

Prefazione a Linee Guida sulla Chirurgia del Surrene a cura della Commissione Linee Guida ACOI
(Stesura 1.0 – maggio 2009)

Dopo un lungo lavoro della Commissione Linee Guida e con il supporto anche di illustri colleghi Accademici, viene alla luce il documento relativo al trattamento della patologia surrenalica.

Un ringraziamento va al gruppo di lavoro che ha prodotto un ottimo elaborato in termini scientifici. Particolare menzione merita il collega Bergamini per l'impegnativo lavoro di stesura ed assemblaggio delle varie componenti.

Il documento corposo tratta tutte le sfaccettature della complessa patologia endocrinologica surrenalica, fornendo la evidenza clinica su questo argomento, che rappresenta un bagaglio di conoscenza non diffusamente noto ai chirurghi generali. Nonostante la particolare complessità dell'argomento è stato possibile individuare percorsi raccomandabili, in virtù delle evidenze di letteratura e della straordinaria esperienza degli illustri colleghi che hanno supportato la commissione.

Inoltre ci è sembrato doveroso ed utile riportare i risultati della Consensus Conference sull'argomento tenutasi nell'ambito del XXVIII congresso Nazionale ACOI (Olbia 2009), confrontati con le Evidenze di Letteratura.

L'impostazione è rigorosa e stringata, di facile consultazione e riferibilità.

Il documento vuole essere un indirizzo che l'ACOI affida alla comunità scientifica nazionale nella stesura in lingua italiana. Sarà impegno della Commissione sintetizzare il documento in una serie di raccomandazioni in lingua inglese che possano essere così affidate alla comunità scientifica internazionale attraverso la pubblicazione su rivista ad elevato impact factor.

Questa esperienza ci ha permesso di costruire un metodo, replicabile, per la stesura di altre linee guida che annualmente verranno pubblicate sul sito associativo e che vorremmo fossero il supporto della evidenza scientifica alla quotidiane scelte esercitate nella nostra pratica clinica.

Il Presidente
della commissione Linee Guida ACOI

Giovanni Romano

SISTEMA DI STRATIFICAZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA E DELLE RACCOMANDAZIONI CLINICHE

(U.S. PREVENTIVE SERVICE TASK FORCE)

LIVELLI DI EVIDENZA

LIVELLO I: ottenuta da almeno un trial randomizzato controllato.

LIVELLO II-1: ottenuta da trials controllati ben progettati ma non randomizzati.

LIVELLO II-2: ottenuta da studi analitici ben progettati su ampie coorti o di tipo caso-controllo, preferibilmente provenienti da più di un centro o gruppo di ricerca

LIVELLO II-3: ottenuta da casistiche seguite per molti anni o da trials non controllati producenti tuttavia risultati eclatanti

LIVELLO III: tratta da opinioni autorevoli basati su esperienze cliniche, studi descrittivi o conclusioni di conferenze di esperti

RACCOMANDAZIONI CLINICHE

LIVELLO A: buone evidenze suggeriscono che i benefici tratti dalla applicazione di questa procedura superino i rischi della medesima. Il clinico dovrebbe discuterne l'esecuzione con i pazienti che ne presentino le giuste indicazioni cliniche

LIVELLO B: almeno un discreto numero di evidenze suggeriscono che i benefici tratti dalla applicazione di questa procedura superino i rischi della medesima. Il clinico dovrebbe discuterne l'esecuzione con i pazienti che ne presentino le giuste indicazioni cliniche

LIVELLO C: almeno un discreto numero di evidenze suggeriscono che vi siano benefici tratti dalla applicazione di questa procedura, ma il bilancio rischi/benefici è troppo basso perché possano essere emesse raccomandazione sulla sua applicazione indiscriminata. E' necessario che i clinici la descrivano ai pazienti lasciando ad essi ampio spazio per considerazioni e scelte individuali

LIVELLO D: almeno un discreto numero di evidenze suggeriscono che i benefici tratti dalla applicazione di questa procedura siano superati dai rischi della medesima. Il clinico non dovrebbe applicarla indiscriminatamente in pazienti non sintomatici.

LIVELLO I: non vi sono evidenze o sono di scarsa qualità o contraddittorie tali da non permettere di comprendere quale sia il bilancio rischi/benefici. Il clinico dovrebbe aiutare il paziente a capire l'esistenza di tale incertezza riguardo alla applicazione sicura di questo servizio clinico.

LINEE-GUIDA SULLA PATOLOGIA CHIRURGICA DEL SURRENE

A cura della Commissione Linee Guida ACOI

(versione 1.0 – maggio 2009)

Hanno curato i contenuti delle linee guida:

 BELLANTONE ROCCO

 BERGAMINI CARLO

 BORGHI FELICE

 CORCIONE FRANCESCO

 DE TOMA GIORGIO

 MAIDA PIETRO

 MARCHESA PIERENRICO

 MARZANO LUIGI

 MELOTTI GIANLUIGI

 PEZZOLLA ANGELA

 PUGLIESE RAFFAELE

 ROMANO GIOVANNI

 SETTEMBRE ANNA

 SGROI GIOVANNI

 VALERI ANDREA

Parte I : Introduzione

1. Definizione e inquadramento nosologico

- | | | |
|---|-------------|---|
| 1. <i>Feocromocitoma</i> | <i>pag.</i> | 3 |
| 2. <i>Condizioni aldosterone-secernenti</i> | <i>pag.</i> | 3 |
| 3. <i>Condizioni cortisolo-secernenti</i> | <i>pag.</i> | 4 |
| 4. <i>Incidentaloma surrenalico</i> | <i>pag.</i> | 5 |
| 5. <i>Carcinoma cortico-surrenalico</i> | <i>pag.</i> | 5 |
| 6. <i>Metastasi surrenali che</i> | <i>pag.</i> | 5 |

2. Manifestazioni cliniche e storia naturale

- | | | |
|---|-------------|---|
| a. <i>Feocromocitoma</i> | <i>pag.</i> | 7 |
| b. <i>Condizioni aldosterone-secernenti</i> | <i>pag.</i> | 8 |
| c. <i>Condizioni cortisolo-secernenti</i> | <i>pag.</i> | 8 |
| d. <i>Carcinoma cortico-surrenalico</i> | <i>pag.</i> | 9 |
| e. <i>Metastasi surrenali che</i> | <i>pag.</i> | 9 |

Parte II : LINEE GUIDA sull'iter diagnostico-terapeutico

- | | | |
|---|-------------|----|
| 1. <i>Feocromocitoma</i> | <i>pag.</i> | 12 |
| 2. <i>Condizioni aldosterone-secernenti</i> | <i>pag.</i> | 17 |
| 3. <i>Condizioni cortisolo-secernenti</i> | <i>pag.</i> | 22 |
| 4. <i>Incidentaloma surrenalico</i> | <i>pag.</i> | 29 |
| 5. <i>Carcinoma cortico-surrenalico</i> | <i>pag.</i> | 37 |
| 6. <i>Metastasi surrenali che</i> | <i>pag.</i> | 43 |

Parte III : Bibliografia

pag. 50

Parte I

INTRODUZIONE

DEFINIZIONE E INQUADRAMENTO NOSOLOGICO



a. Feocromocitoma

Il feocromocitoma è un tumore che origina dalle cellule cromaffini di derivazione simpatica della midollare surrenalica, e possiede la capacità di sintetizzare e secernere catecolamine e spesso altre sostanze in gran parte di natura peptidica. Nel 10% dei casi il tumore è bilaterale, e, sempre nel 10%, associato a sindromi congenite quali la MEN 2A (in associazione al Carcinoma midollare tiroideo e all'iper-paratiroidismo primitivo), la MEN 2B (in associazione al Carcinoma midollare tiroideo, all'habitus marfanoide e ai neuromi multipli delle mucose), la malattia di von Hippel-Lindau (con angiomi retinici, emangioblastomi del sistema nervoso centrale, cisti renali e pancreatiche, carcinomi renali) e la neurofibromatosi tipo 1 o sindrome di von Recklinghausen (in cui il feocromocitoma compare in associazione con neurofibromi dei nervi periferici e macchie cutanee caffè-latte). Dal punto di vista anatomo-patologico, il tumore è quasi sempre benigno, mentre un aspetto francamente maligno costituisce un'eccezione assoluta. Tuttavia, un comportamento clinicamente maligno (ripetizioni locali o a distanza) si può manifestare in una piccola minoranza dei casi.

Quando il tumore origina nel tessuto simpatico cromaffine extra-surrenalico (10% dei feocromocitomi) prende il nome di “paraganglioma”. In questi casi è piuttosto frequente riscontrare il quadro istologico benigno tipico del ganglioneuroma, oppure quello maligno del neuroblastoma (o di forme intermedie come il ganglioneuroblastoma). Sono detti paragangliomi anche i tumori che originano dal tessuto parasimpatico presente nei gangli della testa e del collo, ma questi ultimi generalmente non sono “secernenti”.

b. Condizioni aldosterone-secernenti

Si tratta di condizioni cliniche caratterizzate da un'eccessiva e/o inappropriata secrezione di aldosterone da parte della zona glomerulosa surrenalica, con conseguente eccesso di attività

mineral-corticoide. Costituisce una delle forme d'ipertensione secondaria di più frequente riscontro con una prevalenza nella popolazione ipertesa intorno all'8-10%.

Le più importanti entità anatomico-patologiche che stanno alla base dell'iper-aldosteronismo primitivo sono rappresentate dall'adenoma surrenalico aldosterone-secrente (malattia di Conn), l'iperplasia surrenalica bilaterale idiopatica, l'iperplasia surrenalica monolaterale primitiva, l'iperaldosteronismo sopprimibile con glucocorticoidi (familiare tipo I), l'iperaldosteronismo familiare tipo II ed il carcinoma surrenalico aldosterone-secrente.

L'adenoma surrenalico aldosterone-secrente (la classica malattia di Conn), è la patologia di più frequente riscontro e, insieme ai quadri di iperplasia surrenalica (mono- o bilaterale), costituisce la quasi totalità dei casi di iperaldosteronismo primitivo di interesse chirurgico.

c. Condizioni cortisolo-secerenti

Sono affezioni conseguenti a uno stato di iper-cortisolismo cronico (noto come sindrome di Cushing). Si distinguono forme ACTH-dipendenti e forme ACTH-indipendenti. Tra le prime figurano l'adenoma ipofisario ACTH-secrente (80-85%) (morbo di Cushing), la secrezione ectopica di ACTH e/o CRF (forme paraneoplastiche o ectopiche) (10-15%) e la terapia con ACTH (rara), tutte condizioni associate a lesioni iperplastico-nodulari bilaterali del surrene. Tra le seconde (20-25%) invece sono comprese i tumori surrenalici cortisolo-secerenti (adenomi o carcinomi), la terapia steroidea cronica (forme iatrogene) e la displasia surrenalica micro-nodulare bilaterale. Rientra in questa categoria la cosiddetta iperplasia nodulare pigmentaria primitiva, che è una forma molto rara di ipercortisolismo che colpisce bambini o giovani adulti. Tale forma può essere familiare; in tal caso si associa a lentiggini, macchie cutanee e mucose, tumori cutanei e mixomi cardiaci. Si tratta di una condizione denominata complesso di Carney, legata a un'alterazione genetica cromosomiale.

Infine si descrive anche un'entità a sé stante, detta iperplasia surrenalica macro-nodulare bilaterale, che comprende sia forme ACTH-dipendenti (che rappresentano l'evoluzione verso l'autonomia secretiva di lesioni surrenaliche iperplastico-nodulari), sia forme ACTH-indipendenti (espressione della presenza a livello surrenalico di "recettori illegittimi"). Tutte le forme descritte, tranne quelle di natura iatrogena, possono avere un'indicazione chirurgica.

d. Incidentaloma surrenalico

“Incidentaloma” surrenalico è un termine aspecifico, utilizzato per designare qualsiasi tumore scoperto casualmente attraverso indagini di “imaging” addominale effettuate per motivi non correlati alla patologia surrenalica. Vengono rilevati in una percentuale intorno all’1% delle Tc eseguite per altri motivi. La casualità d’identificazione è legata al carattere clinicamente oligo-asintomatico della maggioranza di queste lesioni surrenaliche.

Nell’ambito degli incidentalomi sono comprese svariate neoplasie, con istotipo anche molto diverso fra loro, di seguito elencate, unitamente alle loro relative frequenze: adenoma non iper-secrente 36-94%, mielolipomi 7-15%, cisti 4-22%, feocromocitoma 0-11%, adenoma secernente cortisolo 2-15%, adenoma secernente aldosterone 0-2%, ganglioneuroma 0-6%, carcinoma cortico-surrenalico primitivo 0-25%, metastasi surrenaliche 0-21%.

Il motivo per cui tali tumori meritano una trattazione unitaria, malgrado si tratti di condizioni nosologicamente assai diverse, deriva dal fatto che sono accomunati da una modalità di approccio diagnostico-terapeutico unitaria. (Ovviamente l’incidentaloma non è riportato nel paragrafo delle manifestazioni cliniche in quanto, per definizione, si presenta clinicamente silente, come una massa surrenalica scoperta casualmente e non in seguito a ricerche diagnostiche guidate da una sintomatologia peculiare).

e. Carcinoma cortico-surrenalico primitivo

Si tratta di un tumore raro che rappresenta circa lo 0,05-0,2% di tutte le neoplasie. Può presentarsi in qualsiasi età, anche se tende a mostrare una modalità d’insorgenza bimodale con due picchi d’incidenza rispettivamente prima dei 5 anni e tra 40-50 anni. Nella maggior parte dei casi si manifesta in forma sporadica, anche se sono state descritte forme familiari (nel contesto della sindrome di Li-Fraumeni e della sindrome di Beckwith-Wiedemann).

Sebbene raro, costituisce un problema clinico rilevante, a causa della difficoltà di una diagnosi precoce, dell’elevata aggressività biologica e, soprattutto, della scarsa sensibilità radio- e chemioterapica.

f. Metastasi surrenaliche

I surreni rappresentano sedi elettive di possibili ripetizioni neoplastiche per molti tumori. Di seguito sono riportati i tumori primitivi potenzialmente metastatizzanti nel surrene con le relative

incidenze: polmone (tumori non a piccole cellule) 35%, tratto gastro-enterico 30%, urologici (rene, prostata, vescica) 10-15%, mammella 5-10%, melanoma 5%, altri (tiroide, utero, ovaio) 1-5%.

Hanno interesse chirurgico le neoplasie con le seguenti caratteristiche morfologiche: monolaterali, intra-capsulari e non invadenti i tessuti vicini, preferenzialmente metacrone, preferenzialmente da tumori non a piccole cellule del polmone.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E STORIA NATURALE



a. Feocromocitoma

Anche se pazienti affetti da feocromocitoma possono essere normotesi, l'ipertensione arteriosa costituisce indubbiamente la manifestazione clinica più frequente (circa 60%): può assumere carattere stabile, oscillante, ed in più del 50% dei casi manifestarsi in forma parossistica (crisi ipertensive). Durante le crisi, al rialzo pressorio si associano spesso altre manifestazioni quali: palpitazioni 58%, cefalea 52%, sudorazione 49%, ansietà 35%, tremori 25%, nausea 22%, dispnea 16%, vertigini 16.5%, dolore addominale 16%, parestesie 12%, precordialgia 12%, diarrea/costipazione 10%, astenia 5%, febbre 2%. L'associazione di crisi ipertensiva con la triade cefalea, sudorazione e palpitazioni, rappresenta la più modalità di presentazione più tipica.

Le crisi ipertensive possono comparire spontaneamente oppure essere scatenate da diversi fattori: meccanici (palpazione dell'addome, esercizio fisico, cambio di postura, tosse e starnuto, riso, defecazione, minzione, rapporto sessuale, parto, intervento chirurgico, massaggio del seno carotideo); farmacologici (istamina, tiramina, glucagone, alcoolici, fumo, metoclopramide, amine simpatico-mimetiche, clorpromazina, metilxantine, naloxone); miscellanea (dolore, variazione di temperatura corporea e ambientale, stress emotivi). Da non sottovalutare la possibilità che il feocromocitoma possa manifestarsi anche con segni metabolici (espressione di elevata increzione di adrenalina), quali calo ponderale, ridotta tolleranza al glucosio e talvolta diabete mellito. Tra le manifestazioni cliniche devono essere menzionate anche le complicanze ipertensive (cardiache, cerebrali e renali) che costituiscono, peraltro, le cause più importanti di mortalità.

Una piccola minoranza di casi, infine, appare asintomatica in quanto il tumore non produce catecolamine per le piccole dimensioni o perché non è in grado di metabolizzare i precursori biochimici in ormoni definitivi.

b. Condizioni aldosterone-secernenti

Le manifestazioni cliniche, eccezion fatta per l'ipertensione arteriosa e la cefalea, espressioni dell'espansione del volume plasmatico, sono da porre in relazione con l'ipopotassiemia. I sintomi sono i seguenti: ipertensione arteriosa 100%, astenia, precoce esauribilità muscolare 80%, poliuria e polidipsia 80%, cefalea 50%, tetania latente 20%, parestesie 20%, aritmie 20%, alterata tolleranza glucidica < 10%.

