

## ACTUALITĂȚI ÎN CHIRURGIA MINIMINVAZIVĂ A SUPRARENALEI

E. Târcoveanu<sup>1</sup> ✉, A. Vasilescu<sup>1</sup>, C. Lupașcu<sup>1</sup>, R. Moldovanu<sup>1,2</sup>, C. Bradea<sup>1</sup>,  
Simona Mogoș<sup>2</sup>, Voichita Mogoș<sup>2</sup>

- 1) Departamentul de chirurgie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași
- 2) Pôle de chirurgie et d'oncologie, Hopital Les Bonnettes, Arras, France
- 3) Clinica Endocrinologică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

### **MINIMALLY INVASIVE SURGERY OF THE ADRENAL GLAND – UP TO DATE**

**(Abstract):** During the last decades there were substantial advances in surgical management of adrenal gland tumors, result of multidisciplinary collaboration in the field of molecular biology, genetics, the biological diagnosis, imaging and laparoscopic and robotic surgical treatment. We present herein the latest data regarding the diagnosis and surgical management of adrenal tumors. Laparoscopic adrenalectomy tends to become the gold standard approach for adrenal tumors. The role of the new techniques like robotic surgery and augmented reality laparoscopic adrenalectomy are presented and discussed.

**KEY WORDS:** ADRENALECTOMY; LAPAROSCOPY; ROBOTIC SURGERY; AUGMENTED REALITY.

**SHORT TITLE:** Chirurgia miniminvazivă a suprarenalei  
Minimally invasive surgery of the adrenal gland

**HOW TO CITE:** Târcoveanu E, Vasilescu A, Lupașcu C, Moldovanu R, Bradea C, Mogoș S, Mogoș V. [Minimally invasive surgery of the adrenal gland – up to date]. *Jurnalul de chirurgie* (Iași). 2013; 9(1): 5-12.  
DOI: 10.7438/1584-9341-9-1-2.

În ultimele decade s-au înregistrat progrese considerabile în patologia chirurgicală a suprarenalei, rezultat al colaborării multidisciplinare în domeniul biologiei moleculare, al diagnosticului biologic, imagistic și a tratamentului chirurgical miniminvaziv.

Misiunea chirurgilor este amplificată de numărul crescând de intervenții care rezultă din screening-ul genetic pentru tumori suprarenale la subiecți cu susceptibilitate sau descoperiri întâmplătoare de tumori suprarenale în cursul explorărilor imagistice efectuate pentru alte afecțiuni (incidentaloame).

Cercetările de biologie moleculară au permis o mai bună înțelegere a mecanismelor genetice ale formelor familiale a feocromocitoamelor, a

paraganglioamelor extra-adrenale, indentificându-se mutații specifice.

Formele genetice ale acestor tumori apar în cadrul neoplaziilor endocrine multiple (Multiple Endocrine Neoplasia - MEN) - sindroame caracterizate prin asocierea simultană sau succesivă la același bolnav a unor leziuni hiperplazice sau tumorale, benigne sau maligne, de obicei hipersecretante, a cel puțin două glande endocrine, fără inter-relații funcționale evidente. Originea acestor tumori este controversată: clasic se consideră că derivă din creasta neurală; studiile recente par să certifice originea din celulele stem multipotente ale țesutului de origine. Originea comună embriologică este sugerată de aspectul multifocal și multiglandular. În majoritatea cazurilor, MEN au predispoziție

Received date: 03.12.2012

Accepted date: 21.12.2012

Adresa de corespondență: Prof. Dr. Eugen Târcoveanu

Clinica I Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași,

Bd. Independenței, nr. 1, 700111, Iași, România

Tel. / Fax: 0040 (0) 232 21 82 72

E-mail: etarcov@yahoo.com

genetică, afecțiunea transmițându-se dominant autosomal [1].

