



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Original

Abordaje laparoscópico en el tratamiento de las tumoraciones adrenales malignas

Norberto Arístides Mezzadri^a, Alexandra Catalina Mandry^b, Diego Luis Sinagra^c, Jorge Eduardo Falco^c y Juan Manuel Fernández Vila^{d,*}

^aDepartamento de Cirugía, Hospital Alemán de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^bServicio de Cirugía General, Hospital Alemán de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^cDivisión de Cirugía Oncológica, Hospital de Clínicas «José de San Martín», UBA, Buenos Aires, Argentina

^dSección de Cirugía Oncológica, Hospital Alemán de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de septiembre de 2009

Aceptado el 22 de enero de 2010

On-line el 10 de abril de 2010

Palabras clave:

Suprarrenalectomía laparoscópica

Tumores malignos suprarrenales

Carcinoma corticosuprarrenal

RESUMEN

Introducción: Los tumores suprarrenales malignos son infrecuentes. La cirugía es el tratamiento que ofrece mejores resultados. Aunque existe controversia al respecto, la creciente experiencia en cirugía laparoscópica permitió la indicación de suprarrenalectomías laparoscópicas en tumores primarios potencialmente malignos y metastásicos. Nuestro objetivo es evaluar la factibilidad técnica de la suprarrenalectomía laparoscópica en neoplasias malignas y describir los resultados de nuestra serie consecutiva de pacientes. **Material y métodos:** Se analizaron retrospectivamente 13 pacientes (10 varones y 3 mujeres) operados por neoplasias suprarrenales primarias y secundarias por vía laparoscópica entre marzo de 1999 y junio de 2009 en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires y en el Hospital Alemán de Buenos Aires. El abordaje transperitoneal se utilizó en todos los casos. El seguimiento promedio fue de 37,9 meses (2-84).

Resultados: Se operaron 13 pacientes que tenían neoplasias malignas suprarrenales por vía laparoscópica. La edad promedio fue de 55,2±12 años, con una relación hombre/mujer de 10/3. Cinco pacientes presentaron carcinomas corticosuprarrenales, uno presentó feocromocitoma maligno y 7 presentaron tumores metastásicos. Tres pacientes requirieron conversión a cirugía abierta. El tiempo operatorio promedio fue de 146,4 min. Se presentaron 2 complicaciones postoperatorias. No hubo mortalidad perioperatoria en la serie. La estadía hospitalaria promedio fue de 4,6 días (1-35). La sobrevida actuarial a 3 años fue del 46%. La causa de muerte en todos los casos fue la enfermedad de base.

Conclusiones: El abordaje laparoscópico es razonable para los tumores suprarrenales malignos cuando se puede reproducir la técnica oncológica realizada por vía abierta.

© 2009 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fernandezvila@hotmail.com (J.M. Fernández Vila).

Laparoscopic approach in the treatment of malignant adrenal tumours

A B S T R A C T

Keywords:

Laparoscopic adrenalectomy
Malignant adrenal tumours
Adrenal carcinoma

Background: Malignant primary or secondary adrenal tumours are uncommon. For most of them early surgery with adrenalectomy is the only means of cure. Although controversy exists on this issue, the increasing experience in laparoscopic surgery extends the indication for laparoscopic adrenalectomy to potentially malignant and to metastatic adrenal tumours. Our aim was to evaluate the technical feasibility of laparoscopic adrenalectomy for malignant neoplasias, describing the results of our consecutive series of patients.

Material and methods: We retrospectively analysed 13 patients who underwent laparoscopic adrenalectomy for malignant neoplasia between March 1999 and June 2009, at the Hospital de Clínicas of the Universidad of Buenos Aires and at the Hospital Alemán of Buenos Aires. A transperitoneal laparoscopic approach was used in all patients. The mean follow up was 37.9 months (2-84).

Results: Thirteen laparoscopic adrenalectomies were performed due to malignant neoplasia. Mean age was 55.2±12 years. The relationship between male and female was 10/3. Five patients had an adrenal carcinoma, 1 patient a malignant pheochromocytoma, and 7 patients had metastatic tumours. Three patients required conversion to laparotomy. Average operation time was 146.4 min. There were two perioperative complications and no mortality. Average length of hospital stay was 4.6 days (1-35). The survival at 3 years was 46%. The cause of death was the underlying disease in all cases.

