

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE

Ciclo 34

**Settore Concorsuale:** 06/E2 - CHIRURGIA PLASTICA - RICOSTRUTTIVA, CHIRURGIA  
PEDIATRICA E UROLOGIA

**Settore Scientifico Disciplinare:** MED/24 - UROLOGIA

3D MODELLING PER LA PIANIFICAZIONE PREOPERATORIA NELLA  
CHIRURGIA CONSERVATIVA DEI TUMORI RENALI

**Presentata da:** Lorenzo Bianchi

**Coordinatore Dottorato**

Gaetano Domenico Gargiulo

**Supervisore**

Eugenio Brunocilla

**Co-supervisore**

Riccardo Schiavina

**Esame finale anno 2022**

## **INDICE**

1. INTRODUZIONE

2. EPIDEMIOLOGIA

3. EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

4. ANATOMIA PATOLOGICA

4.1 Varianti istologiche

4.2 Staging e TNM

4.3 Grading

5. CLINICA

6. DIAGNOSI

6.1 Ecografia

6.2 TC

6.3 RMN

7. TERAPIA CHIRURGICA

7.1 NEFRECTOMIA RADICALE

7.2 NEFRECTOMIA PARZIALE

7.3 CONFRONTO FRA NEFRECTOMIA RADICALE E CHIRURGIA RENALE  
CONSERVATIVA

7.4 TECNICHE CHIRURGICHE

7.4.1 Open

7.4.2 Laparoscopia

7.4.3 Approccio laparoscopico Robot-assistito

7.5 PRINCIPI DI CHIRURGIA RENALE CONSERVATIVA

7.5.1 Ruolo centrale dell'imaging preoperatorio e score nefrometrici

7.5.2 Ottimizzazione del danno funzionale de rene

7.5.2.1 Massimizzazione della preservazione del parenchima renale sano

7.5.2.2 Tempo di ischemia e tecniche di ischemia renale selettiva

## 7.6 OUTCOMES CHIRURGICI DELLA CHIRURGIA RENALE CONSERVATIVA

7.6.1 Danno funzionale del rene

7.6.2 Complicanze

7.6.3 Margini chirurgici

7.6.4 Trifecta

## 8. MATERIALI E METODI

8.1 Popolazione

8.2 Covariate

8.3 Imaging preoperatorio

8.4 Tecnica chirurgica

8.5 Planning Chirurgico

8.6 Outcomes

8.7 Analisi statistiche

## 9. RISULTATI

## 10. DISCUSSIONE

## 11. CONCLUSIONI

## 12. BIBLIOGRAFIA

## 1. INTRODUZIONE

Lo sviluppo tecnologico dell'imaging radiologico con sempre maggior utilizzo dell'ecografia e maggior precisione delle tecniche di tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM), ha portato da una parte a una maggior prevalenza delle neoplasie renali che un tempo venivano diagnosticate prevalentemente in fase avanzata per la presenza dei 3 sintomi tipici (massa palpabile, ematuria e dolore lombare), e dall'altra a una crescente incidenza di neoplasie renali diagnosticata in fase iniziale, comportando di conseguenza una "stage migration" verso stadi iniziali e di conseguenza una rivoluzione nel trattamento dei tumori del rene<sup>1-4</sup>. Infatti, mentre fino a 20 anni fa il trattamento di scelta consisteva unicamente nella nefrectomia radicale (RN), oggi la diagnosi precoce di neoplasie organo-confinata e di ridotte dimensioni ha consentito lo sviluppo e una sempre maggiore diffusione della chirurgia renale conservativa o nefrectomia parziale (PN) con possibilità di asportare unicamente la neoplasia risparmiando il circostante tessuto renale sano con minor rischio di sviluppare un danno renale funzionale e migliorare l'aspettativa di vita del paziente per riduzione di mortalità globale dovuta all'insorgenza di malattie cardiovascolari legati