidenza circa la modalità di esecuzione della ricerca ed un livello di raccomandazione per i suggerimenti clinici che ne sono stati desunti.

Risultati

Degli 817 lavori scritti dal 1992 (data della prima segnalazione di surrenectomia laparoscopica nell'uomo a cura di Higashihara et al.), a partire dal 2007 ne sono stati selezionati 212. Di essi solo i quattro descritti di seguito hanno mostrato un livello di evidenza Ia o Ib, con raccomandazioni A o B (tutti Autori italiani!): 1) Toniato

A. et al. che dimostrano che il Cushing pre-clinico deve essere trattato chirurgicamente, piuttosto che con osservazione (7); 2) Tiberio GA et al. che evidenziano come il feocromocitoma debba essere trattato in laparoscopia, e l'instabilità emodinamica intra-operatoria, non già le dimensioni, rappresenti l'unico indicatore di possibile conversione (8); 3) Guerrieri M. et al. il cui studio prospettico dimostra che il bisturi bipolare è più efficace in termini "time-consuming" rispetto a quello ad ultrasuoni (9); ed infine 4) Lezoche E. et al, che portano evidenze stringenti sul fatto che non vi è differenza significativa tra l'approccio trans-addominale dal fianco e quello anteriore supino sotto-mesocolico, con possibilità da parte di quest'ultimo di facilitare l'identificazione della vena surrenalica media in fase più precoce e di permettere la realizzazione di una bi-surrenectomia senza necessità di riposizionare il paziente intra-operatoriamente (10).

A quattro lavori invece sono stati attribuiti livelli di evidenza IIa e IIb, classe di raccomandazione B o C. In essi si sostiene che le metastasi sono trattabili indipendentemente dalle loro dimensioni solo in centri avanzati, che vi è una tendenza all'*over-treatment* dell'incidentoma da quando la tecnica laparoscopica è invalsa, che i feocromocitomi sono asportabili in laparoscopia anche se di grosse dimensioni > 8, con possibilità di legare la vena anche in un secondo momento, e che l'iperaldosteronismo primitivo è approcciabile con la laparoscopia e l'ipertensione residua solo in una esigua quantità di individui (2%) con forme inveterate o iperplastiche o negli anziani (11-14).

Degli altri 204 articoli appartenenti al livello di evidenza III, con raccomandazione C o D, si citeranno solo i principali risultati emersi: 1) il sistema "single incision laparoscopic system" dimostra ancora scarsi vantaggi, solo cosmetici; 2) vi è la prima segnalazione dell'uso dell'ablazione a radiofrequenza laparoscopica con buoni risultati; 3) vi è validità oncologica della laparoscopia nel carcinoma surrenalico di I e II stadio; 4) la via posteriore è sicuramente validata da molti lavori in quanto applicata con massimo successo soprattutto nei soggetti obesi, con precedenti chirurgici, in presenza di tumori piccoli e capsulati e con piccola curva di apprendimento. Il massimo vantaggio si ha nei tumori bilaterali senza necessità di riposizionare il malato. L'ospedalizzazione e le complicanze sono minori. Tecniche *single port* posteriori sono state descritte in segnalazioni iniziali; 5) la laparoscopia è applicabile anche a tumori di grosse dimensioni (> 5 cm) con uguale percentuale di complicanze rispetto a quelli piccoli, sebbene i tempi operatori e le

perdite ematiche siano maggiori; 6) l'uso del robot non si è dimostrato superiore alla laparoscopia semplice, e sembra eventualmente utile solo nelle surrenectomie parziali; 7) la laparoscopia è attuabile anche nella bisurrenectomia simultanea, ma ora si tende a preferire un approccio parziale per i tumori bilaterali (surrenectomia da una parte + tumorectomia dall'altra), eventualmente robotguidato (15-21).