În 1961 Sipple JH descrie un sindrom ce asociază carcinomul medular tiroidian (CMT), feocromocitomul (FC) și adenoame paratiroidiene [2], Williams ED și Pollock DJ, în 1966 [3] și Shimke RN și colab., în 1968 [4], descriu, în cadrul sindromului determinat de asocierea dintre CMT și FC, atingerea mucoaselor. Tot în 1968, Steiner AL și colab. [5] consacră termenul de „Multiple Endocrine Neoplasia – MEN” cu două variante, sindromul Wermer – MEN 1 și sindromul Sipple – MEN 2; câțiva ani mai târziu se diferențiază cele două fenotipuri ale MEN 2, 2A (fără atingere cutaneo-mucoasă și somatică) și respectiv, 2B (sau sindromul MEN 3) (neurinoame mucoase / cutanate, sindrom marfanoid) [6,7]. MEN 2A asociază CMT în 100% din cazuri, feocromocitom bilateral în 50-60 % din cazuri și adenoame paratiroidiene. În MEN 2B, CMT este prezent în 200% din cazuri, feocromocitomul în 50% din cazuri, neurinoame mucoase și habitus marfanoid în 100% din cazuri [6,7].

MEN 2 apare ca urmare a unei mutații oncogenei c-RET care codifică un receptor tirozin-kinazic membranar, localizat pe cromozomul 10 (10q11.2). Proteinele RET fosforilate servesc drept sedii de fixare pentru proteinele semnal intracelulare. Mutații interesează frecvent doar o parte din protooncogenele RET identificându-se până la 97% din pacienții cu MEN 2.

RET are expresie specifică în celulele derivate din creasta neurală, celulele C în glanda tiroidă sau celulele cromafine din suprarenală.

Ca oncogenă, activarea RET determină *in vivo* hiperplazie celulară și tumorigeneză [8]. Aproximativ 98% dintre pacienții MEN 2 prezintă mutații ale c-RET afectând mai mulți dintre cei 21 de exoni ai genei. Mutațiile MEN 2 sunt localizate în exonii 10, 11, 13, 14, 15, 16, și 8. Mutațiile c-RET de la nivelul domeniului bogat în cisteină și de la nivelul domeniilor tirozin-kinazice determină activarea constitutivă a tirozin-kinazei receptorului mutant. [9,10]

Sindromul MEN 2 prezintă o corelație puternică genotip-fenotip. Mutațiile uneia dintre cele 6 cisteine din domeniul extracelular bogat în cisteină al RET (609, 611, 618, 620, 630 pe exonul 10 și 634 pe exonul 11) sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor de MEN 2a (93-98%). Circa 85% dintre pacienții MEN 2a au o mutație a codonului 634, în special C634R, strict asociată cu apariția feocromocitomului.

MEN 4 este ultimul sindrom identificat ca asocierea dintre tumori hipofizare uneori multiple, feocromocitoame adrenale sau extraadrenale precedate de hiperplazia celulelor cromafine, tumori pancreatice insulare, carcinoide și tumori paratiroidiene. Sindromul este determinat de mutația CDKN1B care codifică proteina p27, un inhibitor al ciclului celular [8,11].

Ulterior au fost descrise diferite alte tipuri de sindroame ce asociază atingeri multiendocrine: complexul Carney (pigmentări cutanate, diferite neoplazii endocrine, mixoame) [12], triada Carney (tumori gastrointestinale stromale de regulă cu localizare gastrică, condroame pulmonare, leiomiome esofagiene, paraganglioame, adenoame suprarenaliene sau FC) [13], sindromul Carney-Stratakis (paraganglioame ereditare și tumori gastrointestinale stromale) [14], la care se adaugă paraganglioamele ereditare și atingerile pluriendocrine din neurofibromatoza ereditară tip 1 (boala Recklinghausen - caracterizată printr-un defect la nivelul cromozomului 17q11.2 care codează o proteină de 2845 aminoacizi, neurofibromina, GTP-ază implicată, în reglarea creșterii și diferențierii celulare).

Feocromocitomul apare în 12% dintre cazurile de neurofibromatoză tip 1 (Fishbein 2012). Se mai pot asocia TNE gastro-enteropancreatice, de regulă, somatostatinoame duodenale [12].

În boala von Hippel-Lindau determinată de mutația genei care codifică proteina VHL (cr.3p25.26) implicată în controlul genelor induse de hipoxie, feocromocitomul poate apare în 10-20 % din cazuri și este malign sau bilateral la 5 % din

cazuri. Mutația TNEM27 (cr.2q11.2) determina feocromocitom cu localizare adrenală uni sau bilateral. Mutația genei MAX (myc-associated factor X -cr.14q23) se asociază în majoritatea cazurilor cu feocromocitom bilateral [15]. Screening-ul genetic în familiile în care există probanzi pentru sindroamele menționate pot identifica un număr crescut de tumori suprarenale care impun sancțiuni chirurgicale.