alla malattia renale cronica. Infatti, le più attuali linee guida della Società Europea di Urologia, definiscono la PN come trattamento gold standard per neoplasie renali localizzate di stadio T1a e T1b (ovvero  $\leq 4$  cm e  $\leq 7$  cm, rispettivamente)<sup>5</sup>. Tuttavia, la PN è gravata da un maggior tasso di complicanze in quanto risulta tecnicamente più complessa della RN e nel corso degli anni la comunità urologica si è impegnata a migliorare le diverse tecniche di PN con l'obiettivo di migliorare gli outcomes chirurgici e funzionali. Tradizionalmente la chirurgia renale conservativa (nephron sparing surgery, NSS) veniva eseguita con approccio open, ma negli ultimi anni la diffusione della laparoscopia prima e della tecnologia robotica poi, ha permesso di eseguire interventi di PN con tecnica mininvasiva con l'obiettivo di ridurre le possibili complicanze, l'invasività dell'intervento, la precoce ripresa postoperatoria a parità di outcomes oncologici. Tuttavia, indipendentemente dall'approccio chirurgico con cui viene eseguita, gli outcomes chirurgici e funzionali della NSS variano a seconda della complessità delle neoplasie renali. Inoltre, la complessità chirurgica non dipende solo dalle dimensioni della neoplasia, ma anche da altri importanti parametri come il rapporto con il seno renale e la vascolarizzazione sia arteriosa che venosa, il pattern di crescita endofitico o esofitico, il rapporto con il sistema caliceale e la localizzazione della neoplasia. In base a questi parametri, indipendentemente dalle dimensioni cliniche della lesione, l'intervento di nefrectomia parziale può risultare più o meno complesso sia nella fase di localizzazione, clampaggio arterioso (selettivo e non selettivo), enucleoresezione della lesione e nella successiva renoraffia, comportando possibili conversione a RN intraoperatoria, complicanze intraoperatorie o postoperatorie, allungamento dei tempi di ischemia o aumentando il rischio di margini chirurgici positivi, con possibile mancato raggiungimento degli outcomes ideali della NSS e maggior rischio oncologico per il paziente. Pertanto, sono stati recentemente sviluppati dei sistemi di classificazione delle neoplasie renali che prendono in considerazione i parametri sopra riportati, con l'obiettivo di predire la complessità chirurgica della neoplasia e quindi le possibili complicanze della NSS. I sistemi di classificazione più utilizzati sono i cosiddetti scores nefrometrici, di cui il PADUA<sup>6</sup> ed il RENAL<sup>7</sup> score sono maggiormente diffusi. Inoltre, per massimizzare i risultati funzionali della PN sono state proposte differenti tecniche di resezione (enucleazione semplice vs. enucleoresezione) per ridurre la quota di parenchima renale sano circostante la lesione che viene asportata insieme alla neoplasia, e di clampaggio arterioso non selettivo (per esempio declampaggio arterioso precoce dopo sutura della midollare, clampaggio arterioso selettivo di rami arteriosi segmentari di I ordine, super-selettivo di rami arteriosi