Non infrequente è infine la possibilità di evidenziare forme di iper-aldosteronismo primitivo “normo-potassiemiche”: questo dato è facilmente spiegabile se si tiene conto che il potassio è uno ione prevalentemente intra-celulare e, pertanto, soltanto in casi di grave deplezione si determina anche una riduzione della sua concentrazione plasmatica. Quindi la presenza di ipo-potassiemia è sempre espressione di forme più durature e più gravi di iper-mineralcorticismo.

c. Condizioni cortisolo-secernenti

Le manifestazioni cliniche della sindrome di Cushing sono estremamente variabili, in quanto dipendono dal grado e dalla durata dell'iper-cortisolismo, dalla sensibilità periferica individuale all'azione dei glucocorticoidi e dalle eventuali secrezioni steroidee associate: facies a “luna piena” 90,2%, obesità o aumento di peso 88,6%, pletora facciale 85,5%, cute sottile 84,0%, ipertensione 82,6%, riduzione libido 76,8%, irsutismo 75,2%, astenia e ipotrofia muscolare 71,7%, oligo-amenorrea 69,2%, ridotta tolleranza al glucosio 66,7%, facilità all'ecchimosi 65,8%, osteopenia e fratture 59,2%, strie rubrae 56,2%, edema 56,0%, aterosclerosi 55,5%, sintomi depressivi 54,2%, cefalea 52,5%, “gobba di bufalo” 51,6%, acne 50,5%, ridotta capacità di guarigione delle ferite 42,0%, anormalità lipidiche 39,0%, caduta di capelli nelle donne 32,0%, calcoli renali 17,0%, iperpigmentazione 10,0%. L'obesità centripeta con disposizione dell'adipe prevalentemente a livello tronculare, sovra-claveare, dorso-cervicale (“gibbo di bufalo”) e al volto (“facies a luna piena”), costituisce una delle caratteristiche più peculiari. Tale aspetto contrasta in modo evidente con la relativa ipotrofia muscolare degli arti superiori ed inferiori, espressione dell'effetto catabolico esercitato dalle elevate concentrazioni di cortisolo a livello muscolare. Altri segni caratteristici della sindrome sono le strie rubre, conseguenti all'azione catabolica del cortisolo sulla cute che si riduce di spessore e lascia intravedere i vasi sottostanti e le ecchimosi, espressione di aumentata fragilità capillare. L'iperpigmentazione è una caratteristica esclusiva delle forme ACTH-dipendenti.

Degno di menzione è il cosiddetto pseudo-Cushing. Si tratta di un eterogeneo gruppo di disordini, tra cui l'alcoolismo, l'anoressia mentale, l'obesità e la depressione, che mostrano in

comune molte delle caratteristiche cliniche e biochimiche del Cushing. La causa non è chiara e sembra dipendere da una iper-increzione di CRH senza alterazioni patologiche rilevanti dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. La diagnosi differenziale è comunque importante in quanto nello pseudo-Cushing è sufficiente trattare la patologia di base anziché l'ipercortisolismo.

d. Carcinoma cortico-surrenalico

Le manifestazioni cliniche dipendono in gran parte dalla capacità della neoplasia di secernere o meno ormoni biologicamente attivi. Infatti nelle forme non secernenti la diagnosi è spesso tardiva (massa alla palpazione dell'addome, sintomi compressivi o correlati a ripetizioni a distanza) o casuale (nel corso di indagini radiologiche dell'addome effettuate per altri motivi), mentre in quelle secernenti, è favorita dalla comparsa di segni e sintomi correlati alla specifica ipersecrezione ormonale. Ovviamente anche in quest'ultima circostanza ci possono essere quadri clinici silenti o sfumati (secrezione di precursori ormonali con scarsa attività biologica, tumori androgeno-secernenti in maschi adulti).

Complessivamente si possono avere i seguenti quadri clinici: 1) forme non secernenti: quadro silente, riscontro di massa palpabile dell'addome, comparsa tardiva di segni compressivi legati a metastasi (fegato, polmone, ossa, encefalo); 2) forme secernenti: sindrome di Cushing (glucocorticoidi), iper-mineralcorticismo (mineral-corticoidi), virilizzazione e pseudopubertà precoce eterosessuale nelle bambine, pseudopubertà precoce isosessuale nei bambini e virilizzazione nelle donne adulte (androgeni); femminilizzazione e pseudo-pubertà precoce eterosessuale nei bambini, pseudo-pubertà precoce isosessuale nelle bambine, ginecomastia e impotenza nei maschi adulti (estrogeni). Il 50% delle lesioni maligne sono funzionanti e sono associate a sindrome virilizzante o altre condizioni endocrine.

Tumori che vanno incontro a cospicui fenomeni necrotici possono causare febbre e simulare un processo infettivo addominale. Il tumore tende ad invadere la vena cava, il rene adiacente, il retroperitoneo e può essere responsabile di fenomeni trombo-embolici. Le metastasi al fegato incorrono nel 60% dei casi, quelle linfonodali nel 40%, quelle polmonari nel 40%. Infine si possono avere ripetizione peritoneali diffuse, pleuriche, ossee, cutanee (specie nei tumori anaplastici)

e. Metastasi surrenalica

Nella maggior parte dei casi si tratta di tumori asintomatici e scoperti casualmente nel corso dello staging (65% dei casi, metastasi sincrone) o del follow-up (35 % dei casi, metastasi

metacrone) di vari tumori primitivi. In alcuni casi tuttavia si possono avere delle manifestazioni cliniche dovute o ad emorragia surrenalica mono- o bilaterale o a quadri addisoniani da insufficienza surrenalica in caso di metastasi bilaterali e diffuse.

Parte II

LINEE GUIDA SULL'ITER DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

Feocromocitoma

ALGORITMO DECISIONALE: vedi Algoritmo I

1. SCREENING **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE A⁵**: al ricercare la presenza di feocromocitoma si deve pensare sempre nei pazienti con:

- ipertensione sostenuta
- Ipertensione ad andamento capriccioso
- ipertensione con crisi parossistiche
- Ipertensione associata a: Cefalea, Sudorazione, Ansia, Tremori, Dolore toracico e addominale, Attacchi di panico, Pre-eclampsia, Cardiomiopatia, Emicrania, Acidosi lattica con MOF, Alterazioni elettocardiografiche transitorie, Manifestazioni neurologiche come convulsioni, Costipazione intestinale, Alterazioni visive ecc...

2. DIAGNOSTICA

2.1 Indagini di laboratorio basali: **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE A^{6,7}**

- 2.1.1 Metanefrine e normetanefrine plasmatiche e urinarie: sensibilità 97-99%, specificità 93%, ma 85-89% (e 77% sopra i 60 anni) per le plasmatiche (devono essere effettuate solo in caso di elevato sospetto clinico).
- 2.1.2 Catecolamine plasmatiche e urinarie: sensibilità 84-86%, specificità 81-88%. (le catecolamine plasmatiche sono utili solo quando prelevate durante crisi ipertensiva).
- 2.1.3 Acido vanil-mandelico urinario: sensibilità 64%, specificità 95%.

2.2 Indagini di laboratorio dinamici

2.2.1 Test alla clonidina **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE B⁸**: utile nel caso di sospetta falsa positività ai test di basali (terapie anti-depressive con triciclici o inibitori delle mono-amino-ossidasi).

2.2.2 Test al glucagone: **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE D⁹**: test ormai obsoleto anche perché pericoloso.

RACCOMANDAZIONI: L'eterogeneità metabolica e secretiva di questo tipo di neoplasia, spiega l'assenza a tutt'oggi di un parametro laboratoristico "ottimale" nello screening di soggetti con elevato sospetto di feocromocitoma. Comunque la metanefrina e la normetanefrina plasmatiche o urinarie costituiscono il parametro di scelta da utilizzare nel sospetto di feocromocitoma. I pochi casi di feocromocitoma negativi a tale dosaggio comprendono i pazienti con forme di tumore piccolo o microscopico o non secernente. Al contrario, deve essere considerata la possibilità di falsa positività pazienti in corso di terapie mediche con antidepressivi triciclici o IMAO. In questi casi il test alla clonidina è da considerarsi utile e non potenzialmente dannoso. Da segnalare l'importanza di rispettare anche opportune norme dietetiche (disponibili nei laboratori) nei giorni antecedenti la raccolta urinaria per ridurre il rischio di falsi positivi.

3. INDAGINI STRUMENTALI MORFO-FUNZIONALI: una volta ottenuta la conferma biochimica della presenza di patologia cromaffine, è necessario effettuare una diagnosi di localizzazione.

3.1 TC e RMN **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE A¹⁰**: sensibilità/specificità per la Tc 100/41%, per l'RMN 98/60% (100% la sensibilità per paziente nella diagnosi delle metastasi per entrambi gli esami). Il motivo della relativa maggiore accuratezza della RMN è dovuta alla presenta un *pattern* morfologico molto caratteristico, rappresentato da un aspetto ipo- o iso-intenso rispetto al fegato nelle sequenze T1 pesate, mentre tipicamente iper-intenso nelle immagine T2 pesate. Anche alla Tc dopo iniezione endovena di mezzo di contrasto si nota come la neoformazione acquisti una impregnazione piuttosto intensa

ed uniforme. Il fenomeno è indicativo della presenza di una ricca (neo)-vascolarizzazione.

3.2 SCINTIGRAFIA SURRENALICA meta-¹²³I-benzil-guanidina **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE B^{11,12}**: sensibilità e specificità complessiva 96%/100%. Per tumori al di fuori del surrene sensibilità 98%. Sensibilità per le forme maligne 79%. Sensibilità per metastasi 63%. Il tracciante è captato però anche nelle ghiandole sane.

3.3 SCINTIGRAFIA CON OCTREOTIDE MARCATO (¹¹¹In-octreotide) **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B¹³**: da utilizzare nei casi sospetti per metastasi o per malignità, come seconda scelta, in presenza di scintigrafia-MIBG negativa (sensibilità 64%).

3.4 TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (¹⁸fluoro-DOPA) **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B^{12,13}**: sensibilità/specificità 92/90%. Sensibilità per forme metastatiche 97%. Rispetto alla scintigrafia ha maggiore sensibilità (per maggiore risoluzione spaziale della tecnica), maggiore specificità (il tracciante viene captato solo dalle ghiandole patologiche), minor tempo di esecuzione (1.5 ore vs 24 ore)

3.5 CATETERISMO VENOSO CON DOSAGGIO DI GRADIENTE DELLE CATECOLAMINE **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE C¹³**: riservata a pazienti con diagnosi di tumore secernente catecolamine, ma con esami radiologici e scintigrafici negativi. Si tratta di un cateterismo selettivo di tutto l'albero venoso, dalle vene iliache alle giugulari, alla ricerca di un "gradiente" ormonale; è utile soprattutto nei paragangliomi

RACCOMANDAZIONI: La diagnosi strumentale di feocromocitoma richiede l'esecuzione di esami sia morfologici che funzionali. Fra i primi la Tc e la RMN si equivalgono, sebbene la seconda permetta di raggiungere livelli di specificità maggiori per la tipica iper-intensità T2. Fra i secondi la scintigrafia-MIBG è l'esame di prima scelta qualora non si disponga della fluoro-dopa-PET. In caso contrario è bene subito eseguire quest'ultimo in quanto più sensibile, specifico, di durata minore e più efficace anche nella diagnosi delle forme metastatiche ed extra-surrenaliche. In caso di negatività della scintigrafia-MIBG, se non si dispone della PET e si sospetta una forma maligna o

metastatica è efficace l'esecuzione della scintigrafia con octreotide. Il cateterismo venoso si riserva ai casi di negatività di tutti questi esami, qualora si sospetti un tumore cromaffine extra-surrenalico, anche a livello del torace e del collo.

4. TERAPIA

- 4.1 Laparotomia vs Laparoscopia **LIVELLO di EVIDENZA I/RACCOMANDAZIONE B¹⁴**: la terapia definitiva del feocromocitoma è solo chirurgica. L'approccio laparoscopico al feocromocitoma può essere altrettanto efficace e sicuro di quello laparotomico, con minor perdita di sangue, durata dell'intervento e dell'ospedalizzazione. Non è ancora del tutto chiaro se l'induzione di pneumo-peritoneo possa incrementare il rischio di danni da "tempesta" catecolaminica intra-operatoriamente. Comunque è opportuno che l'equipe chirurgica sia di esperienza e che si tenga presente la possibilità di conversione laparotomica, più frequente della surrenectomia per altre patologie benigne. Non rappresentano controindicazioni né le dimensioni né la sintomatologia.
- 4.2 Accesso retro peritoneale **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE C¹⁵**: è fattibile con buoni risultati per tumori < 5 cm di diametro, dato che è possibile legare precocemente la vena, anche per surrenectomie parziali e bisurrenectomi.
- 4.3 Trattamento del feocromocitoma bilaterale (ereditario) **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE B¹⁶**: la asportazione parziale bilaterale laparoscopica è superiore alla chirurgia laparotomica ed alla terapia sostitutiva cronica per morbidità.
- 4.4 Trattamento medico pre-operatorio e peri-operatorio **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE B^{17,18}**: anche se non sembra esserci una differenza significativa in termini di mortalità tra gli alfa bloccanti non selettivi (fenossibenzamina) ed i selettivi (prazosin, doxazosin), con o senza beta-bloccanti, ed i calcio antagonisti, la fenossibenzamina non dovrebbe essere più utilizzata per i suoi effetti collaterali (tachicardia, sedazione, prolungato effetto), e gli alfa selettivi sembrano migliori.
- 4.5 Feocromocitoma maligno (metastatico) **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE C¹⁹**: la chirurgia toraco-addominale può essere transitoriamente efficace per dominare i sintomi, mentre la radio-chemioterapia è una soluzione solo palliativa

5. FOLLOW-UP **LIVELLO di EVIDENZA I/RACCOMANDAZIONE B¹⁴**: in genere non è necessario perché i parametri fisiologici e laboratoristici permangono nella norma dopo l'asportazione del surrene.

RISULTATI DELLA “CONSENSUS CONFERENCE” ACOI

- a. Come effettuate la surrenectomia per feocromocitoma?

Laparoscopia 80%

Laparotomia 20%

- b. Quale via per la surrenectomia per feocromocitoma?

Anteriore 90%

Posteriore 10%

- c. Controindicazione all'accesso posteriore

Dimensioni > 6 cm 70%

Sintomaticità 30%

Condizioni aldosterone-secernenti

ALGORITMO DECISIONALE: vedi tavola II

1. SCREENING **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE A²⁰⁻²⁴**: data l'elevata frequenza di iper-aldosteronismo nei pazienti ipertesi medio-gravi (3%) ed ipertesi refrattari (11%), le seguenti categorie di soggetti dovrebbero essere sottoposti a screening per iperaldosteronismo:

- pazienti con ipertensione associata ad ipokaliemia (indipendentemente dalla causa presunta)
- ipertensione resistente al trattamento (tre linee terapeutiche)
- ipertensione severa (> 160 mmHg sistolica o > 100 mmHg diastolica)
- ipertensione associata ad incidentaloma
- ipertensione ad insorgenza in età giovanile.

2. DIAGNOSTICA

2.1 Indagini di laboratorio basali **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE A²⁴**: esami da eseguire in assenza di terapia medica con anti-ipertensivi per ridurre i falsi negativi (possono essere utilizzati solo gli alfa-litici o i calcio-antagonisti se inevitabili).

2.1.1 Potassiemia: l'ipo-potassiemia può essere un parametro di sospetto per l'iper-aldosteronismo; tuttavia è presente solo nella minoranza dei casi (45%).

2.1.2 Attività reninica plasmatica (PRA): soppressa o comunque al di sotto del limite inferiore della norma in tutte le forme di iper-mineralcorticismo. Una PRA normale sostanzialmente esclude la diagnosi di iperaldosteronismo primitivo.

2.1.3 Aldosterone plasmatico (AP): di solito i valori assoluti di AP sono elevati nei soggetti affetti da iper-aldosteronismo primitivo, ma non infrequentemente possono essere assolutamente nel *range* di normalità.

2.1.4 AP/PRA: è il parametro più sensibile nella diagnostica di iperaldosteronismo primitivo. L'associazione AP + AP/PRA : sensibilità 90%, specificità 91%. Questo parametro è dunque il più importante nella diagnosi di iperaldosteronismo.

- 2.1.5 Dopo aver trovato la positività dei test sopra indicati è necessario sempre eseguire un test di conferma (meglio se test di soppressione) per escludere i falsi positivi e verificare l'autonomia di secrezione dell'aldosterone

2.2 Esami di laboratorio dinamici

2.2.1 Test di soppressione

2.2.1.1 Carico orale di sodio con dosaggio di aldosterone urinario

LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE A²⁶: sensibilità 96%, specificità 93%.