Un element care amplifică numărul de intervenții pe suprarenale îl constituie identificarea „incidentalomelor suprarenale” leziuni fără simptomatologie clinică evidentă, descoperite întâmplător prin investigații imagistice (CT, IRM) practicate pentru alte rațiuni. Prevalența incidentalomelor pe studii necroptice este de 1-8,7% și crește cu vârsta. 80% sunt benigne [16]. Datorită acurateții investigațiilor imagistice actuale, prevenția incidentalomelor descoperite în cursul vieții se apropie de cea din studiile necroptice [17]. 15% dintre incidentalome sunt secretante [18].

În conformitate cu studiile clinice citate de Terzolo [16] incidentalomele sunt adenoame în 80% din cazuri (secretante de cortizol 25%, secretante de aldosteron 2,5%, nefuncționale 75%), feocromocitoame - 7%, carcinoame - 8%, metastaze - 5%. Leziunile bilaterale sunt adenoame, hiperplazii congenitale, hiperplazii macronodulare ACTH-dependente, infiltrații sau metastaze.

## DIAGNOSTIC

Protocolul investigațional preoperator trebuie să furnizeze date complete despre morfologia glandelor suprarenale, raporturile cu structurile anatomice importante vecine, eventualele semne de malignitate și date despre caracterul funcțional al leziunilor [17]. Este esențial de precizat în preoperator natura unei tumori suprarenaliene, în sensul diferențierii între un adenom și un carcinom sau tumoră secundară.

Investigațiile hormonale obligatorii care trebuie să precedă decizia terapeutică sunt următoarele:

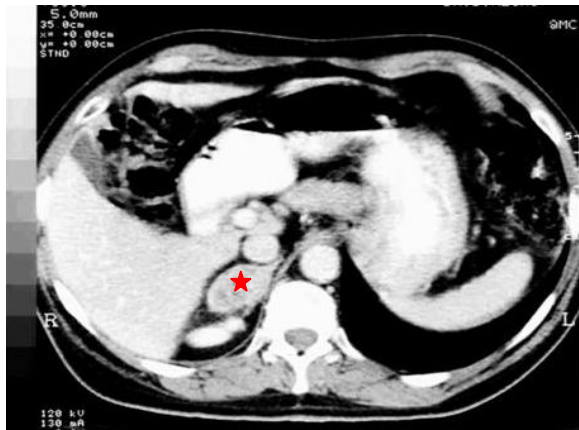
- cortizolul matinal, vespéral, cortizolul liber urinar, ACTH, testul la dexametazon overnight 1mg. care permit identificarea sindromului Cushing subclinic sau a celui clinic manifest. În cazul suspiciunii de tumoră malignă se impune determinarea steroizilor precursori din catena de sinteză a cortizolului (17-OH progesteron, DHEA-S, DHA) [19];
- determinarea aldosteronului, a reninei sau activității reninei plasmatică și a raportului aldosteron/renină este necesar pentru toate tumorile adrenale asociate cu hipertensiune arterială și hipokaliemie [16];
- determinarea metanefrinelor urinare are o sensibilitate de 97% și a celor plasmatică de 99% pentru diagnosticul de feocromocitom [16].

În privința investigațiilor imagistice, ultrasonografia poate detecta 65% dintre leziunile mai mici de 3 cm și 100% dintre cele mai mari de 3 cm. S-au mai folosit pentru diagnostic ecografia endoscopică și elastografia [20]. Cu toate performanțele actuale ale metodei, ultrasonografia nu este recomandată pentru diagnosticul de certitudine al tumorilor suprarenale [16].