Conclusion: Laparoscopic adrenalectomy is a reasonable technique for malignant adrenal tumours, when the open oncological resection can be reproduced by the laparoscopic approach.

© 2009 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Desde las primeras suprarrenalectomías exitosas realizadas en 1926 por César Roux¹ en Suiza y por Charles Mayo¹ en Estados Unidos, importantes avances se han sucedido hasta el desarrollo de las técnicas miniinvasivas descritas por Joseph Petelin² y Michael Gagner³ en 1992. Desde entonces, la suprarrenalectomía laparoscópica se ha convertido en el abordaje de elección para la mayoría de las neoplasias benignas de la glándula suprarrenal. Debido a la creciente experiencia en cirugía laparoscópica, algunos centros han extendido la indicación de la suprarrenalectomía laparoscópica a tumores suprarrenales con potencial maligno y a las metástasis suprarrenales^{4,5}. Sin embargo, el tamaño del tumor con la posibilidad de resecciones insuficientes y el potencial aumento de recurrencia en los puertos de entrada o en el lecho de la lesión, sumado a comunicaciones de casos mediante la descripción de las recurrencias locorregionales o a distancia, llevaron a muchos cirujanos endocrinológicos a desestimar la laparoscopia como una vía de abordaje adecuada para la enfermedad maligna o potencialmente maligna³.

Las comunicaciones en la literatura médica internacional son pocas y de un pequeño número de pacientes.

El objetivo de este trabajo es evaluar la factibilidad técnica de la suprarrenalectomía laparoscópica para neoplasias malignas sospechadas e insospechadas en el período preoperatorio, y evaluar sus resultados oncológicos.

Material y métodos

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes operados de tumores suprarrenales por vía laparoscópica entre marzo de 1999 y junio de 2009 en el Hospital de Clínicas «José de San Martín» de la Universidad de Buenos Aires y en el Hospital Alemán de Buenos Aires.

Se incluyeron pacientes con neoplasias malignas, primarias o secundarias, sospechadas o insospechadas en el período preoperatorio, con indicación de tratamiento quirúrgico. Se excluyeron los pacientes con tumores mayores de 10 cm, evidencia imagenológica de invasión de órganos vecinos, y los pacientes con tumores primarios funcionantes con metástasis a distancia.

De 145 suprarrenalectomías laparoscópicas se excluyeron 132 pacientes (91%) por presentar tumores benignos y se incluyeron los 13 pacientes restantes.

Todos los pacientes tuvieron una estadificación preoperatoria completa (laboratorio, ecografía y TAC). La resonancia nuclear magnética se realizó en 2 casos (un caso de metástasis suprarrenal de primitivo pulmonar y otro caso de primitivo renal).

En los 7 pacientes en seguimiento oncológico por neoplasias extrasuprarrenales con tumores metastásicos, sospechados por un agrandamiento patológico de la glándula suprarrenal en la TAC, se confirmó el diagnóstico mediante biopsia por punción aspiración con aguja fina.

A los pacientes con tumores suprarrenales primitivos se les realizó una evaluación endocrinológica para definir el patrón funcional (catecolaminas urinarias, aldosterona y renina plasmáticas, potasemia, ciclo del cortisol, cortisol libre urinario, testosterona, delta 4 androstenediona y S-DHA).

Se revisaron las historias clínicas, los estudios por imágenes preoperatorios, los procedimientos quirúrgicos y sus hallazgos, los informes anatomopatológicos (diagnóstico definitivo y márgenes), las complicaciones, la evolución postoperatoria y el seguimiento. Las variables estudiadas fueron la edad, el sexo, el tamaño y el peso tumoral, el tiempo operatorio, la morbilidad, la estadía hospitalaria y las conversiones, y los resultados oncológicos.

Resultados

Durante el período estudiado se operaron 13 pacientes con neoplasias malignas suprarrenales por vía laparoscópica. En la [tabla 1](#) se describen las características de los pacientes y del tumor.