2.2.1.2 Infusione di carico salino intra-venoso con dosaggio

dell'aldosterone plasmatico (AP) LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B²⁷: sensibilità 88%.

2.2.1.3 Test di soppressione al fludrocortisone per os con dosaggio

dell'AP LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE C²⁸: stessa sensibilità dell'infusione salina ma può indurre di aritmie cardiache.

2.2.1.4 Test al captopril con dosaggio dell'AP e del PRA in condizioni

basali e dopo somministrazione di captopril per os LIVELLO di EVIDENZA II-C/RACCOMANDAZIONE A²⁹: il test non aggiunge ha sensibilità paragonabile rispetto a quello di infusione salina, ma è di più facile esecuzione e più sicuro.

2.2.2 Test di stimolazione

2.2.2.1 Test con furosemide LIVELLO di EVIDENZA II-

C/RACCOMANDAZIONE A³⁰: dosaggio della PRA in condizioni di base e dopo somministrazione intravenosa di furosemide.

2.2.2.2 Test in ortostatismo con dosaggio dell'AP e della PRA in

clinostatismo e dopo 2-4 ore dopo assunzione di posizione ortostatica LIVELLO di EVIDENZA II-C/RACCOMANDAZIONE A³¹.
sensibilità 85%, specificità 81%

3. Test genetici LIVELLO di EVIDENZA II-C/RACCOMANDAZIONE A³⁴: si applicano in caso di diagnosi di iper-aldosteronismo bilaterale per riconoscere le forme familiari tipo I, o comunque in soggetti che hanno iper-aldosteronismo familiare, insorgenza di ipertensione sotto i 20 anni o iperaldosteronismo con storia familiare di ictus. Le forme familiari di tipo II non hanno ancora test disponibili anche se sono più frequenti.

RACCOMANDAZIONI: Nei pazienti a rischio di iperaldosteronismo, con o senza ipokalemia, occorre effettuare sempre un test basale rappresentato dal AP/PRA. Nei casi di negatività si può escludere con discreta probabilità la possibilità di un iperaldosteronismo. Nei caso di positività occorre sempre un test dinamico di conferma dell'autonomizzazione (primitività) dell'iperaldosteronismo, da scegliere tra il test di soppressione con infusione salina e quello di soppressione con carico di sodio orale o con captopril. Quest'ultimo è più agevole e meno rischioso, pur con la stessa accuratezza diagnostica degli altri, e pertanto da considerarsi il più vantaggioso. I test di stimolazione sono da considerarsi obsoleti e non aggiungono dati significativi rispetto a quelli di soppressione.

4. Esami strumentali: servono per distinguere i sottotipi di iper-aldosteronismo con indicazione terapeutica medica o chirurgica, cioè rispettivamente l'iperaldosteronismo familiare (1-2% di iperaldosteronismo primitivo) e l'iperplasia bilaterale idiopatica (65% dei casi) dall'adenoma (carcinoma) aldosterone secernente (m. di Conn) (30%) e dall'iperplasia monolaterale (3%). I pazienti che hanno ipertensione severa, ipokaliemia e livelli elevati di aldosterone plasmatico ed urinario e hanno < 50 anni sono considerati ad alto rischio per m di Conn.

4.1 Tc LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B^{25,32}: È la tecnica di imaging di prima scelta. Sensibilità del 87% specificità 71%. Di solito si visualizza come un nodulo solitario ipodenso 1-2 cm in paziente giovane. Tuttavia il 41% di pazienti ad alto rischio per iper-aldosteronismo che hanno un adenoma risultano TC negativi. Inoltre diagnostica meno del 25% degli adenomi < 1 cm e permette una diagnosi differenziale tra adenoma ed iperplasia in circa il 60% dei casi.

4.2 Scintigrafia surrenalica con nor-colesterolo marcato con soppressione da somministrazione di desametasone (per sopprimere la captazione del tracciante da parte delle zone fascicolata e reticolare) LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B^{25,32}: sensibilità 76%, specificità più elevata in caso di risultato in lateralizzazione, tuttavia

non distingue adenomi < 1.5 cm e non è accurata nella diagnosi differenziale tra adenoma ed iperplasia bilaterale.

- 4.3 Cateterismo bilaterale delle vene surrenali **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE C^{25,33}**: successo 74-96% a seconda dell'esperienza dell'operatore per le difficoltà di incannulamento (per motivi anatomici) della vena surrenalica destra, sensibilità 95%, specificità 100% nel distinguere forme unilaterali da bilaterali. Complicanze 2-5%

5. TERAPIA

- 5.1 Laparoscopia vs laparotomia: **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE A^{36,37}**: la terapia definitiva dell'adenoma e della iperplasia unilaterale è solo chirurgica. La laparoscopia è altrettanto efficace e sicura ma con una durata di ricovero e una morbidità a lungo termine minori.
- 5.2 Approccio retro-peritoneale **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE B³⁸**: è efficace e sicuro in mani esperte dato che spesso si tratta di neoplasie di piccole dimensioni.
- 5.3 Chirurgia parziale **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B³⁹**: sembra una tecnica efficace per tumori piccoli anche se con controlaterale sano per risparmiare tessuti sani.
- 5.4 Terapia medica **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE B⁴⁰**: la terapia con spironolattone o eplerenone (inibitori dei recettori dell'aldosterone) è efficace nella maggioranza dei casi di iperplasia bilaterale o familiare; causa di refrattarietà è spesso l'aumento di volume plasmatico contrastabile con diuretici tiazidici. Le forme familiari d tipo I sono da trattare con desametasone con cautela.

6. FOLLOW-UP **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE A⁴¹**: nel 100% di pazienti sottoposti a surrenectomia vi è un immediato miglioramento della pressione, ma nel 30-70% dei casi persiste ipertensione a lungo termine. Sono fattori predittivi in tal senso l'uso di 2 o più farmaci anti-ipertensivi, il BMI < o =25 kg/m, la durata della ipertensione < o uguale a 6 anni, il sesso femminile.

RISULTATI DELLA “CONSENSUS CONFERENCE” ACOI

a. Come effettuate la surrenectomia per aldosteronoma

Laparoscopia **99%**

Laparotomia 1%

b. Quale accesso nella surrenectomia per aldosteronoma

Anteriore **70%**

Posteriore 30%

c. Terapia dell'iperaldosteronismo primitivo

Medica **80%**

Chirurgia bilaterale radicale 15%

Chirurgia bilaterale parziale 5%

Condizioni cortisolo-secernenti

ALGORITMO DECISIONALE: vedi tavola III

1. SCREENING **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE A^{42, 43, 44, 45}** : deve essere sospettato un Cushing, oltre che in presenza di una sindrome manifesta (vedi sintomatologia) anche in forme subcliniche (possibile presenza di condizioni di ipercortisolismo ciclico). Inoltre in casi asintomatici (pre-cushing) in caso di pazienti con diabete mellito di tipo II scarsamente controllato (2-3% dei casi) e di diabete associato a sovrappeso corporeo (2%) e di osteoporosi inspiegata nell'uomo.

2. DIAGNOSTICA

2.1 Indagini di laboratorio per la diagnosi di IPER-CORTISOLISMO

- 2.1.1 Cortisolo libero urinario **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE A⁴⁶**: è conveniente effettuare almeno tre raccolte (nel 10% dei casi, un valore di CLU può risultare normale anche in un paziente affetto da S. di Cushing). Sensibilità 90-98%, specificità 45-95%.
- 2.1.2 Cortisolo plasmatico delle 23.00 **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE A⁴⁷**: sensibilità 96-100%, specificità 88-100%; è il test più sensibile anche se difficilmente realizzabile nella pratica clinico-ambulatoriale perché il prelievo deve essere eseguito alle ore 23.00
- 2.1.3 Cortisolo salivare notturno **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE B⁴⁸**: sensibilità 90-96%, specificità 96-100%. Il paziente deve essere ricoverato per 24 ore o può utilizzare delle provette con tampone “masticabile” al proprio domicilio.
- 2.1.4 Test di soppressione con desametasone (DST) a basse dosi con valutazione del cortisolo libero urinario **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B⁴⁹**: è usato come test di conferma con sensibilità e specificità 91-97% ad 1 mg. Se negativo si esclude ipercortisolismo, mentre se patologico si effettua per il rischio di falsi positivi il test alle dosi più alta di 2 mg con sensibilità e specificità 92-100%.

- 2.1.5 Test DST a basse dosi+ test da stimolo con CRH o desmopressina (DDAVT) con valutazione del cortisolo plasmatico **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE B⁵⁰**: sensibilità 87% specificità 91%

2.2 Indagini di laboratorio per la diagnosi differenziale di CUSHING ACTH-DIPENDENTE ed ACTH-INDIPENDENTE: Una volta effettuata e confermata la diagnosi di ipercortisolismo cronico occorre distinguere tra le forme ACTH dipendenti ed indipendenti.

- 2.2.1 ACTH test **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE A⁵¹**: se soppresso l'ACTH orienta per una patologia surrenalica, se elevato per una patologia pituitaria (se molto elevato per una forma ectopica ma ci sono degli "overlapping"). A seconda del metodo utilizzato la sensibilità è 80-100% e la specificità 89-94%.
- 2.2.2 Test di soppressione con desametasone ad alte dosi **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE B⁵²**: test ormai obsoleto, pur dotato di analoga accuratezza diagnostica del precedente
- 2.2.3 Test di stimolo con **CRH LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE B⁵⁰**: viene usato prevalentemente per la diagnosi differenziale del cushing ACTH dipendente

RACCOMANDAZIONI: nelle categorie con sospetto clinico di Cushing occorre anzitutto confermare la presenza o meno di ipercortisolismo con i test basali di I livello, almeno il cortisolo libero urinario e il cortisolo salivare. Se risultano positivi si effettua la conferma con un test di secondo livello, atto soprattutto ad escludere i casi di falsa positività (pseudo-cushing). Una volta confermata la presenza di ipercortisolismo si effettuano i test per riconoscere la natura ACTH dipendente o indipendente, in genere con l'ACTH-test. A tal punto, nel caso di dimostrazione di cushing ACTH indipendente si procede con gli esami di imaging addominale per identificare la lesione surrenalica.

La diagnosi differenziale tra Cushing pituitario ed ectopico esula dai compiti di queste linee guida in quanto l'eventuale chirurgia surrenalica prescinde dall'origine pituitaria o ectopica della malattia.

2.3 Indagini strumentali per la diagnosi di CUSHING ACTH INDIPENDENTE (SURRENALICO): sono necessari per effettuare la diagnosi di adenoma-carcinoma surrenalico cortisolo-secerne e le forme più rare mono- e bilaterali.

2.3.1 Tc/RMN addominale LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE A⁵³: sono le tecniche di scelta ma non sono di solito in grado di effettuare la diagnosi differenziale con le forme non funzionanti. Alla Tc si tratta di lesioni di 2-7 cm, con bassa attenuazione (<10HU, dovuta alla presenza di ricca quota di colesterolo nel 95% dei casi) che aumenta con il contrasto. Alla RMN si tratta di lesioni ipo-intense in T1 e con intensità uguale o superiore al fegato in T2. Il fenomeno del chemical shift è positivo. La ghiandola contro laterale può essere ipotrofica in caso di lesione monolaterale. La sensibilità/specificità/accuratezza per Tc e RMN sono: 94%, 68%, 82% e 92%, 60%, 64% per i tumori monolaterali e 64%, 97%, 82% e 60%, 92%, 35% per i tumori bilaterali.

2.3.2 Scintigrafia con nor-colesterolo marcato LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE A^{53,54,55}: sensibilità specificità ed accuratezza diagnostica per forme monolaterali con pattern “concordante” (tipo I di Shapiro) rispetto all’imaging radiologico e soppressione funzionale contro laterale 97%, 100%, 98%, e per forme bilaterali con pattern tipicamente asimmetrico (tipo II di Shapiro) ma senza soppressione contro laterale 100%, 97.2% and 98.5% (in questo caso in caso infatti evita una surrenectomia monolaterale per le immagini Tc che possono essere di anomalia solo unilaterale dato che sono assai sottili). [Nelle forma da malattia di Cushing il pattern è bilaterale simmetrica ipercaptazione (tipo III di Shapiro) mentre nelle forma di tumore adrencorticale è di soppressione bilaterale (tipo IV di Shapiro)] Per tumori < 2 cm però la sensibilità cade sotto a 60%. Il quadro di captazione asimmetrico è altamente suggestivo di adenoma surrenalico cortisolo-secerne, nel quale il surrene controlaterale all’adenoma è ipotrofico ed ipofunzionante. In caso di assunzione bilaterale e simmetrica dello iodocolesterolo si può trattare di iperplasia surrenalica bilaterale (quadro tipico del Cushing ACTH-dipendente) o di adenomatosi bilaterale

RACCOMANDAZIONI: nelle categorie con sospetto clinico di Cushing surrenalico occorre confermare la diagnosi di adenoma surrenalico specificandone la sede e, se possibile, la natura etiologica. La Tc e/o l'RMN sono le indagini di primo livello ma hanno scarsa sensibilità per adenomi < 2 cm o per affezioni adenomatose bilaterali come l'iperplasia nodulare pigmentosa e la iperplasia macro-nodulare. La scintigrafia con iodo-colesterolo è un esame di completamento necessario, dotato di un'ottima sensibilità e specificità sia per forme monolaterali che bilaterali, che maligne. Anche quest'esame ha tuttavia scarsa sensibilità per adenomi < 2 cm. Vi sono quindi frequenti casi in cui lo stato di ipercortisolismo cronico non è associabile ad evidenti lesioni a carico del surrene. In tali casi è possibile imbattersi in situazioni complesse nelle quali, non potendo stabilire una precisa diagnosi di localizzazione dell'iperincrezione ormonale, ci si deve limitare al follow-up e ad una terapia medica sintomatica,

3. TERAPIA:

3.1 Terapia del Cushing ACTH-indipendente:

3.1.1 Adenoma monolaterale LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B⁵⁸: la chirurgia laparoscopica offre vantaggi indubbi; la via anteriore o posteriore è ugualmente efficace

3.1.2 Iperplasie surrenaliche bilaterali LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE C⁵⁹: quella consigliata è la surrenectomia laparoscopica bilaterale. A volte può essere sufficiente una surrenectomia monolaterale della ghiandola più ingrossata. Descritta anche la chirurgia laparoscopica monolaterale e parziale controlaterale.

3.2 Terapia surrenalica nel Cushing ACTH-dipendente: surrenectomia bilaterale

3.2.1 Indicazioni LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE C^{60,61,62,63,64}: la percentuale di recidiva del Cushing dopo chirurgia trans-sfenoidale varia tra 42% e 86%. In caso di recidiva la terapia surrenalica consiste nella surrenectomia bilaterale che rappresenta la seconda linea terapeutica insieme alla radiazione ipofisaria (successo 53-100%, 76% in caso di "gamma knife"), la terapia medica (successo nel 30-90% dei casi a seconda del regime terapeutico) e la seconda chirurgia trans-sfenoidale (successo 71% a breve termine e 53% a lungo termine). Poiché queste terapie extra-surrenaliche hanno una latenza di azione, è indicata solo la surrenectomia bilaterale se occorre ottenere una reversione rapida dei sintomi del Cushing. La

percentuale di successo della surrenectomia bilaterale è circa del 100% in termini di riduzione dei sintomi del Cushing e la mortalità del 4%.

- 3.2.2 Laparoscopia vs Laparotomia **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B^{65,66}**: la laparoscopia può essere effettuata in mani esperte con 90% di successo e percentuale di conversione uguale alla monolaterale (4%) e buona qualità di vita a distanza, anche se con tempi più lunghi della chirurgia “open”.
- 3.2.3 VL laparoscopia parziale vs VL totale transperitoneale e retro-peritoneale **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B⁶⁷**: hanno la stessa efficacia a breve e lungo termine.
- 3.2.4 VL trans-peritoneale vs VL retro peritoneale **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B⁶⁸**: non vi sono differenze significative di out come, ma la via retroperitoneale è da preferirsi quando vi siano patologie cardiorespiratorie o quando via sia stata una pregressa chirurgia addominale “open”.
- 3.2.5 Complicanze specifiche della surrenectomia bilaterale **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B⁶⁹**: 8-38% dei pazienti sviluppa una sindrome di Nelson clinicamente rilevante, con possibile evoluzione verso un carcinoma pituitario del 20-40%.

3.3 CUSHING SUBCLINICO:

- 3.3.1 Diagnosi **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B⁷⁰**: non vi è accordo sui criteri diagnostici; vi è comunque un aumento di incidenza di ipertensione, obesità centripeta, intolleranza al glucosio, iperlipemia. Per dimostrare ipercortisolemia in questo caso non è chiaro il work-up; quello consigliato è rappresentato da due test ematici e dalla scintigrafia. Non vi è però dimostrazione della presenza di complicanza a lungo termine.
- 3.3.2 Terapia **LIVELLO di EVIDENZA I/RACCOMANDAZIONE B^{71,72}**: la surrenectomia laparoscopica è il trattamento migliore rispetto al follow-up semplice. In ogni caso deve essere presa in considerazione per pazienti giovani e/o con sindrome metabolica e/o ipertensione di recente insorgenza e/o resistente alla terapia medica e/o in rapido scompenso. Se non si effettua l'intervento

chirurgico ma si decide per il monitoraggio questo deve essere eseguito semestralmente ed il paziente trattato con terapia medica.