Discussione

Negli ultimi tre anni, con l'affinarsi delle varie tecnologie in materia di laparoscopia, si è assistito senz'altro ad un discreto incremento dell'interesse in tema di surrenectomia laparoscopica, come documentato dall'accrescimento del volume di ricerche e di studi in materia (dai 136 lavori medi a triennio iniziali, agli attuali oltre 200 negli ultimi 3 anni). Tutta questa mole di dati scientifici ci ha permesso di *emettere alcune "sentenze" pressoché definitive* e di *annotare numerosi dubbi ancora persistenti* sull'intero iter decisionale diagnostico-terapeutico di tale problematica. Riteniamo ormai acquisiti tali concetti: 1) la surrenectomia laparoscopica costituisce il *Gold Standard* terapeutico dei tumori del surrene che hanno indicazione chirurgica, cioè i funzionanti, i non funzionanti > 6 cm, i sintomatici (cisti, mielolipomi, ...); 2) le controindicazioni sicure a tale procedura sono, oltre alla difficoltà tecnica del chirurgo, i carcinomi primitivi o secondari al III-IV stadio, con infiltrazione degli organi vicini. Le dimensioni del tumore non sono che una controindicazione relativa operatore-dipendente. Lo stesso dicasi per la surrenectomia per feocromocitoma che solo in rarissimi casi di emodinamica gravemente instabile in fase intra-operatoria può essere ragionevolmente convertita in laparotomia; 3) il tipo di approccio

tecnico è del tutto indifferente, dipendendo dal tipo di preparazione specifica del chirurgo. Tuttavia, sebbene sia più raccomandata la via posteriore negli obesi plurioperati e quella anteriore in decubito supino nelle surrenectomie bilaterali, la scelta più frequente da parte dei chirurghi ricade più spesso sulla via trans-addominale laterale per semplicità e riproducibilità di esecuzione; 4) il pre-Cushing deve essere trattato sempre chirurgicamente; 5) il Conn trattato lascia ipertensione, di solito transitoria, in bassa percentuale ma non trascurabile (2%) di casi, e di ciò deve essere avvisato il paziente con il consenso informato; 6) la surrenectomia laparoscopica trova ottimo spazio anche nell'infanzia.

I molteplici dubbi ancora presenti sono così sintetizzabili: 1) i tumori non produttori, tra 4-6 cm, devono essere operati subito o studiati meglio?; 2) in caso di sospette metastasi di piccole dimensioni (< 2 cm) è più opportuno operare subito, effettuare approfondimenti diagnostici o eseguire solo un attento follow-up?; 3) il volume operatorio specifico dell'ospedale o del singolo operatore rappresenta un criterio di accettazione dei pazienti e quali di essi devono essere eventualmente dirottati nei centri d'eccellenza?; 4) come agire in caso di bilateralità dei tumori surrenalici: surrenectomia laparoscopica in un tempo, in due tempi, parziale, totale?; 5) quali altri approcci sono da considerarsi più promettenti in futuro: le ablazioni (crio-, a radiofrequenza), la SILS, il robot?

Conclusioni

Nei prossimi anni l'impegno della ricerca clinica sarà volto a dirimere i dubbi e ad ampliare il ventaglio delle possibili scelte diagnostico-terapeutiche e degli approcci tecnici equipollenti da offrire a ciascun paziente affetto da tumore del surrene.

Bibliografia

1. Higashihara E, Tanaka Y, Horie S, Aruga S, Nutahara K, Homma Y, Minowada S, Aso Y. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. A case report of laparoscopic adrenalectomy 1992 Jul;83(7): 1130-3.
2. Corcione F, Miranda L, Marzano E, Capasso P, Cucurullo D, Settembre A, Pirozzi F. Laparoscopic adrenalectomy for malignant neoplasm: our experience in 15 cases. Surg Endosc. 2005 Jun;19(6):841-4.
3. 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 Sep; 16(9):1274-9.
4. Sartori PV, Romano F, Uggeri F, Colombo G, Caprotti R, Giannattasio C, Scotti MA, Delitala A, Prada M, Uggeri F. Energy-based hemostatic devices in laparoscopic adrenalectomy. Langenbecks Arch Surg. 2010 Feb;395(2):111-4.
5. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, Bellantone R. Role of laparoscopy in the management of adrenal malignancies. J Surg Oncol. 2006 Aug 1;94(2):128-31.
6. Lezoche E, Guerrieri M, Crosta F, Paganini A, D'Ambrosio G, Lezoche G, Campagnacci R. Perioperative results of 214 laparoscopic adrenalectomies by anterior transperitoneal approach. Surg Endosc. 2008 Feb;22(2):522-6.
7. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. Ann Surg. 2009 Mar;249(3): 388-91.
8. Tiberio GA, Baiocchi GL, Arru L, Agabiti Rosei C, De Ponti S, Matheis A, Rizzoni D, Giulini SM. Prospective randomized comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy.