Examenul CT (Fig. 1) poate diferenția leziunile benigne de cele maligne pe baza concentrației de grăsime. Criteriul pentru diagnosticul CT de benignitate pentru adenoame îl reprezintă atenuarea intensității semnalului înainte de administrarea contrastului  $\leq 10$  HU (Hounsfield Units). Atenuarea precontrast  $\leq 10$  HU are o sensibilitate de 96-100% și o specificitate de 50-100% pentru benignitate [16,18]. Studii recente arată că materialul de contrast injectat tinde să fie eliminat mai rapid din leziunile benigne suprarenaliene decât în cele maligne [21]. Pledează pentru benignitate un *wash-out* absolut de peste 60% sau unul relativ de peste 40%. Leziunile benigne cu conținut redus de lipide au o atenuare precontrast între 10 și 30 HU, iar cele maligne de peste 30 HU. Leziunile cu atenuare precontrast între 10 și 30 HU

trebuie considerate nedeterminate pentru benigneitate și impun alte investigații [16].

În afara caracteristicilor citate pledează pentru malignitate: caracterul neregulat ale marginilor, necroza, hemoragiile, calcificările, repartiția neomogenă a contrastului, adenopatiile satelite, invazia structurilor vecine (de exemplu vena cavă inferioară) [18,19].



**Fig. 1** CT: adenom suprarenalian drept

Deși există unele criterii ecografice de diferențiere, unele studii arată superioritatea IRM în caracterizarea unei tumori de suprarenală. Astfel, în aprecierea calitativă a imaginilor, adenoamele prezintă hipointensitate în T1 și T2 spre deosebire de feocromocitoame, chisturi și metastaze care sunt hipointense în T1 și hiperintense în T2. O altă modalitate de evaluare a maselelor adrenale, este constituit de studiul în dinamică al impregnării variate a țesutului cu substanța de contrast (gadolinium) [22]. În ultimii ani *chemical-shift MRI* a crescut acuratețea diagnostică față de evaluarea T1 T2 clasică. Aceasta tehnică este folosită pentru a diferenția adenoamele de alte tumori, în special maligne, pe baza intensității semnalului în funcție de cantitatea de țesut gras. Adenoamele sunt tumori bogate în lipide, omogene, spre deosebire de tumorile maligne care sunt neomogene, cu încărcătură slabă, neuniformă și eventual cu dispunere periferică de țesut gras [23].

O tehnică promițătoare este tomografia cu emisie de pozitroni (PET) care folosește ca radionuclizi  $^{18}\text{F}$ -Fluorodoxyglucoza sau

$^{18}\text{F}$ -Fluoro-DOPA pentru diagnosticul feocromocitomului (tumorăameleon care poate mima atât tumori benigne cât și maligne) [24]. PET-ul se bazează pe hiperactivitatea metabolică care se găsește în celulele maligne. Specificitatea și sensibilitatea metodei poate ajunge până la 91% și respectiv 97% [21]. Asocierea PET-CT și a tehnicii wash-out crește acuratețea diagnosticului, poate ajunge la 100% din cazuri. PET cu  $^{11}\text{C}$  Methomidat și SPECT cu  $^{131}\text{I}$  Methomidat permite diagnosticul diferențial între tumorile cu celule secretante de steroizi care captează acești trăsori și tumorile medulosuprarenale [16,19]. Investigațiile imagistice trebuie să stabilească și raporturile leziunii cu structurile vecine pentru a permite adoptarea unei strategii operatorii optime.

Dezvoltarea acestor tehnici imagistice a dus la scăderea utilizării biopsiei cu ac fin (FNA) care avea un potențial de 10% de complicații: hemoragii, durere locală, pneumotorax, pancreatită și de aceea se utilizează numai în cazuri selecționate [16,17].

În aceeași situație se găsește și mappingul hormonal prin cateterizare selectivă a vaselor suprarenaliene care a rămas indicat doar în cazul imposibilității imagistice de a localiza tumora primară [25].

Poate cea mai atractivă tehnologie pentru chirurg o reprezintă Realitatea Augmentată (*Augmented Reality - AR*) care combină pe ecranul monitorului de laparoscopie, imaginea intraoperatorie cu imaginea CT reconstruită 3D virtual, care este proiectată ca imagine transparentă pentru a vizualiza anatomia normală în timp real. A fost utilizată pentru prima dată de Prof. Marescaux (IRCAD, Strasbourg, Franța) care a efectuat prima suprarenalectomie laparoscopică utilizând AR pentru o tumoră malignă [26].