3.3.3 TERAPIA MEDICA POST-SURRENECTOMIA **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE A⁷³**: i pazienti con surrenectomia bilaterale o monolaterale per sindrome di Cushing evidente o sub-clinica richiedono terapia sostitutiva con idrocortisone. Nei pazienti con surrenectomia monolaterale la terapia è temporanea per un tempo variabile da 3 mesi a 2 anni verificando la funzione dell'asse ipofisi-surrene con i suddetti esame. In rari casi persiste una insufficienza surrenalica di solito compensata da aumento di ACTH.

4. FOLLOW-UP **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE A^{74,75,76}**: Per le forme bilaterali sottoposte a surrenectomia monolaterale può esserci una remissione a lungo termine, ma si può avere in questi casi una recidiva controlaterale

RISULTATI DELLA “CONSENSUS CONFERENCE” ACOI

- a. Come effettuate il trattamento di iperplasie surrenaliche bilaterale ACTH indipendente

Chirurgia bilaterale totale 45%

Chirurgia bilaterale parziale 45%

Chirurgia monolaterale 10%

- b. Come effettuate il trattamento di iperplasie surrenaliche bilaterale ACTH dipendente

Chirurgia surrenalica bilaterale 60%

Terapia medica 40%

- c. Quale tipo di approccio nel trattamento chirurgico delle forme di iperplasia bilaterale ACTH-dipendente

Bilaterale laparoscopico 50%

Bilaterale open Sintomaticità 30%

Bilaterale “multistesp” laparotomico o laparoscopico 20%

- d. Come trattate il paziente con sindrome di Cushing subclinica

Chirurgia per alcune categorie

(giovani, con sindrome metabolica,

con ipertensione o glicemia non controllata)

60%

Chirurgia per tutti

30%

Semplice follow-up per tutti

10%

Incidentaloma surrenalico

ALGORITMO DECISIONALE: vedi tavola IV

1. DIAGNOSI

1.1. Esami di laboratorio per escludere una neoplasia funzionale: l'obiettivo è di escludere la diagnosi di una forma funzionante (16% dei casi) quale il feocromocitoma subclinico, il cushing subclinico(8% dei casi);, le condizioni di ipersecrezione di aldosterone o tumori femminilizzanti o mascolinizzante. Esami da effettuare sempre (escludendo pazienti con immagini radiologiche evidenti per mielolipomi o cisti)

LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE A⁷⁷:

1.1.1. DST 1 mg o DHEAS o ACTH test: cushing subclinico

1.1.2. Metanefrine e normetanefrine urinarie (o plasmatiche) e test alla clonidina (II livello): feocromocitoma clinicamente silente

1.1.3. Potassio sierico e AP/PRA (in pazienti con ipertensione) e test Captopril (II livello): iperaldosteronismo subclinico primitivo

1.1.4. Progesterone, testosterone, DHEA-S, D₄-androstenedione (iperandrogenismo) (non è necessario effettuarli rutinariamente in caso non ci siano sintomi): tumore femminilizzante o mascolinizzante

1.2 Esami strumentali per stabilire la natura della lesione: La maggior parte degli incidentalomi (dal 36 al 94%) rientra in questa categoria. Il passo successivo è costituito dalla valutazione della natura biologica di tale neoformazione attraverso le “caratteristiche” radiologiche e radio-isotopiche.

1.2.1 TC LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE A^{78,79,81}: sensibilità, specificità e accuratezza 75%, 67%, 83%. Caratteristiche degli adenomi: dimensioni < 3.5-4 cm, margini e forma regolari, sono solitamente incapsulate, densità < 10HU all'esame diretto e < 30HU dopo mdc (elevato contenuto lipidico), rapido wash-out del mdc (enhancement wash-out < 50%)

soprattutto utile per distinguere le lesioni adenomatose “lipid poor” dalle non adenomatose. Caratteristiche delle forme maligni dimensioni > 3.5-4 cm, Aspetto non omogeneo, Margini e forma irregolari, calcificazioni, evidenza di invasione locale, linfadenopatia locoregionale, metastasi a distanza (fegato, ossa), densità > 10 HU (esame diretto) > 30HU (dopo mdc), lento wash-out del mdc (“enhancement wash-out” < 50%). I tumori più ipercaptanti sono i feocromocitomi e le metastasi surrenaliche.

1.2.2 RMN **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE A^{78,79}**: Sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica 92%, 95%, 94%. Caratteristiche dell’adenoma benigno Iso-pointensità in T1, Perdita di segnale al “chemical shift”. Caratteristiche delle forme maligne Iperintensità (sequenze T2-pesate), Assenza di “chemical shift”. In altre occasioni il tumore dimostra un segnale eterogeneamente iperintenso, sia nelle sequenze T1 che in quelle T2 pesate, a causa della presenza di aree necrotico-emorragiche al centro della massa neoplastica

1.2.3 Scintigrafia con iodo-colesterolo **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE A^{78,79}**: sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica 89%, 94%, 92%. La valutazione viene sempre fatta per confronto con le altre immagini strumentali addominali. La classe 1) “pattern concordante” o captazione esclusiva da parte della neoformazione individuata alla all’imaging radiologico senza visualizzazione della ghiandola controlaterale è indicativa di tumore benigno; la 2) captazione prevalente da parte della neoformazione individuata all’imaging radiologico con persistente visualizzazione della ghiandola controlaterale è indicativa di tumore benigno probabile; la 3) “uptake” del tracciante normale e simmetrico di quadro di normalità o iperplasia surrenalica bilaterale; la classe IV di Gross e Shapiro “pattern discordante”: captazione ridotta o assente da parte della neoformazione individuata alla all’imaging radiologico è indicativa di forma maligna.

1.2.4 FNA **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE C^{78,79}**: sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica 92%, 100%, 98%. Tuttavia la FNA nell’incidentaloma può essere potenzialmente pericoloso con 2.8% di complicanze ed occorre escludere con sicurezza la diagnosi di

feocromocitoma per il rischio di crisi ipertensive: EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE D⁸⁰

1.2.5 RMN + FNA LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE C^{78,79} sensibilità, specificità, accuratezza diagnostica 100%.

1.2.6 PET-FDG o PET-MTO LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE C⁸²: sensibilità e specificità (96% circa). Cut-off SUV 2.5; SUV > 2.5 maligne, SUV < 2.5 benigne. Comunque tale esame non è raccomandato routinariamente per pazienti che non hanno storia di malignità (metastasi)

RACCOMANDAZIONI: In seguito al riscontro di un incidentaloma surrenalico, il primo step diagnostico è rappresentato sempre dall'effettuazione di indagini ormonali, volte all'esclusione di un'iperecrezione endocrina. Nel caso di positività dello screening endocrino, si rimanda agli algoritmi delle specifiche patologie. Nel caso le indagini ormonali risultino nella norma, l'iter diagnostico prosegue considerando i dati clinici del paziente e le caratteristiche morfologiche della lesione; nel caso di masse inferiori ai 4 cm, prive di caratteristiche morfologiche "sospette", è consigliabile un follow-up clinico e strumentale con ripetizione di indagine di imaging inizialmente a 6 e poi ogni 12 mesi. Nel caso si assista nel corso del tempo, ad una significativa evoluzione dimensionale della lesione è indicato il ricorso all'opzione chirurgica. Nel caso di masse inferiori ai 4 cm, ma con caratteristiche morfologiche e/o cliniche (paziente con neoplasia primitiva in altra sede) sospette, è indicata l'effettuazione di una scintigrafia surrenalica con NP-59. Se la lesione "capta" il tracciante, è consigliabile un atteggiamento di attesa, mentre nel caso di assenza di captazione, possono essere effettuate ulteriori indagini, quali PET e/o FNAB (in paziente con neoplasia primitiva nota, vedi anche capitolo 7), ma l'indicazione chirurgica, appare comunque giustificata. Quest'ultimo approccio è naturalmente indicato anche in caso di lesioni > 4 cm

2. TERAPIA:

2.1 Terapia in pazienti con masse ipersecernenti:

2.1.1 Pre-Cushing LIVELLO di EVIDENZA I/RACCOMANDAZIONE B^{71,72}: vedi sopra

2.1.2 Feocromocitoma silente LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B⁷⁹: surrenectomia per il rischio di crisi ipertensive

2.1.3 Incidentaloma secernente aldosterone LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B⁷⁹: in presenza di ipertensione è opportuna la

surrenectomia, altrimenti, specie in caso di paziente non trattabile chirurgicamente è possibile effettuare terapia medica con anti-aldosteroinici

- 2.1.4 Incidentaloma secernente ormoni sessuali **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B⁸³**: l'indice di sospetto di malignità deve essere elevato in caso di tali tumori di cui è raccomandata l'asportazione in quanto metà dei tumori virilizzanti e la quasi totalità dei femminilizzanti è maligna

- 2.2 Terapia in pazienti con massa non iper-secernente **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B⁸⁴**: la terapia chirurgica viene effettuata in caso di sospetta malignità, dato che l'incidenza di cancro surrenalico nell'ambito degli incidentalomi è 4.7% e di metastasi 2.5%.

- 2.2.1 Rischio di malignità in base alle dimensioni **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B^{85,86,87}**: dimensioni > 4 cm hanno 90% sensibilità e 24% specificità di essere maligne. Pertanto, in caso di caratteristiche di imaging non orientative, i tumori di dimensioni > 6 cm devono essere asportati, i tumori di dimensioni < 4 cm sottoposti a follow-up. I tumori tra 4 e 6 cm dovrebbero ricevere il trattamento in base all'età del paziente (in pazienti di età più avanzata la percentuale di benignità cresce anche per dimensioni > 6 cm), le caratteristiche di imaging e le condizioni del paziente associate. Occorre comunque considerare che i carcinomi sono trattati più efficacemente, minori sono le dimensioni al momento della diagnosi. Per i pazienti con storia di cancro delle tumefazioni surrenaliche > 2 cm sono a rischio di essere delle metastasi.

- 2.2.2 Rischio di malignità in base all'aspetto "imaging":

- 2.2.2.1 Tc **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B^{88,89}**: gli adenomi benigni sono di solito rotondeggianti con margine regolare ed hanno basso indice di attenuazione < 10 HU. Inoltre un wash-out assoluto di oltre il 50% ha sensibilità e specificità del 100% di adenoma. Tuttavia il 30% degli adenomi si comportano in modo atipico perché scarsamente dotati di componente lipidica **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B⁸⁸**

- 2.2.2.2 RMN **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B⁹⁰**: gli adenomi perdono l'intensità di segnale passando dalle immagini "in-phase" a quello "out-of-phase".
- 2.2.2.3 Scintigrafia con NP59 **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B⁹¹**: può essere utile, specie per tumori > 3 cm in cui il 100% degli adenomi benigni e solo il 10% dei maligni è positivo.
- 2.2.2.4 PET FDG **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE C⁹²**: alta sensibilità nel determinare tumori maligni o metastasi, ma bassa specificità in quanto il 16% dei tumori benigni dà risultati dubbi.
- 2.2.3 Bilateralità **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B⁸⁴**: le diagnosi più frequenti in questi casi sono metastasi iperplasia congenita, adenomi corticali bilaterali e cancro surrenalico.
- 2.2.4 Rischio di malignità in base alla crescita dimensionale **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B⁹³**: solo il 5-7% dei pazienti ha un incremento dimensionale e raramente coincide con una trasformazione maligna, ma è opportuno sottoporre a surrenectomia i pazienti con tumore che cresce oltre i 4 cm, dopo un follow-up anche fino a 5 anni.
- 2.3 Laparotomia vs laparoscopia **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE B⁷⁹**: l'approccio laparoscopico è più vantaggioso in termini di sicurezza e di qualità di vita. Per quanto concerne le dimensioni di cut-off, anche se autori fissano il limite di dimensioni per l'asportazione laparoscopica a 12 cm, si ritiene che tale limite dipenda solo dall'expertise del chirurgo e dalle caratteristiche del paziente **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B⁹⁴**
- 2.3.1 Laparoscopia con approccio anteriore vs posteriore **LIVELLO di EVIDENZA I/RACCOMANDAZIONE B⁵⁷**: non vi è differenza significativa tra i tre metodi di approccio ma quello anteriore implica una esperienza maggiore della equipe chirurgica e quello posteriore è più efficace in pazienti obesi o per piccole lesioni o in soggetti con pregressa surrenectomia e probabilmente più economicamente conveniente.
- 2.3.2 Laparoscopia con approccio anteriore/laterale per surrenectomia sinistra **LIVELLO di EVIDENZA I/RACCOMANDAZIONE B⁹⁵**: non vi è differenza significativa tra l'approccio anteriore sotto-mesocolico e sul fianco per la surrenectomia sinistra.

3. FOLLOW-UP dei pazienti non operati **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE A⁹⁶**: la maggior parte dei pazienti con incidentalomi che non hanno caratteristiche chirurgiche al momento della diagnosi rimarrà invariato dal punto di vista morfologico e funzionale. In base a casi di incremento dimensionale (5-7% degli incidentalomi) (raro sviluppo di carcinoma) e di comparsa di ipersecrezione ormonale, si ritiene consigliabile tuttavia consigliabile **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE A^{97,98,99}**: studi di imaging a 6-12-24 mesi, a 3 mesi in caso di imaging iniziale sospetto in quanto è noto che l'evoluzione maligna è frequente entro questo tempo, fino ad almeno 4-5 anni. Anche la valutazione ormonale è indicata utile annualmente fino a 4 anni, sebbene la percentuale di comparsa di ipersecrezione è molto bassa. Solo masse < 2 cm ovoidali, uniformi, ipodense, in assenza di storia di malignità, possono essere trascurate nel follow-up.

4. TUMORI RARI

- 4.1 IL MIELOLIPOMA SURRENALICO e GLI ALTRI TUMORI BENIGNI **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B¹⁰⁰**. costituisce circa il 5% dei tumori surrenalici primitivi. Le caratteristiche Tc possono essere molto caratteristiche in quanto certe aree del tumore possono raggiungere addirittura valori di -100 HU, laddove gli adenomi raggiungono raramente i -20. Inoltre hanno di solito una capsula ben riconoscibile e possono contenere delle calcificazioni all'interno che possono costituire fino al 20% della massa tumorale. Dopo la somministrazione del mezzo di contrasto si assiste ad un "enhancement" assai ridotto. Dal punto di vista terapeutico, qualora venga diagnosticato occasionalmente un mielipoma surrenalico, l'atteggiamento decisionale più consigliabile è quello conservativo; le uniche situazioni in cui è consigliabile o mandatorio il trattamento chirurgico sono le seguenti: sindrome dolorosa attribuibile al mielolipoma, con o senza segni di emorragie intratumorali, Segni di crescita della massa al follow-up, aree emorragiche intratumorali > 30% della massa surrenalica, segni di compressione della vena renale o della vena cava (a destra), segni di compressione renale con o senza idronefrosi e/o insufficienza renale (evenienza assai rara). Indicazioni relative sono diametro maggiore > 10 cm, segni radiologici indicativi di scarsa componente adiposa e notevole componente mielopoietica, segni radiologici sospetti (rischio degenerazione sarcomatosa), "Cancrofobia". La tecnica prescelta dipenderà dalle dimensioni della massa come sopra detto.

4.2 LE CISTI SURRENALICHE **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B**^{101,102,103}

Si tratta di neoformazioni solitamente uniche (ma possono essere anche multiple e bilaterali) che possono raggiungere anche dimensioni considerevoli (anche fino a 30 cm). diagnostica differenziale con le altre masse surrenaliche. E' sempre opportuno effettuare gli esami ormonali per escludere una forma iperfunzionante. La sensibilità della ecografia, Tc ed RMN è rispettivamente 66%, 80%, 100%. In caso di apparenza benigna ed assenza di attività funzionale è possibile effettuare una aspirazione Tc guidata per valutare l'esame citologico. Se vi è recidiva in assenza di sintomi si continua l'osservazione. Solo in caso di sospetta malignità (cisti settate, in crescita, a contenuto disomogeneo), o di compressione meccanica sulle strutture circostanti o di emorragia intracistica, è indicato procedere ad un intervento di chirurgico che può eventualmente essere effettuato anche in laparoscopia.