Los 5 casos de carcinoma corticosuprarrenal se presentaron clínicamente como síndrome de Cushing, dolor abdominal e incidentaloma en 3 casos. El feocromocitoma se presentó clínicamente con hipertensión arterial y cefaleas. Los 7 tumores metastásicos se diagnosticaron en controles oncológicos de su enfermedad de base.

El abordaje laparoscópico fue transperitoneal lateral en los 13 enfermos. Hubo 3 conversiones a cirugía convencional (23%): un feocromocitoma maligno por adherencias fibrosas y hemorragia, un caso de metástasis de carcinoma pulmonar

por dificultades técnicas con el instrumental de laparoscopia y un carcinoma corticosuprarrenal por hemorragia de la arteria polar superior derecha.

En la [tabla 2](#) se describen los datos operatorios y perioperatorios de la serie.

La anatomía patológica informó que los márgenes de resección estaban libres de tumor en todas las piezas quirúrgicas. De acuerdo a la clasificación de MacFarlane, modificada por Sullivan, todos los carcinomas corticosuprarrenales correspondieron al estadio 2.

Las complicaciones postoperatorias fueron una retención aguda de orina luego de una cirugía prolongada en un caso de metástasis suprarrenal de primario pulmonar, y una infección de herida por *Acinetobacter baumannii* en un paciente con un carcinoma corticosuprarrenal.

El tiempo de seguimiento promedio de los pacientes fue de 37,9 meses (2-84). De los 5 casos de carcinoma corticosuprarrenal, 4 se encuentran libres de enfermedad a los 84, a los 81, a los 77 y a los 32 meses del postoperatorio y el quinto de ellos falleció al 8.º mes postoperatorio con una sobrevida libre de enfermedad de 3 meses. El feocromocitoma maligno falleció al 1.º año postoperatorio y presentó un período libre de enfermedad de 5 meses. Los 5 tumores de pulmón tuvieron una sobrevida media de 26 meses (2-37) luego de la suprarrenalectomía. De los tumores metastásicos renales, uno se encuentra libre de enfermedad a los 58 meses de la cirugía y el otro también está libre de enfermedad a los 11 meses. La causa de muerte fue la enfermedad de base en todos los casos. La sobrevida actuarial a 3 años fue del 46% ([tabla 3](#) y [fig. 1](#)). La sobrevida media de los tumores primarios fue de 49 meses y la de los tumores secundarios

Tabla 1 – Características del paciente y del tumor

Suprarrenalectomías laparoscópicas (n=13)	
Edad	55,2 (37-72)
Sexo	
Masculino	10
Femenino	3
Lado	
Derecho	6
Izquierdo	7
Tumores primarios	6 (46%)
Carcinoma corticosuprarrenal	5
Feocromocitoma maligno	1
Tumor metastático	7 (54%)
Pulmón	5
Renal	2
Tamaño tumoral, cm	6,1 (2,8-8,2)
Tumores primarios	7,04 (6-8,2)
Tumores metastásicos	5,4 (4-8)
Peso del tumor, g	122,9 (18-255)

Tabla 2 – Datos operatorios y perioperatorios

Suprarrenalectomías laparoscópicas (n=13)	
Tiempo operatorio, min	146,4 (50-255)
Pacientes que requirieron transfusión intraoperatoria, n (%)	2 (15)
Conversiones, n (%)	3 (23)
Complicaciones, n (%)	2 (15)
Mortalidad, n (%)	0 (0)
Estadía hospitalaria, días	4,6 (1-35)

Tabla 3 – Resultados oncológicos

Suprarrenalectomías laparoscópicas (n=13)	
Seguimiento, meses	37,9 (2-84)
Sobrevida libre de enfermedad, meses	31,4 (1-84)
Sobrevida actuarial a 3 años, %	46
Vivos sin evidencia de enfermedad, n (%)	6 (46,1)
Muertos por enfermedad, n (%)	7 (53,9)