Tehnica momentan este în curs de evaluare și este accesibilă pentru o utilizare de rutină [27].

În situații dificile, tumori mari, metastaze, feocromocitoame permite o disecție mai bună a tumorii, identificând

planurile de clivaj și rapoartele periculoase cu structurile vasculare vecine cu avantaje oncologice certe; în cazul feocromocitoamelor permite vizualizarea imediată a venei principale care poate fi clipată încă de la începutul intervenției [28].



Fig. 2 Suprarenalectomie dreaptă laparoscopică

## TRATAMENT

Indicațiile terapeutice sunt stabilite în echipă multidisciplinară împreună cu endocrinologul.

Laparoscopia reprezintă gold standardul actual în chirurgia suprarenalei (Fig. 2). Noile tehnologii (LigaSure, Harmonic Scalpel) au devenit indispensabile reducând pierderile sangvine, timpul operator și oferind siguranță bolnavului. Se intervine de principiu asupra tuturor tumorilor mai mari de 4 cm. și a celor care cresc cu mai mult de 1 cm. pe an [16,18,29].

Chirurgia suprarenalei este înalt specializată, de mare precizie, practic chirurgie vasculară și oncologică în care experiența și curba de învățare sunt foarte importante.

De la prima adrenalectomie laparoscopică prin abord anterior transperitoneal efectuată de Lamar Snow în SUA în 1991 și J. Petelin în Franța în 1992 chirurgia laparoscopică a suprarenalei a evoluat constant. Încă din 1992 Michel Gagner a statuat cel mai bun abord lateral transperitoneal, deși urologii sunt familiarizați cu abordul posterior retroperitoneal.

Controversele din ultimul deceniu privind chirurgia laparoscopică suprarenalei

se referă la indicațiile acestui abord în funcție de mărimea și natura tumorii, locul chirurgiei robotice, suprarenalectomia parțială, conservând țesutul adrenal sănătos, termoablația percutană sau laparoscopică.

Probleme ridică bolnavii cu sindrom Cushing chiar subclinic și cei cu feocromocitom care sunt expuși la apariția complicațiilor intra și postoperatorii, necesitând o pregătire specială anestezico – chirurgicală deosebită [30].

În cazul leziunilor bilaterale suprarenalectomia bilaterală laparoscopică este fezabilă și sigură [31].

Mărimea tumorii, ca indicație a abordului minim invaziv, a crescut de la 4-6 cm, la 10-12 cm, fără o creștere a morbidităților, rupturii capsulei intraoperator sau a mortalității postoperatorii. Indiferent de mărimea tumorii, se recomandă măcar o laparoscopie exploratorie în toate cazurile. [32,33]. Laparoscopia pentru tumorile maligne primare sau secundare este fezabilă și sigură din punct de vedere oncologic, asigurând respectarea principiilor chirurgiei carcinologice: *minimal touch*, ablația grăsimii perinefretice în bloc cu tumora. În prezent se consideră că mărimea tumorii nu reprezintă o contraindicație pentru abordul laparoscopic [34].

De obicei există o relație între dimensiunea tumorii și malignitate în sensul că tumorile mai mari de 5 cm sunt în 25% din cazuri maligne [28,35].

Cu excepția timpului operator care este mai mic în localizările drepte ale tumorilor adrenale, nu există diferențe față de localizările stângi în privința complicațiilor, ratei de conversie sau pierderilor de sânge intraoperator [36].

Un studiu pe 2625 de suprarenalectomii laparoscopice a relevat o morbiditate de 9% (Cushing, obezitate, feocromocitom) și o mortalitate până la o lună postoperator de 0,2 % (hemoragii, pancreatită necrozantă, sepsis, tromboembolism pulmonar, insuficiență cardiopulmonară) [18]. În privința metastazelor suprarenaliene, cu punct de plecare în special de la carcinomul bronșic, în ultimii

ani au fost raportate peste 200 cazuri, fără mortalitate, cu o morbiditate foarte scăzută, cu o rată de recidivă peritoneală de 1% și un interval liber de boală de 8-26 luni în 42-91% din cazuri [37].