- tomy for sporadic pheochromocytoma. *Surg Endosc.* 2008 Jun;22(6):1435-9.
9. Guerrieri M, Crosta F, De Sanctis A, Baldarelli M, Lezoche G, Campagnacci R. Use of the electrothermal bipolar vessel system (EBVS) in laparoscopic adrenalectomy: a prospective study. *Surg Endosc.* 2008 Jan;22(1):141-5.
 10. Lezoche E, Guerrieri M, Crosta F, Lezoche G, Baldarelli M, Campagnacci R. Flank approach versus anterior sub-mesocolic access in left laparoscopic adrenalectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc.* 2008 Nov;22(11):2373-8
 11. Marangos IP, Kazaryan AM, Rosseland AR, Røsok BI, Carlsen HS, Kromann-Andersen B, Brennhovd B, Hauss HJ, Giercksky KE, Mathisen Ø, Edwin B. Should we use laparoscopic adrenalectomy for metastases? Scandinavian multicenter study. *J Surg Oncol.* 2009 Jul 1;100(1):43-7.
 12. Henneman D, Chang Y, Hodin RA, Berger DL. Effect of laparoscopy on the indications for adrenalectomy. *Arch Surg.* 2009 Mar;144(3):255-9
 13. Nau P, Demyttenaere S, Muscarella P, Narula V, Hazey JW, Ellison EC, Melvin WS. Pheochromocytoma does not increase risk in laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc.* 2010 Apr 8.
 14. Campagnacci R, Crosta F, De Sanctis A, Baldarelli M, Giacchetti G, Paganini AM, Coletta M, Guerrieri M. Long-term results of laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest.* 2009 Jan;32(1):57-62.
 15. Hirano D, Minei S, Yamaguchi K, Yoshikawa T, Hachiya T, Yoshida T, Ishida H, Takimoto Y, Saitoh T, Kiyotaki S, Okada K. Retroperitoneoscopic adrenalectomy for adrenal tumors via a single large port. *J Endourol.* 2005 Sep;19(7):788-92.
 16. Berber E, Siperstein A. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of adrenal tumors: technical details. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2010 Feb;20(1):58-62.
 17. Kirshtein B, Yelle JD, Moloo H, Poulin E. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal malignancy: a preliminary report comparing the short-term outcomes with open adrenalectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2008 Feb;18(1):42-6.
 18. Callender GG, Kennamer DL, Grubbs EG, Lee JE, Evans DB, Perrier ND. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Adv Surg.* 2009;43:147-57. Review
 19. Sharma R, Ganpule A, Veeramani M, Sabnis RB, Desai M. Laparoscopic management of adrenal lesions larger than 5 cm in diameter. *Urol J.* 2009 Fall;6(4):254-9.
 20. Zafar SS, Abaza R. Robot-assisted laparoscopic adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: initial report and review of the literature. *J Endourol.* 2008 May;22(5):985-9. Review.
 21. Pugliese R, Boniardi M, de Carli S, Sansonna F, Costanzi A, Maggioni D, Ferrari GC, Di Lernia S, Loli P, Grossrubatscher E. Laparoscopic bilateral simultaneous adrenalectomy: results of 11 operations. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2008 Aug;18(4):588-92.
-