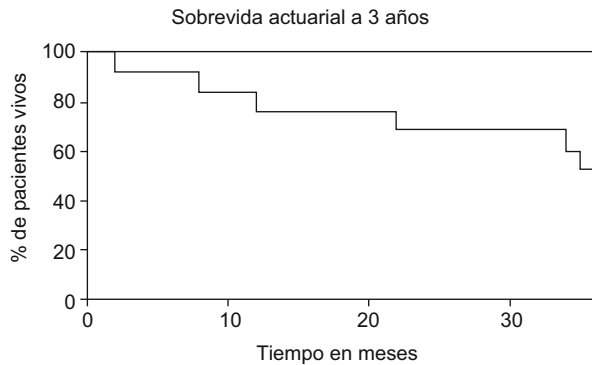


Figura 1 – Supervivencia actuarial a 3 años (46%).

fue de 28 meses. Hasta el 1 de junio de 2009, 6 pacientes se encontraban vivos sin evidencia de enfermedad.

Discusión

El rol de la laparoscopia para las neoplasias malignas de la glándula suprarrenal es controvertido. Debido al limitado número de casos en las publicaciones existentes al respecto y, por otra parte, a lo contradictorias que son sus conclusiones, no se logra consenso sobre cuál es el estándar de cuidado. El centro del debate está en: a) la factibilidad técnica de lograr resecciones oncológicas al igual que en la cirugía abierta, y b) el riesgo de diseminación tumoral por el neumoperitoneo y la posibilidad de implantes neoplásicos en los accesos de los trocates. Estos últimos argumentos, basados en los primeros estudios sobre colectomía laparoscópica por cáncer, están actualmente desechados¹.

En relación con las neoplasias suprarrenales, la potencial diseminación por neumoperitoneo e implantes neoplásicos en el acceso de los trocates no se ha comprobado como la causa de futuras recidivas tumorales. Sin embargo, la manipulación con efracción capsular o morcelado de los tumores se ha relacionado con recidivas tanto de enfermedad benigna como maligna. Es por este último dato que el tamaño tumoral desempeña un rol decisivo en la táctica quirúrgica para emplear^{6,7}. Los recaudos técnicos que se toman en todas las cirugías, inclusive por enfermedad benigna, son evitar la rotura capsular del tumor, utilizar una bolsa de nylon para la extracción de la pieza y evacuar el neumoperitoneo con los trocates colocados. En nuestra serie no ha habido recurrencias (implante en orificios de introducción de trocates o carcinomatosis) atribuibles al procedimiento.

¿Qué tumores malignos primarios de la glándula suprarrenal tienen indicación de tratamiento laparoscópico? Es una pregunta difícil de responder. Sólo la invasión de órganos vecinos y las metástasis indican malignidad. Desafortunadamente, los estudios de imágenes preoperatorios no son certeros en cuanto al potencial maligno de las neoplasias suprarrenales. A pesar de que la TAC, técnica de elección para las glándulas suprarrenales, puede mostrar heterogeneidad y márgenes irregulares, y la RMN puede mostrar hiperintensidad en señal T2, ninguno de estos estudios puede asegurar la malignidad de estas lesiones cuando no existen signos

evidentes de compromiso de estructuras vecinas o de metástasis. El tamaño tumoral se ha usado por parte de algunos investigadores para predecir su potencial malignidad, pero no existe consenso en la actualidad.

Una posible respuesta a esta pregunta es que todos los tumores suprarrenales deberían abordarse laparoscópicamente ya que de otra forma realizaríamos cirugías abiertas a un gran porcentaje de lesiones benignas por la sola sospecha de malignidad. Ante el hallazgo de grandes tumores de difícil tratamiento laparoscópico, invasión de estructuras vecinas u otro signo evidente de malignidad, la conversión a cirugía abierta es obligada. Por otra parte, existen tumores que pueden researse por vía laparoscópica y respetar todos los principios de la cirugía convencional. Es en estos últimos casos en que el diagnóstico insospechado de malignidad se obtiene en el postoperatorio⁸.

Actualmente se consideran contraindicaciones relativas de la suprarrenalectomía laparoscópica los tumores mayores de 10–12 cm, las adherencias peritumorales significativas, la invasión de estructuras adyacentes, las adenopatías y la evidencia de enfermedad metastásica^{6,17}.