Pentru carcinoamele primitive abordul laparoscopic este fezabil, dacă se respectă principiile exerezei oncologice (dimensiuni mici, rezecție extracapsulară mono bloc, fără efracție, extracție sigură fără contaminare peritoneală sau parietală în endobag rezistent și, nu în ultimul rând, experiență chirurgicală). Încălcarea acestor principii scade șansa de supraviețuire la sub un an.

Rata de supraviețuire mediană în carcinoamele adrenale operate laparoscopic R0 în condiții sigure este 30 luni și supraviețuirea de 89%, 25,4% și 12,7% la 1, 3 și respectiv 5 ani [38].

Nu trebuie uitat rolul diagnostic de apreciere a operabilității, a diseminării peritoneale și al indicației de conversie al laparoscopiei în carcinoamele adrenale.

Rate de recidivă a tumorii poate fi redusă cu mitotane, antagoniști IGF sau antagoniști mTOR (mammalian target of rapamycin) ca tratament adjuvant sau chiar neoadjuvant în tumorile maligne primitive și secundare suprarenale. Studiile moleculare ale boli permit astăzi un tratament individualizat [39].

Principali factori de risc pentru apariția complicațiilor după adrenalectomia laparoscopică par a fi lipsa de experiență chirurgicală, vârsta, indicele de masă corporală a pacientului, dimensiunea tumorii, prezența feocromocitomului, a sindromului Cushing. De aceea adrenalectomia laparoscopică ar trebui să fie efectuată doar în centre specializate de chirurgie endocrină laparoscopică cu volum mare de bolnavi și chirurghi cu formare profesională adecvată și experiență.

Un alt domeniu aflat în discuție este chirurgia miniminvasivă a suprarenalei conservativă (tumorectomie, termoablație prin radiofrecvență sau microunde) pentru tumori mici, bine încapsulate ca aldosteronoamele, neoplaziile bilaterale (unele feocromocitoame, sindrom Cushing,

hiperplazii) [40,41]. Pentru a prezerva funcția metabolică, pentru adenoamele Conn, feocromocitoamele bilaterale ereditare și excepțional pentru alte tumori, se pot practica și suprarenalectomii parțiale cu prezervarea până la o treime din glandă. Rezultatele din punct de vedere al mortalității și morbidității postoperatorii se suprapun pe suprarenalectomiile totale [42].

Termoablația prin hipertermie se poate realiza percutan sub ecoghidaj și în caz de recidive sau tumori local avansate [43]; crioablația a fost de asemenea, folosită cu rezultate promițătoare [44].

O altă tehnică minim invazivă de suprarenalectomie transperitoneală cu abord printr-un singur trocar multilumen (laparoendoscopic single site - LESS) a fost realizată de Cindolo și colab. în 2010, pentru excizia unui incidentalom nefuncțional de 4 cm, folosind o incizie 3 cm. Adrenalectomia LESS pare să fie o tehnică sigură, comparabilă cu tehnica standard oferind pacientului mai puțin disconfort postoperator [45].

Abordul robotic în chirurgia glandelor suprarenale reprezintă un procedeu chirurgical care presupune introducerea unui dispozitiv computerizat tehnologic, alcătuit dintr-o consolă chirurgicală cu design ergonomic, un cart chirurgical cu trei sau patru brațe robotice interactive, un sistem video de înaltă performanță și instrumente speciale, articulate, cu 7 grade de libertate. Sistemul chirurgical da Vinci oferă chirurgilor vizualizare superioară tridimensională, amplificarea dexterității, precizie chirurgicală îmbunătățită și confort ergonomic. Chirurgia robotică a îmbunătățit rezultatele laparoscopiei în chirurgia suprarenalei, nereprezentând un nou abord ci o evoluție a tehnicii standard laparoscopice. Adrenalectomia robotic asistată este utilă mai ales în situațiile dificile la pacienții obezi sau tumori mari, cu beneficii certe în ceea ce privește durata spitalizării și a morbidității postoperatorii. Dezavantajul major al chirurgiei robotice îl reprezintă costurile foarte mari [46,47].