RISULTATI DELLA “CONSENSUS CONFERENCE” ACOI

a. Esame strumentale fondamentale per la diagnosi differenziale tra benigno e maligno

Tc con mdc	65%
RMN con “chimica shift”	30%
Scintigrafia con iodocolesterolo	5%

b. Opportunità di effettuare la PET nell’iter diagnostico

Opportuno	60%
Non opportuno	40%

c. Opportunità di eseguire la FNA prima di un intervento chirurgico:

Non opportuno	10%
Opportuno	90%

d. Indicazioni alla surrenectomia delle forme non funzionanti (criteri morfologici)

> 4 cm tutti	80%
> 6 cm tutti, < 4 cm nessuno	
tra 4 e 6 cm in base alla morfologia	15%>
>6 cm tutti, < 6 cm nessuno	5%,

e. Tipo di trattamento chirurgico

Laparoscopia ogni dimensione se tecnicamente fattibile	60%
Laparoscopia fino a 5 cm	30%
Laparoscopia se esclusa la diagnosi di malignità	10%

f. Tipo di accesso chirurgico

Anteriore	80%
Posteriore	20%

g. Come trattare i pazienti con mielolipomi

Chirurgia sempre	20%
Trattamento conservativo	60%
Trattamento chirurgico in casi sintomatici	20%

Carcinoma cortico-surrenalico

ALGORITMO DECISIONALE: **vedi tavola V**

1. SCREENING: tutti i casi di incidentaloma e nei pazienti con dolore addominale non specificato o con complicanze emorragiche spontanee del surrene (vedi dopo)

2. DIAGNOSI

2.1 Esami di laboratorio e clinici: la produzione ormonale è frequente con un pattern seguente:

2.1.1 60% dei casi vi è iperproduzione di cortisolo (cl clinicamente cushing ad andamento rapido) con virilizzazione **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE A¹⁰⁴**

2.1.2 Androgeni e soprattutto estrogeni è quasi sempre associato a malignità **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE A¹⁰⁵**

2.1.3 Innalzamento di DHEA-S è associato a malignità e viceversa **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE A¹⁰⁶**

2.1.4 Androstenedione or 17-idrossiprogesterone ormoni precursori a volte positivi in cancri apparentemente non funzionanti **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE A¹⁰⁶**

2.1.5 Aldosterone è secreto solo raramente spesso associato a ipokaliemia di rilevante entità **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE A¹⁰⁷**

2.1.6 Rilievo della presenza di dolore addominale **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE A¹⁰⁸** il dolore addominale è sovente presente ed in modo indipendente dalla dimensione della massa tumorale.

RACCOMANDAZIONI: In caso di sospetto carcinoma surrenalico è opportuno effettuare i seguenti esami di laboratorio: cortisolo libero urinario e plasmatico, test di soppressione al desametasone (1 mg) e ACTH basale; DHEA-S, 17-OH-progesterone e androstenedione, e testosterone sierico e 17-estradiolo sierico (solo negli uomini e nelle donne in post-menopausa); potassione e AP/PRA (solo in soggetti con ipertensione arteriosa); meta e nor-metanefrine urinarie.

2.2 Esami strumentali:

- 2.2.1 Tc **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE B^{109,110,111}**: un'attenuazione di 10 HU ha una sensibilità di 71% ed una specificità di 98% per escludere un adenocarcinoma, anche se ci sono ampie possibilità di sovrapposizione. Un wash-out enhancement < 50-60%% ed un attenuazione ritardata di > 35 HU ad una TC di 10-15 mm è indicativo di malignità. La media di dimensione è 10 cm, 95% è > 5 cm. Incidenza in incidentalomi 2 % < 4 cm, 6% tra 4 e 6 cm e 25% > 6 cm.
- 2.2.2 RMN **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE A¹¹²**: Non è superiore alla TC. sensibilità 81-89%, specificità 92-99% con il metodo del wash-out. Inoltre è l'esame di scelta per valutare l'invasione degli organi circostanti, in particolare della vena cava. RMN e Tc insieme: hanno sensibilità, specificità, valori predittivi positivi e negativi > 90%.
- 2.2.3 Scintigrafia con NP59 **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE C¹⁰⁵**: il suo ruolo per valutare la natura è ancora dubbio.
- 2.2.4 PET **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE C¹¹³**: PET-metomidato è utile nel distinguere le metastasi da carcinoma surrenalico e recidive locali.
- 2.2.5 FNA **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE D¹¹⁴**: potenzialmente pericoloso per il rischio di metastasi sul percorso dell'ago. Consigliabile solo in caso di sospetto diagnostico in paziente non operabile per approntare la terapia medica.

2.3 Valutazione istopatologia **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE D¹¹⁵**: lo score di Weiss sembra essere quello di maggior valore predittivo positivo e negativo: occorrono 3 o più criteri: (1) grado nucleare III o IV basato sui criteri di Fuhrman; (2) > 5 figure mitotiche/50 HPF (obiettivo 40x), contando 10 file a caso in un'area contenete il maggior numero di figure mitotiche su 5 immagini con il maggior numero di mitosi complessivo; (3) presenza di figure mitotiche atipiche (anormale distribuzione cromosomica o eccessivo numero di fusi mitotici); (4) cellule chiare o vacuolare in < 25% della massa tumorale; (5) architettura di tipo diffuse (più di un terzo del tumore forma dei foglietti di cellule isolate, a struttura trabecolare, cordale, colonnare, alveolare o a nidi non può essere considerato di tipo diffuso); presenza di bande fibrose (6)

necrosi microscopica; (7) invasione venosa (presenza di componente muscolare nella parete); (8) invasione dei sinusoidi (assenza o scarsa componente muscolare nella parete); (9) invasione della capsula completa o incompleta

2.4 Valutazione istochimica LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE A^{116,117}: il Ki67 è il marcatore più sensibile e specifico per malignità ed ha anche valore prognostico se > 10%. Altri marcatori utili sono i seguenti: D11, inibina-alfa, melanina A, cromogranina A, a livello genico LOH a livello del 17p13, l'iperespressione di IGF-II, la ciclina E.

2.5 Stadiazione pre-operatoria LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B¹¹⁸: il suo valore prognostico non è ancora stato accertato. Si basa sul sistema di classificazione di Mc Farlain, modificato da Sullivan e successivi, che è però spesso postoperatorio, quindi tardivo, ed è il seguente: T1: diametro < 5 cm, tumore contenuto all'interno del surrene; T2 diametro > 5 cm, tumore contenuto all'interno del surrene; T3 estensione al di fuori del surrene, senza invasione degli organi adiacenti; T4 estensione al di fuori del surrene; N1 interessamento dei linfonodi locali surrene; M1 presenza di metastasi. Stadi: I T1, N0, M0; II T2, N0, M0; III T1/T2, N1, M0 o T3, N0, M0; IV T3/T4, N1, M0 o T1/T2/T3/T4, N0/N1, M1.

3. TERAPIA

3.1 Chirurgia:

3.1.1 Indicazioni LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B^{119,120}: la chirurgia offre le maggiori possibilità di cura, specie negli stadi I-III e con R0. Deve essere associata ad una resezione en-bloc degli organi coinvolti e ad un'estesa linfadenectomia. La presenza di trombo cavale è compatibile con l'approccio chirurgico. Una resezione incompleta è associata ad una prognosi particolarmente infausta ma il debulking può essere utile in caso di carcinoma iperfunzionante. Nello stadio IV la chirurgia è raccomandabile se è fattibile sul tumore primitivo e sulle metastasi, o se si prevede che sia rimuovibile > 90% del tumore. Se la percentuale di tumori rimosso è scarsa non dovrebbe essere applicata se non per ridurre la produzione ormonale o per facilitare una successiva terapia con ablazione a radiofrequenza.

3.1.2 Laparoscopia vs laparotomia LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE C^{121,122}: i criteri di controindicazione assoluta per la chirurgia laparoscopica

sono la presenza di invasione loco regionale, la tumefazione dei linfonodi regionali e le dimensioni > 10-12 cm. Tuttavia in caso di sicurezza o elevato sospetto di malignità, il paziente deve essere avvisato sul fatto che ancora non vi siano dati certi del vantaggio oncologico della laparoscopia (fino a 40% di recidive) e sarebbe più opportuno effettuare la laparoscopia nel contesto di trials prospettici.

- 3.1.3 Recidive o metastasi metacrone a distanza **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE B¹²³**: la seconda resezione sia delle recidive locali che a distanza è associata ad una migliore sopravvivenza (57% vs 0% a 5 anni).

3.2 Chemioterapia

3.2.1 Mitotano in monoterapia

3.2.1.1 Come unica terapia nelle forme non operabili primitive o recidivanti o metastasi: **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE B^{124,125}**: si ottiene una regressione del tumore nel 25% dei casi ed un controllo ormonale nella maggior parte dei pazienti. È comunque un trattamento palliativo sebbene sia possibile avere anche lunga sopravvivenza

3.2.1.2 Come terapia adiuvante **LIVELLO di EVIDENZA II-1/RACCOMANDAZIONE B¹²⁶**: la terapia adiuvante aumenta significativamente l'intervallo di tempo "disease-free".

3.2.2 Mitotano vs altri chemioterapici **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B^{106,126,127}**: ogni chemioterapico di primo livello (in particolare streptozotocina ed etoposide) da solo o in associazione a mitotano non sembra ad oggi presentare vantaggi rispetto all'utilizzo di mitotano da solo. I pazienti con mitotano a solo presentano una tempo di progressione della malattia tendenzialmente più lento. E' in corso un trial di fase multinazionale prospettico randomizzato III FIRM-ACT per confrontare vari regimi terapeutici di primo livello (protocollo di Berruti) e di secondo livello (protocollo di Kahn).

3.2.3 Nuovi agenti: inibitori di IGF1 e farmaci anti-angiogenetici **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B¹²⁸**: sono in corso di valutazione in associazione al mitotano

3.2.4 Anti-ormoni LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B^{128,106}: sono descritti successi con anti-cortisolici, spironolattone e mitotano

3.3 Radioterapia

3.3.1 Pazienti inoperabili o con malattia residua o con recidiva post-chirurgica o con metastasi LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE C¹¹⁴: è un tumore in genere resistente alla radioterapia, ma vi è una percentuale di 42% di risposta e quindi la sua applicazione deve essere discussa caso per caso.

3.3.2 Pazienti operati in modo radicale LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE C¹²⁹: in soggetti in stadio III o II ad alto rischio può ridurre la frequenza di recidive locali.

3.4 Ablazione a radiofrequenza LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE C¹³⁰: può essere utile in metastasi a rene, fegato e polmone ed a forme primitive > 5 cm di dimensioni

4. FOLLOW-UP e PROGnosi LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B^{106,126,131,132}:
incidenza di staging alla diagnosi è attualmente I-II 52%, III 12%, IV 36%. Chirurgia curativa è possibile nel 71% dei casi. Mortalità perioperatoria nel 5%. Percentuale di recidiva locale 73% entro una media di 17 mesi. Sopravvivenza media a 5 anni 37%, 50% nel gruppo con chirurgia curative, 66% stadio I, 58% stadio II, 24% stadio III, 0% stadio IV. Pertanto è consigliato un imaging con Tc ed esami ormonali (per i tumori ormonalmente attivi) ogni 3 mesi per due anni e poi 3-6 mesi fino a 5 anni. Fattori prognostici non sicuramente significativi sono le dimensioni del tumore > 12 cm, l'alto indice mitotico, la presenza di necrosi tumorale, la presenza di figure mitotiche atipiche, il Ki67 positivo e la presenza di TP53 mutato.

RISULTATI DELLA “CONSENSUS CONFERENCE” ACOI

Opportunità dell’FNA in caso di sospetta malignità primitiva

No **95%**

Si **5%**

Tipo di trattamento chirurgico

Laparoscopia **55%**

Laparoscopia 45

Trattamento delle recidive locali

Chirurgico **65%**

Medico 35%

Metastasi surrenaliche

ALGORITMO DECISIONALE: vedi tavola VI

1. SCREENING **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE A^{133,134}**: i seguenti tumori possono dare metastasi surrenaliche: cancro del polmone non a piccole cellule, renale, mammario, coloretale, gastrico, ginecologico, prostatico, melanoma, pancreatico, epatico. L'incidenza di lesioni metastatiche in masse ritrovate scoperte nel surrene di soggetti con patologia oncologica nota è 26-36%; 71% se la massa è > 4 cm o ingrandisce nel tempo 4 cm
2. DIAGNOSI (Riguarda i pazienti con storia oncologica nota; per quelli con incidentaloma e senza apparente storia oncologica vedi capitolo sull'incidentaloma)

2.1 TC

- 2.1.1 Densità **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE A¹³⁴**: sensibilità nel differenziale tra adenoma e metastasi 66-71%, specificità 98% considerando un cut-off di HU di 10. Però il 30% delle lesioni benigne hanno attenuazione > 10 HU e sono considerate “lipid-poor” adenoma.
- 2.1.2 Dimensioni **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE A¹³⁵**: non è molto rilevante in pazienti oncologici noti con metastasi, infatti utilizzando un cut-off di 3 cm la sensibilità/specificità è 79%/84%. Anche il tipo di contorni non è suggestivo.
- 2.1.3 Wash-out **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE A¹³⁶**: la percentuale assoluta di wash-out dell'enhancement > 60% ha una sensibilità dell'89% e una specificità del 95% per diagnosi di adenoma. Il wash-out relativo dell'enhancement > 40% ha una sensibilità di 83% ed una specificità di 93% per la diagnosi di adenoma. La percentuale assoluta di wash-out a 75 sec e 10 mm > 50% ha una sensibilità, specificità, PPV e NPV di 100%, 95%, 89%, e 100% rispettivamente per adenoma. La percentuale relativa nelle stesse condizioni 100%, 95%, 77%, 100% per escludere malignità. Il feocromocitoma può avere un profilo simile agli adenomi con un

attenuazione di 1.8-42 HU ed un wash-out di 16-83% e quindi può simulare sia adenomi benigni che neoformazioni maligne e occorre sempre nel sospetto un approfondimento di diagnostica biochimica.

2.1.4 Metodica di analisi istografica **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE C¹³⁷**: bassissima sensibilità anche se alta specificità, per cui non è utilizzato.

2.2 RMN

2.2.1 Convenzionale spin-echo **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE A¹³⁸**: oltre il 30% delle lesioni rimangono indeterminate

2.2.2 Enhancement con gadolinio **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE A¹³⁹**: 90% di sensibilità e 60% di specificità

2.2.3 Enhancement dinamico (tempo di raggiungimento del picco) **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE A¹⁴⁰**: sensibilità 87%, specificità 80%; tipico degli adenomi è anche l'enhancement del sottile orletto parietale

2.2.4 Chemical shift **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE A^{141,142}**: accuratezza 100% anche nelle forme lipid-poor in cui è superiore alla TC in cui è dunque molto superiore alla Tc

2.3 PET **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B¹⁴³**: usando un cut-off di 3 SUV si ha sensibilità, specificità, NPA e PPV di 98.5%, 92%, 89.3%, 98.9%, rispettivamente che diventa 100%, 98%, 97%, 100%, rispettivamente se unita a Tc come PET/Tc

2.4 FNA **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE C^{144,145,146}**: rischio di complicazioni 2.8-3.6%; sensibilità 93%, specificità 100%, valore predittivo positivo 100%, valore predittivo negativo 75%

3. TERAPIA

3.1 Indicazione alla chirurgia **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B^{147,148}**: la surrenectomia delle metastasi surrenaliche permette un prolungamento della sopravvivenza dei pazienti rispetto a quelli trattati solo con terapia conservativa chemioterapia in tutti i tumori metastatizzanti al surrene (polmone, digerente, mammella genito-urinario, melanoma), specie nel caso dei tumori non a piccole cellule del

polmone (31 vs 8.5 mesi). Unica indicazione è l'operabilità con radicalità oncologica. Descritti anche aneddoticamente casi di surrenectomia bilaterale per metastasi da vari tumori. Indici prognostici positivi sono la metacronia delle metastasi ed il lungo intervallo libero di malattia, ma anche in caso contrario è consigliabile operare per la buona qualità di vita rispetto ai non operati.

- 3.1.1 Laparoscopia vs laparotomia **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B^{149,150,151,152,153}**: la laparoscopia può realizzare un risultato altrettanto valido della laparotomia in buone mani outcome a lungo termine confrontabile nelle metastasi (23 mesi di sopravvivenza media e sopravvivenza media a 5 anni 33%) e un outcome a breve termine ed una qualità di vita postoperatoria migliori per minore perdita di sangue e durata della degenza. Gli unici criteri preoperatori di controindicazione sono: multifocalità, bilateralità (?), linfadenopatia locoregionale, invasività locale con superamento della capsula tale da far rischiare uno spillage tumorale, malattia avanzata con metastasi a distanza in altre sedi (?). La conversione deve essere eseguita sempre in caso di rischio di rottura della capsula, oltre al rilievo intra-operatorio della presenza di criteri di inoperabilità. In tal senso la laparoscopia può avere anche un valore diagnostico. Non vi è un limite dimensionale indicato, come nel caso dell'incidentaloma. Descritti aneddoticamente anche casi trattati con surrenectomia laparoscopica hand-assisted.
- 3.1.2 Laparoscopia con accesso laterale vs posteriore vs anteriore **LIVELLO di EVIDENZA II-2/RACCOMANDAZIONE B^{154,155}**: la via posteriore può essere altrettanto valida dell'anteriore avendo il vantaggio di evitare la mobilitazione di organi adiacenti e non essere influenzato dalla presenza di adesioni o dal peso corporeo.
- 3.1.3 Tumore non a piccole cellule del polmone **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B^{156,157,158,159}**: in genere è migliore la prognosi per la surrenectomia per metastasi sincrone che metacrone, comunque non è sicuramente più efficace la terapia aggressiva rispetto alla terapia medica. Comunque è più opportuno

che la metastasi sia metacrona > 6 mesi, ed in tal caso si ha una sopravvivenza a 5 anni 49%. La sopravvivenza a 5 anni è 19 mesi per la surrenectomia + chemioterapia, 15 mesi per chemioterapia, 14 mesi per surrenectomia e 8 mesi per terapia palliativa radioterapica.