segmentari di II-III ordine, zero-ischemia con clampaggio arterioso solamente del ramo segmentario diretto al tumore o senza clampaggio arterioso)<sup>8-9</sup>. In caso di tecniche senza clampaggio arterioso si reduce significativamente l'insulto ischemico sul parenchima renale a renale tuttavia l'incremento del sanguinamento può comportare una visione intraoperatoria peggiore con incremento del rischio di margini chirurgici positivi. L'ischemia selettiva o superselettiva idealmente inducono ischemia solamente alla regione renale in cui è contenuta il tumore preservando il restante parenchima renale da danno ischemico ma può comportare aumento dei tempi operatori e rischio di complicanze dovute alla necessità di accurata dissezione dell'ilo renale e dei singoli rami arteriosi con rischio di danno vascolare. Inoltre, non ci sono evidenze forti in letteratura che l'ischemia selettiva comporti una riduzione del rischio di insorgenza di malattia renale cronica a lungo termine in pazienti con funzione renale preoperatoria preservata. La pianificazione della PN, sia per la definizione degli score nefrometrici per valutare la complessità delle masse renali, sia per quanto riguarda il tipo di resezione, sia soprattutto per quanto riguarda il tipo di clampaggio selettivo ed eventuale necessità di sutura della via escretrice, viene attuato mediante lo studio preoperatorio dell'imaging (TC o RM). Tuttavia, le immagini sono bidimensionali e spesso difficilmente corrispondono in maniera precisa a quanto si ritrova nel campo chirurgico al momento dell'intervento. Così il chirurgo è costretto a elaborare mentalmente la ricostruzione del tumore e dell'albero vascolare in corso di intervento. Inoltre, è difficile seguire con dettaglio la vascolarizzazione arteriosa all'interno del rene per valutare con precisione l'anatomia vascolare intrarenale e quali siano i rami arteriosi segmentari tributari del tumore per pianificare un clampaggio selettivo. Altrettanto difficile risulta definire con precisione i rapporti della neoplasia con il parenchima circostante, soprattutto con la via escretrice e le strutture dell'ilo renale. Recentemente la tecnologia informatica ha messo a disposizione software dedicati per la ricostruzione 3D (3D modeling)<sup>10-13</sup> di immagini assiali ottenute mediante TC e RM, che consentono di visualizzare un modello tridimensionale estremamente preciso e fedele alla realtà: questi modelli tridimensionali consentono di poter migliorare il processo di elaborazione mentale e comprendere con maggior precisione tutti i rapporti anatomici. Attraverso programmi dedicati infatti i modelli 3D ricostruiti a partire dalle immagini TC ed RM possono essere ruotati e visualizzati da diverse prospettive, consentono di mettere in risalto una parte del modello rispetto alle altre (per esempio il nodulo neoplastico rispetto al restante organo sano, l'albero arterioso, quello venoso oppure il sistema caliciale del rene) in modo da rendere più precisa la conoscenza anatomica e i rapporti del tumore con i restanti organi/tessuti, facilitare il calcolo degli score nefrometrici o la sua vascolarizzazione. Recentemente, alcuni autori hanno presentato risultati preliminari dell'utilizzo di modelli 3D virtuali elaborati da imaging 2D convenzionale come strumento preoperatorio per incrementare la comprensione anatomica delle dimensioni, localizzazione, endofiticità e vascolarizzazione della neoplasia renale prima di interventi di PN<sup>14-18</sup>. Inoltre attraverso l'utilizzo della realtà aumentata per la chirurgia robotica è possibile inserire direttamente il modello virtuale 3D all'interno del visore della console robotica per avere il modello sovrapposto al campo chirurgico per migliorare l'identificazione della neoplasia, i rapporti anatomici con strutture quali la via escretrice, l'endofiticità di crescita nel parenchima renale e il rapporto con il sistema vascolare per guidare in tempo reale un clampaggio arterioso selettivo mirato ai rami tributari della neoplasia<sup>19</sup>. Inoltre, alcuni autori hanno dimostrato come la valutazione degli score nefrometrici (PADUA e RENAL) ma anche Arterial Based Complexity (ABC) score e Contact Surface Area (CSA) score siano più precisi nel valutare le complicanze della PN se valutati con modelli 3D rispetto alla valutazione degli stessi score con utilizzo di imaging convenzionale<sup>20-21</sup>. Pertanto, l'utilizzo dei modelli 3D può

risultare molto utile per pianificare la strategia chirurgica più idonea consentendo un chirurgia “su misura” adatta al singolo paziente, con possibilità di migliorare significativamente gli outcomes chirurgici.

Lo scopo del progetto è quello di valutare l'impatto clinico dell'utilizzo del 3D modeling nella pianificazione chirurgica preoperatoria della PN rispetto alla pianificazione chirurgica basata sull'imaging convenzionale 2D in termini di eventuale conversione a RN, tipologia di clampaggio arterioso e necessità di sutura caliceale nei pazienti candidati a PN e di analizzare l'eventuale vantaggio in termini di outcomes chirurgici e perioperatori

## **2. EPIDEMIOLOGIA**

Il tumore renale a cellule renali (RCC) rappresenta il 2-3% di tutti i carcinomi, l'incidenza si attesta tra il 10 ed il 12/100.000 abitanti/anno, maggiore nei paesi occidentali<sup>22</sup>. In Italia, l'incidenza del RCC nel 2019 è stata di 12.600 casi. Nelle ultime due decadi l'incidenza è aumentata di circa il 2%, prevalentemente grazie alla diffusione della diagnostica per immagini che ha portato un aumento di diagnosi di forme tumorali iniziali e organo-confinata incidentali. Il rapporto maschi:femmine è di circa 1,5:1 ed il picco d'incidenza si localizza fra i 60 ed i 70 anni, mentre è un tumore raro prima dei 40 anni<sup>22</sup>. La mortalità cancro-specifica è del 4,5/100.000/anno<sup>4</sup> ed è in diminuzione a partire dagli anni '90<sup>2</sup> grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche e alla diffusione di nuovi farmaci target che hanno aumentato la sopravvivenza globale anche nelle forme metastatiche. L'aumento di diagnosi di tumori renali grazie alla diffusione di ecografia e TC ha portata a un aumento di tumori renali diagnosticati incidentalmente determinando il cosiddetto fenomeno della migrazione dello stadio tumorale<sup>2</sup>, cioè l'aumento di incidenza di neoplasie organo-confinata e la contemporanea diminuzione d'incidenza delle neoplasie localmente diffuse e metastatiche