## CONCLUZII

Atât incidentalomalele cât și tumorile suprarenalei manifeste clinic reprezintă o patologie relativ frecventă în prezent și al căror management implică un abord multidisciplinar complex care trebuie să definească pe lângă caracterul secretor al leziunii și riscul de malignitate. În principiu toate tumorile suprarenalei cu o atenuare precontrast la CT peste 10 HU sau/și peste 4 cm ar trebuie rezecate. Chirurgia minim invazivă cu diferitele sale tehnici reprezintă standardul de aur pentru toate tumorile considerate benigne. Chirurgia robotică și realitatea virtuală au extins indicațiile chirurgiei laparoscopice și pentru unele tumori maligne primitive și mai ales pentru cele secundare. Procedeele minim invazive impun o tehnică riguroasă și oferă reale satisfacții prin reducerea morbidității și posibilități de recuperare rapidă.

## CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară niciun conflict de interese.

## BIBLIOGRAFIE

1. Tarcoveanu E. Neoplaziile endocrine multiple. In Popescu I. Ed. *Tratat de Chirurgie, vol IX, partea a II-a Chirurgie Generală*, București, Ed. Academiei Române, 2009; p. 533-543.
2. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med.* 1961; 31: 163-167.
3. Williams ED, Pollock DJ. Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours: a syndrome allied to von Recklinghausen's disease. *J Pathol Bacteriol.* 1966; 91(1): 71-80.
4. Schimke RN, Hartmann WH, Prout TE, Rimoin DL. Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. A possible regulatory defect in the differentiation of chromaffin tissue. *N Engl J Med.* 1968; 279(1): 1-7.
5. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine (Baltimore).* 1968; 47(5): 371-409.
6. Sizemore GW, Health H 3rd, Carney JA. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Clin Endocrinol Metab.* 1980; 9(2): 299-315.
7. Fryns JP, Chrzanowska K. Mucosal neuromata syndrome (MEN type IIb (III)). *J Med Genet.* 1988; 25(10): 703-706.
8. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell Sala S, Tognarini I, Luzi E, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1: 45.
9. Almeida MQ, Stratakis CA. Solid tumors associated with multiple endocrine neoplasias. *Cancer Genet Cytogenet.* 2010; 203(1): 30-36.
10. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A. Minireview RET: normal and abnormal functions. *Endocrinology.* 2004; 145: 5448-5545
11. Pellegata NS. MENX and MEN4. *Clinics (Sao Paulo).* 2012; 67 Suppl 1: 13-18.
12. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore).* 1985; 64(4): 270-283.
13. Carney JA, Sheps SG, Go VL, Gordon H. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med.* 1977; 296(26): 1517-1518.
14. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet.* 2002; 108: 132-139.
15. Fishbein L, Nathanson KL. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. *Cancer Genet.* 2012; 205(1-2): 1-11.
16. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. (Italian Association of Clinical Endocrinologists). AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164(6): 851-870.
17. Zieger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96(7):0000-000.
18. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9): 4106-4113.
19. Alloio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91: 2027-2037.
20. Saftoiu A, Vilman P. Endoscopic ultrasound elastography - a new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006; 15(2): 161-165.
21. Boland GW. Adrenal imaging. *Abdom Imaging.* 2011; 36(4): 472-482.