3.1.4 Cancro del colon **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE**

B^{160,161}: casi aneddotici suggeriscono buoni risultati dopo surrenectomia, ma sono descritti pochissimi pazienti che sopravvivono a lungo termine

3.1.5 Tumore del rene **LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE**

B^{162,163}: vari studi sottolineano la sopravvivenza globale a lungo termine prolungata in soggetti con metastasi surrenalica metacrona di provenienza renale sottoposti a surrenectomia. Occorre comunque una accurata selezione dei pazienti, e tenere presente la necessità di associare una terapia adiuvante, specie nei casi diffusi altrove.

3.1.6 Melanoma **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B¹⁶⁴**:

ci sono descrizioni aneddotiche che la surrenectomia per metastasi da melanoma aumenti la sopravvivenza in caso di esclusiva diffusione al surrene.

3.1.7 Epatico **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B¹⁶⁵**:

la surrenectomia per metastasi da HCC dovrebbe essere realizzata solo se il tumore primitivo è ben controllato terapeuticamente ed il paziente ha un buono status di performance. La surrenectomia offre la chance di più di 2 anni in molti pazienti.

3.1.8 Altri: descritti aneddoticamente casi di asportazione di metastasi

surrenalica da cancro esofageo, gastrico, area genitale **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE C^{166,167,168}**

3.2 Approcci ablativi a radiofrequenza o con etanolo guidati da Tc o EUS

(surrene sx) **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE C^{169,170,171}**: descritti casi aneddotici in cui non sembra esserci morbidità ed ha efficacia a breve termine ma non sono disponibili risultati a lungo termine e di confronto

3.3 Radioterapia **LIVELLO di EVIDENZA III/RACCOMANDAZIONE B^{172,173}**: descritti buoni risultati con radioterapia palliativa come unico trattamento in termini di controllo dei sintomi locali, in particolare per le metastasi da HCC

4. FOLLOW-UP LIVELLO di EVIDENZA II-3/RACCOMANDAZIONE B¹⁷⁴: la recidiva locale avviene nel 17% dei casi, la media di sopravvivenza a 5 anni 30%. L'unico fattore indipendente predittivo di maggiore sopravvivenza è rappresentato nella dimensione del tumore minore di 4.5 cm

RISULTATI DELLA “CONSENSUS CONFERENCE” ACOI

a. Esami strumentali in caso di mts surrenalica

Tc	80%
RMN	15%
PET	5%

b. Indicazioni alla FNA in sospette mts surrenaliche

Ogni dimensione	55%
> 3 cm	45%

c. Indicazioni chirurgiche

Tutti	0%
Unilaterali sottocapsulari	100%

d. Tipo di rattamento chirurgico

Laparoscopia	60%
Laparotomia	40%

e. Tipo di accesso chirurgico

Anteriore	95%
Posteriore	5%

PARTE III

BIBLIOGRAFIA

Bibliografia

1. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Dec;14(4):935-56
2. Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:101-4. Epub 2007 Dec 10
3. Lewis CE, Yeh MW. Inherited endocrinopathies: an update. *Mol Genet Metab*. 2008 Jul;94(3):271-82. Epub 2008 Apr 22.
4. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens*. 2006 Dec;24(12):2331-9. Review
5. Manger WM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: diagnosis and management update. *Curr Hypertens Rep*. 2004 Dec;6(6):477-84. Review
6. Eisenhofer G, Siegert G, Kotzerke J, Bornstein SR, Pacak K. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res*. 2008 May;40(5):329-37
7. 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 Mar 20;287(11):1427-34.
8. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2656-66.
9. van Lennep JR, Romijn JA, Harinck HI. Multi-organ failure after a glucagon test. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):798
10. Timmers HJ, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Whatley M, Ling A, Adams KT, Pacak K. Use of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography as first-line investigation for the diagnosis and localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Dec 5.
11. Van Der Horst-Schrivers AN, Jager PL, Boezen HM, Schouten JP, Kema IP, Links TP. Anticancer Res. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localising pheochromocytomas--experience and meta-analysis. 2006 Mar-Apr;26(2B):1599-604.
12. Timmers HJ, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Whatley M, Ling A, Adams KT, Pacak K. Use of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography as first-line investigation for the diagnosis and localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Dec 5.
13. Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Lazúrová I, Adams KT, Perera S, Pacak K. Comparison of 6-18F-fluorodopamine PET with 123I-metaiodobenzylguanidine and 111in-pentetreotide scintigraphy in localization of nonmetastatic and metastatic pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 2008 Oct;49(10):1613-9. Epub 2008 Sep 15
14. 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 for sporadic pheochromocytoma. *Surg Endosc*. 2008 Jun;22(6):1435-9.

15. Rabii R, Salomon L, Saint F, Hoznek A, Cicco A, Chopin D, Abbou CC. [Treatment of pheochromocytomas with retroperitoneal laparoscopy]. *Prog Urol*. 2001 Feb;11(1):16-20;
16. Diner EK, Franks ME, Behari A, Linehan WM, Walther MM. Partial adrenalectomy: the National Cancer Institute experience. *Urology*. 2005 Jul;66(1):19-23.
17. Gosse P, Tauzin-Fin P, Sesay MB, Sautereau A, Ballanger P., Preparation for surgery pf phaeochromocytoma by blockade of alpha-adrenergic receptors with rapidi: what dose?. *J Hum Hypertens*. 2009 Feb 19
18. van der Horst-Schrivers AN, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. Preoperative pharmacological management of phaeochromocytoma. *Neth J Med*. 2006, Sep;64(8):290-5
19. Niaz WA, Alvi S Metastatic malignant pheochromocytoma of adrenal gland. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008 May;18(5):305-7
20. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC Primary aldosteronism: part II: subtype differentiation and treatment. *J Nephrol*. 2008 Jul-Aug;21(4):455-62.
21. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC Primary aldosteronism - part I: prevalence, screening, and selection of cases for adrenal vein sampling.. *J Nephrol*. 2008 Jul-Aug;21(4):447-54
22. Sica DA. Endocrine causes of secondary hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 Jul;10(7):534-40.
23. Fallo F, Federspil G, Veglio F, Mulatero P The metabolic syndrome in primary aldosteronism.. *Curr Diab Rep*. 2008 Feb;8(1):42-7.
24. Young, W.F. Jr (2003) Minireview: primary aldosteronism – changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology*, 144, 2208– 2213.
25. William F. Young Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical Endocrinology* (2007) 66, 607–618
26. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 5;48(11):2293-300.
27. Mulatero, P., Milan, A., Fallo, F., Regolisti, G., Pizzolo, F., Fardella, C., Mosso, L., Marafetti, L., Veglio, F. & Maccario, M. (2006) Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 2618–2623.
28. Lim, P.O., Farquharson, C.A., Shiels, P., Jung, R.T., Struthers, A.D. & MacDonald, T.M. (2001) Adverse cardiac effects of salt with fludrocortisone in hypertension. *Hypertension*, 37, 856–861
29. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Agabiti-Rosei E, Pessina AC, Mantero F; Primary Aldosteronism Prevalence in Italy Study Investigators. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma *Hypertension*. 2007 Aug;50(2):424-31.
30. Yagi A, Ichikawa S, Sakamaki T, Ono Z, Sato K, Nakamura T, Sakamoto H, Murata K. Aldosterone response to adrenocorticotrophin and furosemide in primary aldosteronism after prolonged spironolactone treatment. *Eur J Endocrinol*. 1994 Sep;131(3):215-20.

31. Fontes RG, Kater CE, Biglieri EG, Irony I. Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. *Am J Hypertens.* 1991 Sep;4(9):786-91.
32. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C, Giraudo G, Passarino G, Garaballo D, Verhovez A, Rabbia F, Veglio F. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;93(4):1366-71.
33. Young, W.F., Stanson, A.W., Thompson, G.B., Grant, C.S., Farley, D.R. & van Heerden, J.A. (2004) Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*, 136, 1227–1235.
34. Adler G, Widecka K, Peczkowska M, Dobrucki T, Placha G, Drozd R, Parczewski M, Januszewicz A, Gaciong Z, Ciechanowicz A. Genetic screening for glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA): experience of three clinical centres in Poland. *J Appl Genet.* 2005;46(3):329-32.
35. Goh BK, Tan YH, Yip SK, Eng PH, Cheng CW. Outcome of patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for primary hyperaldosteronism. *JSLS.* 2004 Oct-Dec;8(4):320-5.
36. Pang TC, Bambach C, Monaghan JC, Sidhu SB, Bune A, Delbridge LW, Sywak MS. Outcomes of laparoscopic adrenalectomy for hyperaldosteronism. *ANZ J Surg.* 2007 Sep;77(9):768-73.
37. Rossi, H., Kim, A. & Prinz, R.A. (2002) Primary hyperaldosteronism in the era of laparoscopic adrenalectomy. *American Surgeon*, 68, 253–256.
38. Lin Y, Li L, Zhu J, Qiang W, Makiyama K, Kubota Y. Experience of retroperitoneoscopic adrenalectomy in 195 patients with primary aldosteronism. *Int J Urol.* 2007 Oct;14(10):910-3.
39. Jeschke K, Janetschek G, Peschel R, Schellander L, Bartsch G, Henning K. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: indications, technique, and results. *Urology.* 2003 Jan;61(1):69-72;
40. Lim, P.O., Young, W.F. & MacDonald, T.M. (2001) A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *Journal of Hypertension*, 19, 353–361.
41. Lumachi F, Ermani M, Basso SM, Armanini D, Iacobone M, Favia G. Long-term results of adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: multivariate analysis of factors affecting unresolved hypertension and review of the literature. *Am Surg.* 2005 Oct;71(10):864-9.
42. Cassarino D, Kleiner DE, Griffin K, et al. Cyclical Cushing's Syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3173-82
43. Contreras LN, Cardoso E, Lozano MP, Pozzo J, Pagano P, Claus-Hermberg H. Detección de síndrome de Cushing preclínico en pacientes con sobrepeso y diabetes mellitas tipo 2. *Medicina* 2000;60:326-30
44. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5808-13.

45. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367(9522):1605-17. *Endocrinol Metab* 2007
46. Nieman LK, Cutler Jr GB, The sensitivity of the urine free cortisol measurement as a screening test for Cushing's syndrome. Program of the 72nd Annual Meeting of The Endocrine Society, Atlanta GA, 1990 (Abstract P-822).
47. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M, 1995 A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43: 545-550.
48. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrrou I, Nieman LK, 2002 Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4515-4521.
49. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al, 2003 Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5593-5602.
50. Moro M, Putignano P, Losa M, Invitti C, Maraschini C, Cavagnini F. The desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3569-74.
51. Lindsay JR, Shanmugam VK, Oldfield EH, Remaley AT, Nieman LK. A comparison of immunometric and radioimmunoassay measurement of ACTH for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006 Dec;29(11):983-8
52. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Canadas V, Albuquerque JL, Botelho CA, Egito CS, Arruda MJ, Silva LM, Arahata CM, Agra R, Lima LH, Azevedo M, Casulari LA. The role of non-invasive dynamic tests in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2008 Nov;31(11):1008-13.
53. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, Bui F, Casarrubea G, Angelini F, Favia G. Usefulness of CT scan, MRI and radiocholesterol scintigraphy for adrenal imaging in Cushing's syndrome. *Nucl Med Commun.* 2002 May;23(5):469-73
54. Yoh T, Hosono M, Komeya Y, Im SW, Ashikaga R, Shimono T, Tsuchiya N, Okada M, Hanada K, Yagyu Y, Nishimura Y, Murakami T. Quantitative evaluation of norecholesterol scintigraphy, CT attenuation value, and chemical-shift MR imaging for characterizing adrenal adenomas. *Ann Nucl Med.* 2008 Jul;22(6):513-9.
55. Gross MD, Wong KK, Rubello D. Scintigraphic imaging of adrenal disease. *Minerva Endocrinol.* 2008 Sep;33(3):175-91
56. Hazzan D, Shiloni E, Golijanin D, Jurim O, Gross D, Reissman P. Laparoscopic vs open adrenalectomy for benign adrenal neoplasm. *Surg Endosc.* 2001 Nov;15(11):1356-8
57. Rubinstein M, Gill IS, Aron M, Kilciler M, Meraney AM, Finelli A, Moizadeh A, Ukimura O, Desai MM, Kaouk J, Bravo E. Prospective, randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J Urol.* 2005 Aug;174(2):442-5
58. Mishra AK, Agarwal A, Gupta S, Agarwal G, Verma AK, Mishra SK. Outcome of adrenalectomy for Cushing's syndrome: experience from a tertiary care center. *World J Surg.* 2007 Jul;31(7):1425-32.
59. Gonçalves FT, Feibelman TC, Mendes CM, Fernandes ML, Miranda GH, Gouvêa AP, Jorge PT. Primary pigmented nodular adrenocortical disease associated with Carney complex: case report and literature review. *Sao Paulo Med J.* 2006 Nov 7;124(6):336-9.

60. Domino JP, Chionh SB, Lomanto D, Katara AN, Rauff A, Cheah WK Laparoscopic partial adrenalectomy for bilateral cortisol-secreting adenomas. *Asian J Surg.* 2007 Apr;30(2):154-7.
61. Ram Z, Nieman LK, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Doppman JL, Oldfield EH. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. *J Neurosurg.* 1994 Jan;80(1):37-45.
62. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH. Radiation therapy for Cushing's disease: a review. *Pituitary.* 2002;5(3):175-80
63. Engelhardt D, Weber MM. Therapy of Cushing's syndrome with steroid biosynthesis inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994 Jun;49(4-6):261-7
64. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M.J Clin Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2454-62.
65. Porpiglia F, Fiori C, Bovio S, Destefanis P, Ali A, Terrone C, Fontana D, Scarpa RM, Tempia A, Terzolo M Bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome: a comparison between laparoscopy and open surgery. *J Endocrinol Invest.* 2004 Jul-Aug;27(7):654-8.
66. Thompson SK, Hayman AV, Ludlam WH, Deveney CW, Loriaux DL, Sheppard BC. Improved quality of life after bilateral laparoscopic adrenalectomy for Cushing's disease: a 10-year experience. *Ann Surg.* 2007 May;245(5):790-4.
67. Walz MK, Peitgen K, Diesing D, Petersenn S, Janssen OE, Philipp T, Metz KA, Mann K, Schmid KW, Neumann HP. Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias. *World J Surg.* 2004 Dec;28(12):1323-9.
68. J F Buell, H R Alexander, J A Norton, K C Yu, and D L Fraker Bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. Anterior versus posterior surgical approach. *Ann Surg.* 1997 January; 225(1): 63–68
69. Assié G, Bahurel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dugué MA, et al: Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92:172–179, 2007
70. Ambrosi B, Peverelli S, Passini E, Re T, Ferrario R, Colombo P, et al. Abnormalities of endocrine function in patients with clinically silent adrenal masses. *Eur J Endocrinol* 1995;132:422-8.
71. 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):388-391.
72. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, Pia A, Osella G, Borretta G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:423-39.
73. Shen WT, Lee J, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Selective use of steroid replacement after adrenalectomy: lessons from 331 consecutive cases. *Arch Surg.* 2006 Aug;141(8):771-4
74. O'Riordin DS, Farley DR, Young WF Jr, et al. Long term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery* 1994; 116:1088-1093.