## **3. EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO**

L'eziologia è multifattoriale e trova nel fumo di sigaretta<sup>23</sup>, nell'obesità e nell'ipertensione<sup>24</sup> i suoi principali fattori di rischio. Tra i fattori di rischio epidemiologici non modificabili troviamo l'età ed il sesso maschile. La prevalenza nella popolazione generale è bassa, perciò non sono attivi programmi di screening specifici per il RCC. Tra le principali mutazioni genetiche che guidano lo sviluppo del tumore a cellule renali si ha la mutazione del gene oncosoppressore VHL (Von Hippel-Lindau). Le mutazioni genetiche sono sporadiche nel 95% circa dei casi, ma nel 3-5% dei casi gli RCC si inseriscono all'interno di sindromi genetiche associate ad un aumentato rischio di RCC, di cui appunto la Sindrome di von Hippel-Lindau è la più famosa e meglio studiata<sup>25</sup>.

## **4. ANATOMIA PATOLOGICA**

### *4.1 Varianti istologiche*

I tumori renali primitivi sono rappresentati nell'80-85% dei casi da RCC, nell'8% dei casi da carcinomi a cellule di transizione e nella restante parte da oncocitomi, tumori del dotto collettore, sarcomi renali e metastasi da altre neoplasie o localizzazioni di linfomi. Il RCC comprende un ampio spettro di entità istopatologiche, descritte nella classificazione WHO del 2016<sup>26</sup>. Tra

queste spiccano tre entità per interesse clinico ed epidemiologico:

- **RCC a cellule chiare (ccRCC):** il primo per frequenza, rappresenta il 75-85% dei RCC. Macroscopicamente ha forma di sfera, ben circoscritto benché una capsula sia normalmente assente. Al taglio la superficie è giallo-dorata, spesso con aree di emorragia o necrosi. Istologicamente origina dall'epitelio del tubulo prossimale ed è definito a cellule chiare per l'accumulo di materiale lipidico all'interno delle cellule. Caratteristica di questa neoplasia è la mutazione del gene VHL o la delezione del braccio 3p su cui tale locus genico è situato. A parità di grado e stadio è associato ad una prognosi peggiore rispetto agli altri istotipi di RCC (papillare e cromofobo). La CSS è del 71% a 5 anni<sup>26</sup>.
- **RCC papillare (pRCC):** secondo per frequenza, rappresenta il 10-15% dei RCC. Macroscopicamente ben circoscritto, con pseudocapsula, tessuto soffice giallo-brunastro al taglio. Possono essere spesso bilaterali o multifocali. Istologicamente deriva dal tubulo contorto distale, ed è formato da cellule cuboidi o cilindriche che si dispongono in formazioni papillari. Esistono due sottotipi istopatologici: il tipo 1 è associato ad attivazione germinale di MET a prognosi migliore, il tipo 2 ad attivazione del pathway Nrf2-ARE a prognosi peggiore. Il pRCC viene diagnosticato più spesso come tumore organo-confinato ed ha una sopravvivenza cancro specifica a 5 anni migliore rispetto al ccRCC (91% contro 71%).
- **RCC cromofobo (chRCC):** il terzo per frequenza, rappresenta il 5-10% dei RCC. Macroscopicamente ben circoscritto anche se privo di capsula, tenuemente colorato, consistenza solida e relativamente omogenea. Istologicamente deriva dalle cellule intercalari dei dotti collettori e si presenta con cellule debolmente eosinofile. La sopravvivenza cancro-specifica e libera da ricorrenza sono migliori rispetto al ccRCC (88% contro 71%).
- **Oncocitoma:** rappresenta il 3-7% delle neoplasie renali. Macroscopicamente di colore bruno e capsulato. Istologicamente deriva dalle cellule intercalari dei dotti collettori per mutazioni differenti rispetto a quelle del chRCC, sono formati da cellule eosinofile con iperaccumulo di mitocondri. Sono radiologicamente difficilmente differenziabili dal RCC e l'unica possibile diagnosi di certezza è la biopsia.
- **Adenoma papillare:** tumori a struttura papillare o tubulare a basso grado nucleare e di diametro massimo si 15 mm.
- **Carcinoma renale midollare:** istotipo molto rare e rappresenta <0.5% di tutti RCC, prevalentemente diagnosticato nei giovani adulti (età mediana alla diagnosi 28 anni). E' uno dei tumori renali più aggressivi e circa il 67% dei pazienti presenta metastasi alla diagnosi. Nonostante il trattamento la sopravvivenza globale è di 13 mesi. Per la crescita intraparenchimale e infiltrativa il trattamento di scelta è la nefrectomia radicale rispetto alla nefrectomia parziale anche nelle forme iniziali.