22. Maurea S, Caracò C, Castelli L, et al. Magnetic resonance in the study of suprarenal neoplasms. Qualitative and quantitative analysis of signal intensity. *Radiol Med.* 1998; 95(3): 199-207.
23. 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.* 2008; 65(1): 154-162.
24. Mackenzie IS, Gurnell M, Balan KK, Simpson H, Chatterjee K, Brown MJ. The use of 18-fluoro-dihydroxyphenylalanine and 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning in the assessment of metaiodobenzylguanidine-negative pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157(4): 533-537.
25. Tamura Y, Adachi J, Chiba Y, et al. Primary aldosteronism due to unilateral adrenal microadenoma in an elderly patient: efficacy of selective adrenal venous sampling. *Intern Med.* 2008; 47(1): 37-42.
26. Marescaux J, Rubino F, Arenas M, Mutter D, Soler L. Augmented-reality-assisted laparoscopic adrenalectomy. *JAMA.* 2004; 292(18): 2214-2215.
27. Nicolau S, Soler L, Mutter D, Marescaux J. Augmented reality in laparoscopic surgical oncology. *Surg Oncol.* 2011; 20(3): 189-201.
28. Valeri A, Bergamini C. What's new in laparoscopic adrenalectomy In Russello D. editor, *What's new in laparoscopic surgery?* Torino: Minerva Medica, 2011; p. 89-94.
29. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, Bellantone R. Role of laparoscopy in the management of adrenal malignancies. *J Surg Oncol.* 2006; 94(2): 128-131.
30. Miyazato M, Ishidoya S, Satoh F, et al. Surgical outcomes of laparoscopic adrenalectomy for patients with Cushing's and subclinical Cushing's syndrome: a single center experience. *Int Urol Nephrol.* 2011; 43(4): 975-981.
31. Kawasaki Y, Ishidoya S, Kaiho Y, et al. Laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy: assessment of feasibility and potential indications. *Int J Urol.* 2011; 18(11): 762-767.
32. Lupașcu C, Târcoveanu E, Bradea C, Andronic D, Ursulescu C, Niculescu D. Laparoscopic adrenalectomy for large solid cortical tumours--is it appropriate? *Chirurgia.* 2011; 106(3): 315-320.
33. Parnaby CN, Chong PS, Chisholm L, Farrow J, Connell JM, O'Dwyer PJ. The role of laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumours of 6 cm or greater. *Surg Endosc.* 2008; 22(3): 617-621.
34. Sroka G, Slijper N, Shteinberg D, Mady H, Galili O, Matter I. Laparoscopic adrenalectomy for malignant lesions: surgical principles to improve oncologic outcomes. *Surg Endosc.* 2013 Jan 26. [Epub ahead of print]
35. Salinas Sánchez A, Lorenzo Romero J, Segura Martín M, Hernández Millán I, Pastor Guzmán J, Virseda Rodríguez J. Suprarenal surgical pathology. Experience of 10 years and review of the literature *Arch Esp Urol.* 1998; 51(3): 227-240.
36. Rieder JM, Nisbet AA, Wuerstle MC, Tran VQ, Kwon EO, Chien GW. Differences in left and right laparoscopic adrenalectomy. *JSLs.* 2010; 14(3): 369-373.
37. Kita M, Tamaki G, Okuyama M, Saga Y, Kakizaki H. Adrenalectomy for metastatic adrenal tumors. *Hinyokika Kyo.* 2007; 53(11): 761-766.
38. Toniato A. Minimally invasive surgery for malignant adrenal tumors. *Surgeon.* 2013 Feb 13 [Epub ahead of print].
39. Amir H, Lebastchi, John W. Kunstman, and Tobias Carling Adrenocortical Carcinoma: Current Therapeutic State-of-the-Art. *J Oncol.* 2012; 2012: 234726.
40. Domino JP, Chionh SB, Lomanto D, Katara AN, Rauff A, Cheah WK. Laparoscopic partial adrenalectomy for bilateral cortisol-secreting adenomas. *Asian J Surg.* 2007; 30(2): 154-157.
41. Disick GI, Munver R. Adrenal-preserving minimally invasive surgery: update on the current status of laparoscopic partial adrenalectomy. *Curr Urol Rep.* 2008; 9(1): 67-72.
42. Walz MK. Adrenalectomy for preservation of adrenocortical function. Indication and results *Chirurg.* 2009; 80(2): 99-104.
43. Arima K, Yamakado K, Suzuki R, Matsuura H, Nakatsuka A, Takeda K, Sugimura Y. Image-guided radiofrequency ablation for adrenocortical adenoma with Cushing syndrome: outcomes after mean follow-up of 33 months. *Urology.* 2007; 70(3): 407-411.
44. Munver R, Sosa RE. Cryosurgery of the adrenal gland. *Technol Cancer Res Treat.* 2004; 3(2): 181-185.
45. Cindolo L, Gidaro S, Tamburro FR, Schips L. Laparoendoscopic single-site left transperitoneal adrenalectomy. *Eur Urol* 2010; 57(5): 911-914.
46. Brunaud L. Robotic versus laparoscopic adrenalectomy: what is the best? *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2012; 7(6): 625-627.
47. Tomulescu V. Abordul robotic în chirurgia glandei suprarenale. *Enciclopedia de chirurgie.* 2011; 6(2A-B): 1-6.