Kendrick et al⁹ analizan una serie de 58 pacientes con carcinoma corticosuprarrenal tratados quirúrgicamente. Cuatro pacientes con resecciones laparoscópicas dificultosas en tumores menores de 7 cm presentaron carcinomatosis abdominal secundaria a la morcelación del tumor. Concluyen que los tumores pequeños no invasivos son pasibles de resección laparoscópica, aunque hacen notar la falta de estudios que apoyen esta conducta. Las neoplasias voluminosas que dificultan su tratamiento intraoperatorio o con invasión local tienen indicación de cirugía abierta y sostienen como premisa fundamental que la primera cirugía es la más importante en el tratamiento de estos tumores y que la violación de los principios quirúrgicos oncológicos es inaceptable.

Por su parte, Kebebew et al¹⁰ luego de evaluar 23 suprarrenalectomías laparoscópicas por neoplasias suprarrenales (6 primarios y 17 metástasis) concluyen que el abordaje laparoscópico es aceptable para los tumores malignos cuando una resección completa es técnicamente factible en casos sin invasión local. Sin embargo, presentan una elevada tasa de recurrencia local, sin ser claro para los autores si estos resultados pueden mejorarse con abordajes convencionales.

En concordancia con lo expuesto, Henry et al¹¹ luego de analizar una serie de 19 suprarrenalectomías laparoscópicas concluyen que es un procedimiento seguro para tumores potencialmente malignos, aunque recomiendan la conversión a cirugía abierta ante la presencia de dificultades intraoperatorias o evidencia de enfermedad maligna.

McCauley y Nguyen¹² realizaron una revisión y analizaron 11 series de pacientes operados por vía laparoscópica por tumores suprarrenales malignos primarios entre 2002–2007. Se operaron un total de 48 pacientes, de los cuales 19 (40%) presentaron recurrencia de la enfermedad (12 recurrencias locales=25%). La mayor supervivencia media reportada en estas series fue de 47 meses en el trabajo de Henry et al¹¹ y de 45 meses para los pacientes de Ramacciato et al¹³. Ninguno de los 48 pacientes presentó metástasis en los accesos de los trocates y 5 pacientes (el 10,4%, todos de la serie de Gonzalez et al¹⁴) presentaron recurrencia peritoneal. El mayor tamaño tumoral promedio de los 48 pacientes fue de 8,5 cm (tabla 4).

Tabla 4 – Series de suprarrenalectomías laparoscópicas por tumores malignos primarios entre 2002-2009

Autor	Tumores malignos primarios, n	Tamaño tumoral promedio, cm	Seguimiento medio, meses	MTS peritoneal/trocars	Recurrencia	Pacientes vivos libres de enfermedad, n (%)
Henry, 2002	6 CCA	7,4	47	0	1 distancia	5 (83)
Porpiglia, 2004	6 CCA	6,9	30	0	0	5 (83)
Corcione, 2005	2 CCA	8,5	13,6	0	1 local	1 (50)
González, 2005	6 CCA	5,3	28	5 P	6 local y a distancia	0 (0)
Gill, 2005	6 CCA 1 FM	5	26	0	2 local 1 distancia	3 (43)
Palazzo, 2006	3 CCA	6,8	34	0	1 distancia	2 (66)
Lombardi, 2006	4 CCA 3 FM	5,9	23	0	1 local 1 distancia	4 (57)
Liao, 2006	4 CCA	6,2	39	0	1 local y a distancia	1 (25)
Schlamp, 2007	1 CCA	7,5	4	0	local	1 (100)
Ramacciato, 2007	2 CCA	8,5	45	0	0	2 (100)
Nocca, 2007	4 CCA	8,5	34	0	1 distancia	3 (75)
Mezzadri, 2009	5 CCA 1 FM	7,04	38	0	1 local 1 distancia	4 (66)

CCA: carcinoma corticosuprarrenal; FM: feocromocitoma maligno; MTS: metástasis; P: peritoneal; T: trocáres.

Los autores de esta revisión consideran, por lo tanto, que los tumores mayores de 9 cm o que presentan signos de invasión local se beneficiarían de un abordaje convencional para lograr una mejor exposición y evitar la efracción tumoral.