#### 4.2 Staging e TNM

Per la stadiazione del RCC è raccomandato l'uso della classificazione TNM, di cui si riporta l'ultima versione 2017.

Classificazione TNM del 2017
T – tumore primitivo
TX - Il tumore primitivo non è stato valutato T0 - Nessuna evidenza del tumore primitivo T1 - Tumore limitato al rene di diametro inferiore o uguale a 7 cm T1a - Tumore limitato al rene di diametro inferiore o uguale a 4 cm T1b- Tumore limitato al rene di diametro superiore a 4 cm e inferiore o uguale a 7 cm T2 - Tumore limitato al rene di diametro superiore a 7 cm T2a - Tumore limitato al rene di diametro superiore a 7 cm e inferiore o uguale a 10 cm T2b - Tumore limitato al rene di diametro superiore a 10 cm T3 - Tumore che si estende alle vene maggiori e ai tessuti perinefrici ma che non invade la ghiandola surrenalica omolaterale e non oltre la fascia di Gerota T3a - Il tumore si estende grossolanamente fino alla vena renale omolaterale o ai suoi rami segmentali o il tumore invade il grasso del seno renale o perirenale ma non oltre la fascia di Gerota T3b - Il tumore si estende grossolanamente fino alla vena cava inferiore al di sotto del diaframma T3c - Il tumore si estende fino alla vena cava inferiore al di sopra del diaframma o penetra la parete della vena cava T4 - Tumore che si estende oltre la fascia di Gerota (compresa invasione della ghiandola surrenalica omolaterale)
N – Linfonodi regionali
NX - I linfonodi regionali non sono stati valutati N0 - Nessuna evidenza di coinvolgimento dei linfonodi regionali N1 - Metastasi a carico dei linfonodi regionali
M – Metastasi a distanza
M0 - Nessuna evidenza di metastasi a distanza M1 - Presenza di metastasi a distanza

#### 4.3. Grading

Fino al 2012 il sistema di grading più diffuso ed accettato era il grading di Fuhrman, che stratificava l'aggressività delle neoplasie sulla base del differenziamento in 4 classi di rischio:

1. ben differenziato

2. moderatamente differenziato
3. scarsamente differenziato
4. indifferenziato

Dal 2012 la ISUP ha proposto una nuova classificazione<sup>26</sup> del grading che sia uniforme per i numerosi sottotipi di RCC, ad esclusione del chRCC che non va stratificato sulla base del grading. Essa si basa su caratteristiche nucleolari per i primi 3 gradi e sulla presenza di anaplasticità per il 4° grado:

1. Nucleoli assenti o poco evidenti e basofili al 400x
2. Nucleoli evidenti ed eosinofili al 400x, visibili ma non prominenti al 100x
3. Nucleoli evidenti ed eosinofili al 100x
4. Pleomorfismo nucleare estremo, cellule giganti multinucleate e/o componenti rabdoidi e/o sarcomatoidi

## **5. CLINICA**

Per gran parte della sua storia naturale il RCC rimane asintomatico. Classicamente la presentazione clinica del tumore a cellule renali è descritta con una triade caratteristica che comprende: ematuria, dolore lombare e massa palpabile. Attualmente, grazie al miglioramento della diagnostica per immagini, questa triade di presentazione è sempre più rara (6-10%) e correla con malattie avanzate ed istologia più aggressiva. Le sindromi paraneoplastiche sono piuttosto comuni, presenti in circa il 30% dei casi. Sono correlate alla produzione di svariati ormoni quali eritropoietina, peptide correlato al paratormone, gonadotropine, ormone lattogeno placentare, renina, glucagone e insulina. Presenta manifestazioni molto varie tra cui febbre, sudorazioni notturne, ipercalcemia, eritrocitosi o anemia, sindrome di Stauffer, polineuromiopia, amiloidosi, anemia, dermatomiosite.

## **6. DIAGNOSI**

La diagnosi di RCC è principalmente radiologica, anche se tali indagini non si rivelano sempre adeguate nella caratterizzazione dei noduli renali. Per questo, in presenza di una lesione renale non meglio caratterizzabile, il trattamento di prima scelta, in pazienti selezionati, è l'exeresi chirurgica. La maggior parte dei RCCs è diagnosticata con ecografia, TC e RM eseguite per altri motivi<sup>1</sup>.