75. Cristina Lamas, Jose' J Alfaro, Toma' s Lucas, Beatriz Lecumberri, Balbino Barcelo' and Javier Estrada European Is unilateral adrenalectomy an alternative treatment for ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia?: long-term follow-up of four cases *Journal of Endocrinology* (2002) 146 237–240
76. Meyer A, Behrend M. Cushing's syndrome: adrenalectomy and long-term results. *Dig Surg*. 2004;21(5-6):363-70.
77. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas *Eur J Endocrinol*. 2003 Oct;149(4):273-85
78. Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, Marino F, Fassina A, Zucchetta P, Marzola MC, Cecchin D, Bui F, Iacobone M, Favia G. High risk of malignancy in patients with incidentally discovered adrenal masses: accuracy of adrenal imaging and image-guided fine-needle aspiration cytology. *Tumori*. 2007 May-Jun;93(3):269-74.
79. NIH Consensus State Sci Statements. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). 2002 Feb 4-6;19(2):1-25.
80. Quayle FJ, Spitler JA, Pierce RA, Lairmore TC, Moley JF, Brunt LM Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous.. *Surgery*. 2007 Oct;142(4):497-502
81. Kebapci M, Kaya T, Gurbuz E, Adapinar B, Kebapci N, Demirustu C. Differentiation of adrenal adenomas (lipid rich and lipid poor) from nonadenomas by use of washout characteristics on delayed enhanced CT. *Abdom Imaging*. 2003 Sep-Oct;28(5):709-15.
82. Eriksson B, Bergström M, Sundin A, Juhlin C, Orlefors H, Oberg K, Långström B. The role of PET in localization of neuroendocrine and adrenocortical tumors. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Sep;970:159-69.
83. Sturgeon C, Kebebew E: Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Surg Clin North Am* 2004;84:755–774.
84. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:159-85.
85. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003;138:424-9.
86. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997;47:279
87. Sturgeon C, Kebebew E: Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Surg Clin North Am* 2004;84:755–774.
88. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast enhanced CT. *Radiology* 2005;234:479-85
89. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F. CT time attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:747-52.
90. Hussain HK, Korobkin M. MR imaging of the adrenal glands. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2004;12:515-44.

91. Diagnostic dilemma of small incidentally discovered adrenal masses: role for ¹³¹I-6beta-iodomethyl-norcholesterol scintigraphy. Kloos RT, Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Korobkin M, Thompson NW. *World J Surg.* 1997 Jan;21(1):36-40.
92. Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A. ¹⁸F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001;42:1795-9.
93. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. *Eur J Endocrinol.* 2002 Oct;147(4):489-94.
94. Gumbs AA, Gagner M Laparoscopic adrenalectomy..*Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;20(3):483-99.
95. 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.
96. Bulow B, Jansson S, Juhlin C, et al. Adrenal incidentaloma — follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006;154:419-23.
97. Jockenhövel F, Kuck W, Hauffa B, Reinhardt W, Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D. Conservative and surgical management of incidentally discovered adrenal tumors (incidentalomas). *J Endocrinol Invest.* 1992 May;15(5):331-7
98. Reincke M, Winkelmann W, Jaursch-Hancke C, Kaulen D, Nieke J, Ollenschläger G et al. Diagnostik und Therapie asymptomatischer Nebennierentumoren. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1989 114 861–865.
99. William F. Young, Jr., M.D. The Incidentally Discovered Adrenal Mass *N Engl J Med* 2007;356:601-10.
100. Daneshmand S, L Quek M. Adrenal myelolipoma: diagnosis and management. *Urol J.* 2006 Spring;3(2):71-4
101. Bellantone R, Ferrante A, Raffaelli M, Boscherini M, Lombardi CP, Crucitti F. Adrenal cystic lesions: report of 12 surgically treated cases and review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 1998 Feb;21(2):109-14.
102. Management of adrenal cysts. Neri LM, Nance FC. *Am Surg.* 1999 Feb;65(2):151-63.
103. Hung SF, Chung SD, Chueh SC, Lai MK, Yu HJ. Laparoscopic Management of Potentially Malignant or Complex Adrenal Cysts Abiding by the Principle of Surgical Oncology. *J Endourol.* 2009 Jan 2.
104. Koschker AK, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B 2006 Adrenocortical carcinoma: improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114:45–51
105. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B 2004 Adrenal tumors: how to establish malignancy? *J Endocrinol Invest* 27:387–399
106. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update.. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2027-37.
107. Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer GG, Pessina AC, Rossi GP 2005 Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. *Endocr Relat Cancer* 12:149–159

108. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A 2000 A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 85:637–644
109. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR 1998 Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol* 171:201–204
110. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, Reddy S, Gill IS, Siperstein A, Bravo EL 2005 Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (Hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 90:871–877
111. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, Schoellnast H, Preidler KW, Samonigg H 2005 Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 234:479–48
112. Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, Prager G, Kaserer K, Lechner G, Heinz-Peer G 2002 How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol* 41:113–12
113. Khan TS, Sundin A, Juhlin C, Langstrom B, Bergstrom M, Eriksson B 2003 11C-Metomidate PET imaging of adrenocortical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:403–410
114. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, Worden FP 2005 Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 12:667–680
115. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery Jr AL 1989 Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 13:202–206.
116. Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, Mora P, Fassnacht M, Allolio B, Reincke M 2001 Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? *Eur J Endocrinol* 145:335–341
117. Tissier F, Louvel A, Grabar S, Hagnere AM, Bertherat J, Vacher-Lavenu MC, Dousset B, Chapuis Y, Bertagna X, Gicquel C 2004 Cyclin E correlates with malignancy and adverse prognosis in adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol* 150:809–817
118. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C 2004 World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon, France; IARC Press
119. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Rowland C, Young Jr WF, van Heerden JA 2001 Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg* 136:543–549
120. Hedican SP, Marshall FF 1997 Adrenocortical carcinoma with intracaval extension. *J Urol* 158:2056–2061
121. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, Worden FP. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Sep;12(3):667-80.

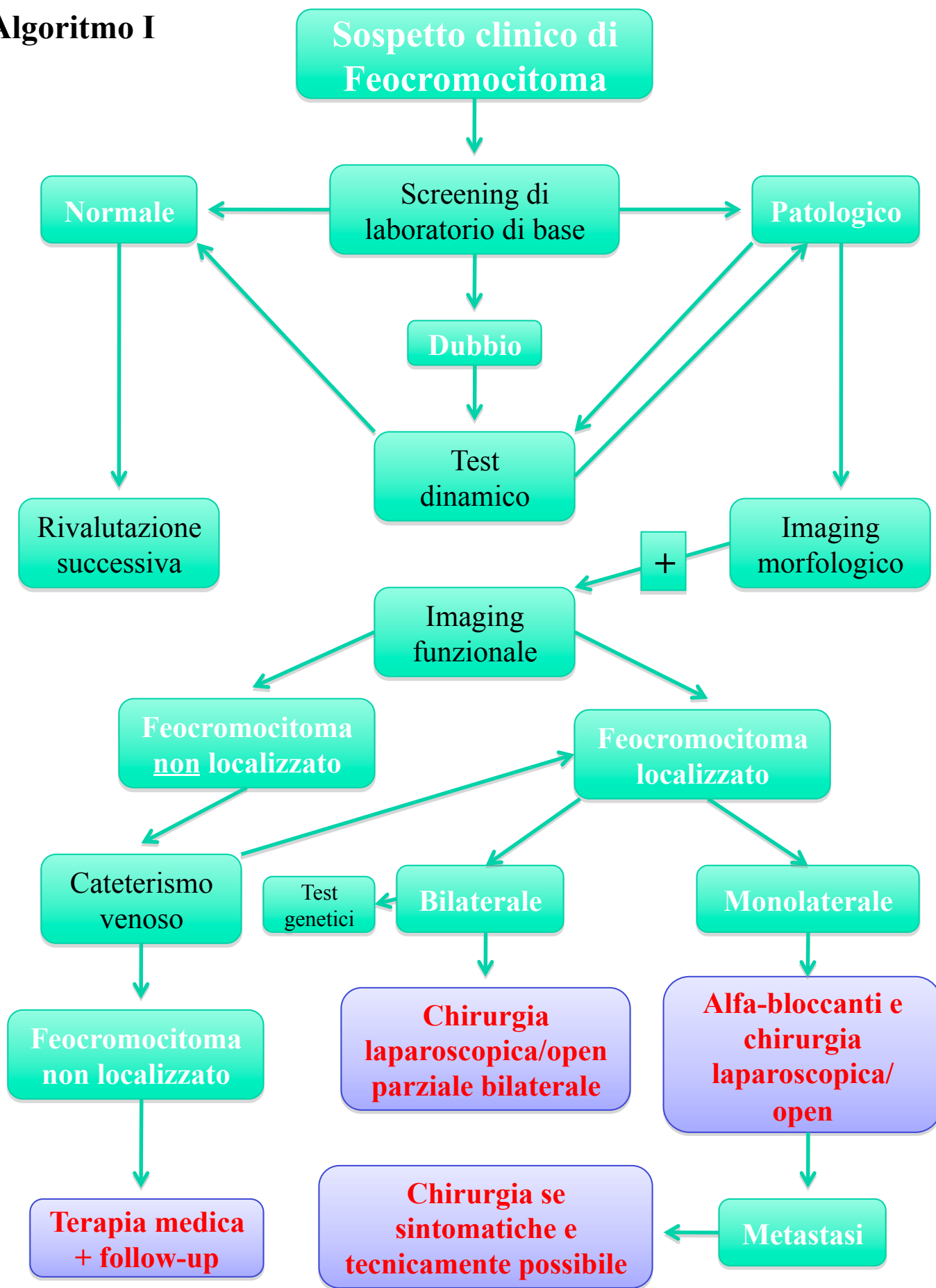
122. Cobb WS, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT 2005 Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Am J Surg* 189:405–411
123. Schulick RD, Brennan MF 1999 Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 6:719–726
124. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Rowland C, Young WF Jr, [van Heerden JA](#). Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? [Arch Surg](#). 2001 May;136(5):543-9.
125. Williamson SK, Lew D, Miller GJ, Balcerzak SP, Baker LH, Crawford ED 2000 Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 88:1159–1165
126. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2372-80.
127. Fareau GG, Lopez A, Stava C, Vassilopoulou-Sellin R. Systemic chemotherapy for adrenocortical carcinoma: comparative responses to conventional first-line therapies. *Anticancer Drugs*. 2008 Jul;19(6):637-44.
128. Patalano A, Brancato V, Mantero F. Adrenocortical cancer treatment. *Horm Res*. 2009 Jan;71 Suppl 1:99-104.
129. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, Allolio B 2006 Adjuvant radiation therapy of the tumor bed prevents local recurrences in adrenocortical carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 114:S17 (abstractP01-003)
130. Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, Alexander HR, Fojo T 2003 Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. *Cancer* 97:554–560
131. [Icard P](#), [Goudet P](#), [Charpenay C](#), [Andreassian B](#), [Carnaille B](#), [Chapuis Y](#), Cougard P, [Henry JF](#), [Proye C](#). Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. [World J Surg](#). 2001 Jul;25(7):891-7.
132. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN 2001 Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer* 92:1113–1121
133. A. Sahdeva and R.H. Reznick The indeterminate adrenal mass in patients with cancer *Cancer Imaging* (2007) 7, S100_S109
134. Frilling A, Tecklenborg K, Weber F, Kühl H, Müller S, Stamatis G, Broelsch C. Importance of adrenal incidentaloma in patients with a history of malignancy. *Surgery*. 2004 Dec;136(6):1289-96.[Click here to read Links](#)
135. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Egglin TK, Saini S, Mueller PR, Simeone JF Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology*. 1991 May;179(2):415-8.
136. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi KI Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*. 2002 Mar;222(3):629-33.

137. Remer EM, Motta-Ramirez GA, Shepardson LB, Hamrahian AH, Herts BR. CT histogram analysis in pathologically proven adrenal masses. *AJR* 2006; 187: 191_6.
138. Chang A, Glazer HS, Lee JK, Ling D, Heiken JP. Adrenal gland: MR imaging. *Radiology* 1987; 163: 123_8.
139. Semelka RC, Shoenut JP, Lawrence PH, et al. Evaluation of adrenal masses with gadolinium enhancement and fat-suppressed MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3: 337-43.
140. Inan N, Arslan A, Akansel G, Anik Y, Balci NC, Demirci A. Dynamic contrast enhanced MRI in the differential diagnosis of adrenal adenomas and malignant adrenal masses. *Eur J Radiol* 2007(Apr 25;
141. Tsushima Y, Ishizaka H, Matsumoto M. Adrenal masses: differentiation with chemical shift, fast low-angle shot MR imaging. *Radiology* 1993; 186: 705_9.
142. Savci G, Yazici Z, Sahin N, Akgoz S, Tuncel E. Value of chemical shift subtraction MRI in characterization of adrenal masses. *AJR* 2006; 186: 130_5.
143. Caoili EM, Korobkin M, Brown RK, Mackie G, Shulkin BL. Differentiating adrenal adenomas from nonadenomas using (18)F-FDG PET/CT quantitative and qualitative evaluation. *Acad Radiol* 2007; 14: 468_75.
144. Harisinghani MG, Maher MM, Hahn PF, et al. Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. *Clin Radiol* 2002; 57: 898_901.
145. Quayle FJ, Spitler JA, Pierce RA, Lairmore TC, Moley JF, Brunt LM. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery*. 2007 Oct;142(4):497-502;
146. Eshed I, Elias S, Sidi AA. Diagnostic value of CT-guided biopsy of indeterminate renal masses. *Clin Radiol*. 2004
147. Higashiyama M. Surgical treatment of adrenal metastasis following pulmonary resection for lung cancer: comparison of adrenalectomy with palliative therapy. *Int Surg* 1994; 79:124–9.
148. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1614–6.
149. 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.
150. Sebag F, Calzolari F, Harding J, Sierra M, Palazzo FF, Henry JF. Isolated adrenal metastasis: the role of laparoscopic surgery. *World J Surg*. 2006 May;30(5):888-92.
151. Sturgeon C, Kebebew E. *Surg Clin North Am* Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. 2004 Jun;84(3):755-74
152. MacGillivray DC, et al. Laparoscopic resection of large adrenal tumors. *Ann Surg Oncol* 2002;9(5):480–485.
153. Shen WT, et al. Reasons for conversion from laparoscopic to open or hand-assisted adrenalectomy: review of 261 laparoscopic adrenalectomies from 1993 to 2003. *World J Surg* 2004;28(11):1176–1179.