En cuanto a los tumores secundarios en la glándula suprarrenal, numerosos investigadores han demostrado consenso al decir que la resección de las metástasis aisladas brinda mejor sobrevida a largo plazo comparada con otros tratamientos, especialmente cuando se trata de primitivos de riñón o de carcinomas pulmonares no a pequeñas células. Luketich et al¹⁵ crearon criterios de selección para la metastasectomía: 1) control completo del tumor primario; 2) estadificación exhaustiva que demuestre que se trata de una metástasis aislada, y 3) capacidad del paciente de tolerar una anestesia general^{5,6,16}. Los 6 casos de esta serie se ajustan a los criterios señalados. Uno de los pacientes con cáncer de pulmón falleció por progresión local y sistémica de la enfermedad. Ninguno de los otros tuvo recurrencia en el lecho.

Nuestra serie de 13 pacientes, al igual que todos los estudios publicados hasta la fecha, no nos permite obtener conclusiones con fuerza estadística debido al escaso número de casos, pero sí hemos realizado algunas observaciones. Creemos que la suprarrenalectomía laparoscópica es una técnica razonable para neoplasias malignas primitivas de la glándula cuando puede lograrse una resección completa y no hay evidencia de invasión local. Sin embargo, nuestro comportamiento ante lesiones con clara evidencia de malignidad en el acto operatorio es la conversión a cirugía abierta.

Adherimos a lo expuesto en la bibliografía internacional acerca de las metastasectomías suprarrenales laparoscópicas

ya que en nuestra serie la resección fue técnicamente factible por tratarse de tumores de menor tamaño, generalmente intraglandulares, en los 7 casos operados, y con resultados superiores a los de los tratamientos alternativos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saunders BD, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. *Lancet Oncol.* 2004;5:718-26.
2. Schell SR, Talamini MA, Udelsman R. Laparoscopic adrenalectomy for nonmalignant disease: Improved safety, morbidity, and cost effectiveness. *Surg Endosc.* 1999;13:30-4.
3. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg.* 2004;91:1259-74.
4. Lifante JC, Cenedese A, Fernández Vila JM. Évolution de la prise en charge de la pathologie surrénalienne depuis l'avènement de la laparoscopie. Une étude rétrospective de 220 patients. *Ann Chir.* 2005;130:547-52.
5. Moinsadeh A, Gill IS. Laparoscopic radical adrenalectomy for malignancy in 31 patients. *J Urol.* 2005;173:519-25.
6. Cobb WS, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Am J Surg.* 2005;189:405-11.
7. Linda NG, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol.* 2003;169:5-11.
8. Novitsky YW, Czerniach DR, Kercher KW, Perugini RA, Kelly JJ, Litwin DE, et al. Feasibility of laparoscopic adrenalectomy for

- large adrenal masses. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2003;13:106-10.
9. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, et al. Adrenocortical carcinoma: Surgical progress or status quo? *Arch Surg.* 2001;136:543-9.
 10. Kebebew E, Siperstein AE, Clark OH, Duh QY. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms. *Arch Surg.* 2002;137: 948-53.
 11. Henry JF, Sebag F, Iacobone M, Mirallie E. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. *World J Surg.* 2002;26:1043-7.
 12. McCauley LR, Nguyen MM. Laparoscopic radical adrenalectomy for cancer: Long term outcomes. *Curr Opin Urol.* 2008;18:134-8.
 13. Ramacciato G, Mercantini P, Torre ML, Di Benedetto F, Ercaloni G, Ravaioli M, et al. Is laparoscopic adrenalectomy safe and effective for adrenal masses larger than 7 cm? *Surg Endosc.* 2007;18 [Epub ahead of print].
 14. González RJ, Shapiro S, Sarlis N, Vassilopoulou-Sellin R, Perrier ND, Evans DB, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: A cautionary note. *Surgery.* 2005;138:1078-85.
 15. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small-cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1614-6.
 16. Gerber E, Dinlec C, Wagner JR. Laparoscopic adrenalectomy for isolated adrenal metastasis. *JSLs.* 2004;8:314-9.
 17. Suzuki H. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal carcinoma and metastases. *Curr Opin Urol.* 2006;16:47-53.