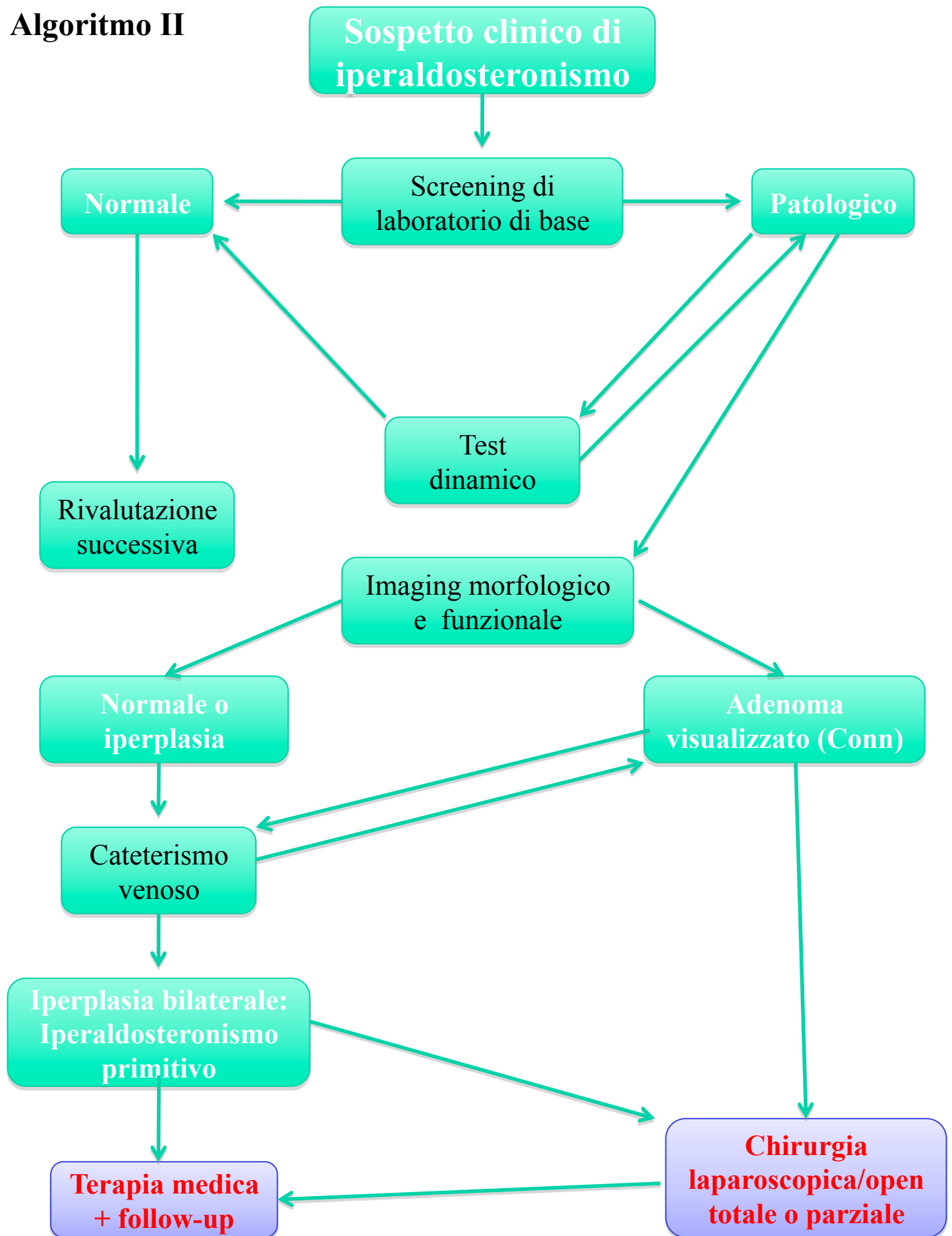
154. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: preferred technique for removal of benign tumors and isolated metastases. Perrier ND, Kennamer DL, Bao R, Jimenez C, Grubbs EG, Lee JE, Evans DB. *Ann Surg.* 2008 Oct;248(4):666-74.
155. Feliciotti F, Paganini AM, Guerrieri M, Baldarelli M, De Sanctis A, Campagnacci R, Lezoche E. Laparoscopic anterior adrenalectomy for the treatment of adrenal metastases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2003 Oct;13(5):328-33.
156. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, Bepler G. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 1;26(7):1142-7
157. Higashiyama M, Doi O, Kodama K, Yokouchi H, Imaoka S, Koyama H. Surgical treatment of adrenal metastasis following pulmonary resection for lung cancer: comparison of adrenalectomy with palliative therapy. *Int Surg.* 1994 Apr-Jun;79(2):124-9.
158. Mercier O, Fadel E, Mussot S, Fabre D, Chataigner O, Chapelier A, Darteville P. [Is surgery required for patients with isolated adrenal metastasis of non-small cell lung carcinoma?] *Presse Med.* 2007 Dec;36(12 Pt 1):1743-52.
159. Abdel-Raheem MM, Potti A, Becker WK, Saberi A, Scilley BS, Mehdi SA. Late adrenal metastasis in operable non-small-cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2002 Feb;25(1):81-3
160. Mourra N, Hoeffel C, Duvillard P, Guettier C, Flejou JF, Tiret E. Adrenalectomy for clinically isolated metastasis from colorectal carcinoma: report of eight cases. *Dis Colon Rectum.* 2008 Dec;51(12):1846-9.
161. Long-term disease-free survival after adrenalectomy for isolated colorectal metastases. Kanjo T, Albertini M, Weber S. *Asian J Surg.* 2006 Oct;29(4):291-3.
162. Bonnet S, Gaujoux S, Leconte M, Thillois JM, Tissier F, Dousset B. Laparoscopic adrenalectomy for metachronous metastasis from renal cell carcinoma. *World J Surg.* 2008 Aug;32(8):1809-14.
163. Antonelli A, Cozzoli A, Simeone C, Zani D, Zanutelli T, Portesi E, Cosciani Cunico S. Surgical treatment of adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a single-centre experience of 45 patients. *BJU Int.* 2006 Mar;97(3):505-8.
164. Sturgeon C, Leong SP, Duh QY. Laparoscopic surgery for melanoma metastases to the adrenal gland. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004 Oct;4(5):837-41.
165. Popescu I, Alexandrescu S, Ciurea S, Brasoveanu V, Hrehoret D, Gangone E, Boros M, Herlea V, Croitoru A. Adrenalectomy for metastases from hepatocellular carcinoma - a single center experience. *Langenbecks Arch Surg.* 2007 May;392(3):381-4.
166. Naoto N, Yukishige Y, Takashi H, Hirosh M, Yoshiyuki N. A case of solitary adrenal metastasis of gastric cancer 10 years after primary surgical therapy *journal of japan surgical association* 66(1) 202-206(2005)
167. Cho MM, Kobayashi K, Aoki T, Nishioka K, Yoshida K, Hatano N, Hirose H, Moon JH, Matsumoto T, Uemura Y, Kaneko T, Okagawa K. Surgical resection of solitary adrenal metastasis from esophageal carcinoma following esophagectomy. *Dis Esophagus.* 2007;20(1):79-81.

168. Shmueli Einat, Szold Amir, Marmor Silvia and Inbar Moshe Successful Laparoscopic Removal of a Solitary Adrenal Metastasis from Ovarian Carcinoma: A Case Report *Gynecologic Oncology*, Volume 85, Issue 1, April 2002, Pages 201-203
169. Uberoi J, Munver R. Surgical management of metastases to the adrenal gland: open, laparoscopic, and ablative approaches. *Curr Urol Rep*. 2009 Jan;10(1):67-72
170. Carrafiello G, Laganà D, Recaldini C, Giorgianni A, Ianniello A, Lumia D, D'Ambrosio A, Petullà M, Dionigi G, Fugazzola C. Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of adrenal metastases: preliminary results at a single institution with a single device. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 Jul-Aug;31(4):762-7.
171. Artifon EL, Lucon AM, Sakai P, Gerhardt R, Srougi M, Takagaki T, Ishioka S, Bhutani MS. EUS-guided alcohol ablation of left adrenal metastasis from non-small-cell lung carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2007 Dec;66(6):1201-5.
172. Soffen EM, Solin LJ, Rubenstein JH, Hanks GE. Palliative radiotherapy for symptomatic adrenal metastases *Cancer*. 1990 Mar 15;65(6):1318-20.
173. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Zhou J, Qin LX, Ye SL, Sun HC, Wang BL, Zhang JY, Yu Y, Cheng JM, Wang XL, Guo W Radiation therapy for adrenal gland metastases from hepatocellular carcinoma *Jpn J Clin Oncol*. 2005 Feb;35(2):61-7
174. Strong VE, D'Angelica M, Tang L, Prete F, Gönen M, Coit D, Touijer KA, Fong Y, Brennan MF. Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007 Dec;14(12):3392-400.

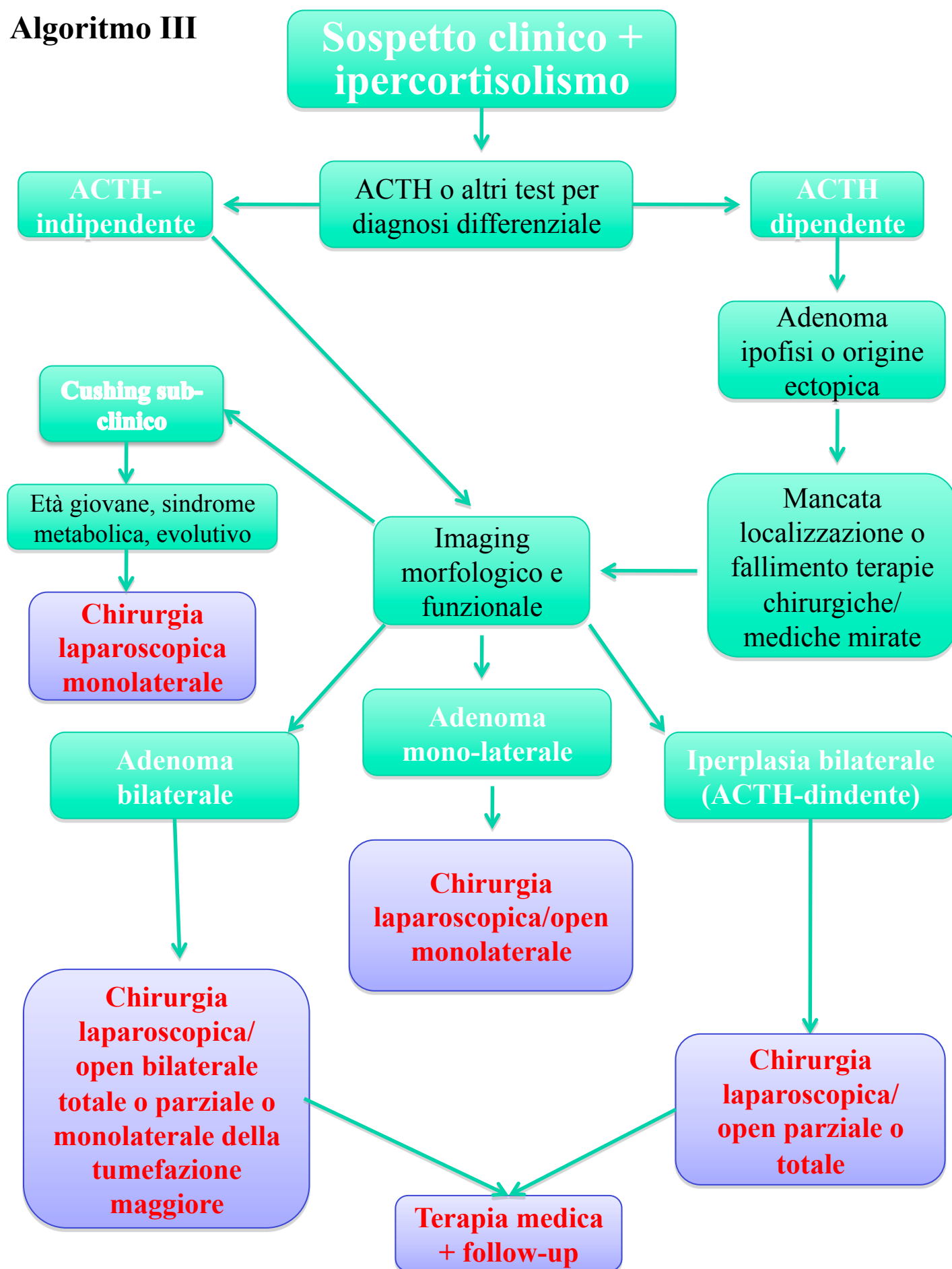
Algoritmo I



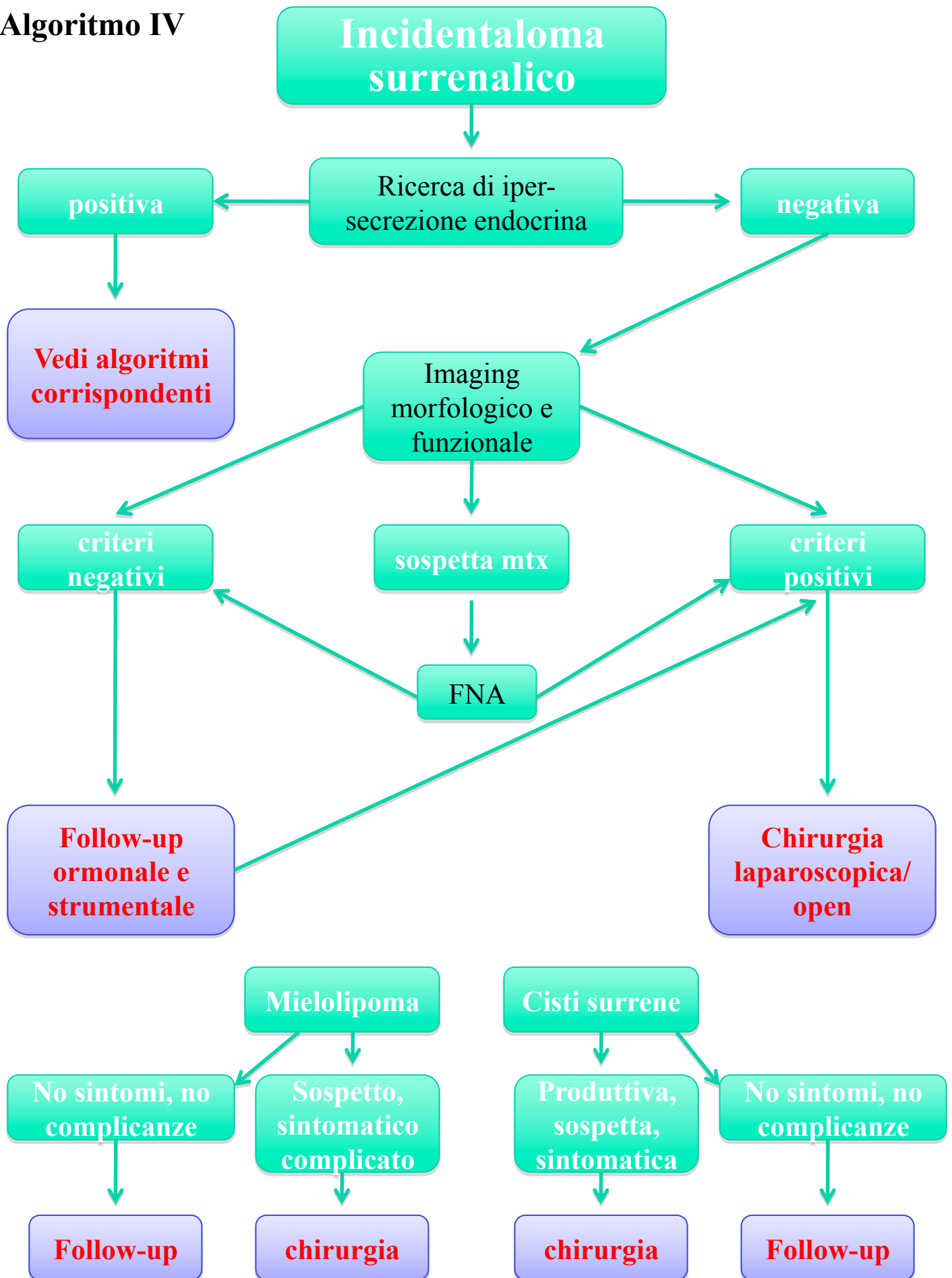
Algoritmo II



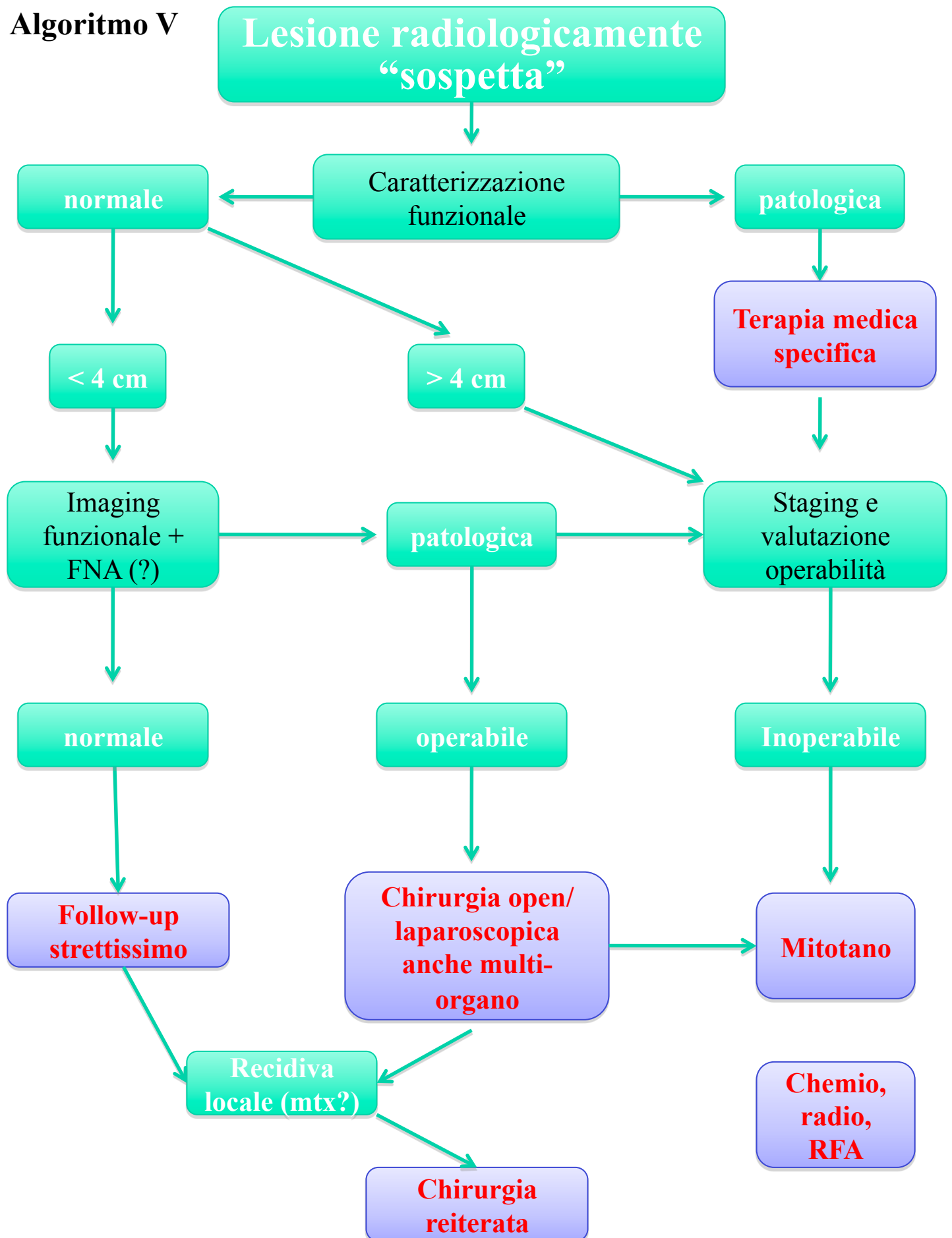
Algoritmo III



Algoritmo IV



Algoritmo V



Algoritmo VI