### *6.1 Ecografia*

L'ecografia è l'indagine di primo livello per la sua semplicità, praticità, ripetibilità, tolleranza da parte del paziente, rischio correlato pressoché nullo ed il basso costo. In base alle caratteristiche ecografiche i RCCs vengono classificati in solidi o cistici. In caso di lesioni di tipo cistico, è raccomandata la classificazione di Bosniak per un corretto approccio

diagnostico-terapeutico. I RCCs tipici si presentano come noduli solidi, iper-, iso- oppure ipoecogeni, con quest'ultima caratteristica indicativa di necrosi. La crescita è espansiva, eso- o endofitica, e tende, prima di invadere, a dislocare le strutture renali. La CEUS (Ecografia con mezzo di contrasto) può essere un'alternativa valida nel caso in cui i risultati TC siano indeterminati, in particolare in masse renali di piccole dimensioni o per la caratterizzazione delle lesioni cistiche.

## 6.2 TC

Il gold standard è rappresentato dalla TC, che è in grado, con elevata sensibilità, di individuare le masse renali, caratterizzarne l'estensione primaria, il coinvolgimento venoso, l'eventuale presenza di linfadenomegalie locoregionali, la morfologia delle ghiandole surrenali, degli organi vicini, la funzionalità e la morfologia del rene controlaterale. Un RCC tipico si presenta come un nodulo iper-, iso- oppure ipointenso, a margini regolari. Il contenuto può essere disomogeneo in presenza di necrosi (ipointensa) o calcificazioni (iperintense)<sup>27</sup>. Meno frequente è la presentazione di RCC sotto forma di cisti complesse. In questi casi la lesione appare disomogenea con contenuto liquido ipointenso compartimentato per la presenza di setti spessi e nodulari, possibile presenza di emorragie o flogosi (iperintense).

## 6.3 RM

La RM offre sensibilità e specificità leggermente migliori, ma, a causa dell'elevato costo e della minore disponibilità, va riservata a pazienti allergici al mezzo di contrasto iodato per la TC, donne in stato di gravidanza e pazienti affetti da sindromi ereditarie che causino un'aumentata incidenza di RCC, costretti a sottoporsi a stretti follow-up periodici, per evitare un'eccessiva esposizione a radiazioni ionizzanti. La RM fornisce inoltre ulteriori informazioni sul coinvolgimento venoso nel caso in cui un trombo tumorale in vena cava inferiore sia scarsamente definito alle immagini TC<sup>28</sup>. Le indagini radiologiche vanno eseguite senza e con mezzo di contrasto, poiché il principale criterio diagnostico per le masse solide è la presenza di enhancement.

## 7. TERAPIA CHIRURGICA

La terapia del carcinoma renale prevede il trattamento chirurgico (RN o PN) come unico trattamento a scopo curativo, nei casi di neoplasia renale organo-confinata o localmente avanzata. Poiché il carcinoma renale è radio e chemioresistente, le forme metastatiche, sia linfonodali che sistemiche, che un tempo venivano trattate con protocolli di immunoterapia (INF e IL2), oggi vengono trattate mediante l'utilizzo di numerosi farmaci biologici target che hanno dimostrato un aumento in termini di sopravvivenza globale associata o meno alla nefrectomia citoriduttiva in casi selezionati. Alternative al trattamento chirurgico per le forme localizzate e piccole masse renali, in genere di dimensioni inferiori a 4 cm (ovvero cT1a), soprattutto in pazienti con multiple comorbidità in cui il trattamento chirurgico comporterebbe un aumento del rischio chirurgico, comprendono la sorveglianza attiva e tecniche ablativo (termoablazione e crioablazione) percutanee<sup>5</sup>.

Classicamente la terapia chirurgica del tumore del rene prevedeva la RN, indipendentemente dalle dimensioni e dallo stadio tumorale. Tuttavia, grazie alla diagnosi precoce di forme tumorali

di piccole dimensioni e localizzate al rene, la NSS, che un tempo veniva riservato solo in casi imparativi, ovvero in presenza di insufficienza renale, in pazienti monoreni o in caso di neoplasie renali bilaterali, oggi è sempre più diffusa e grazie allo sviluppo e al miglioramento delle tecniche chirurgiche. La NSS che consente di asportare unicamente la neoplasia, risparmiando il parenchima renale esano circostante, rappresenta il trattamento gold standard di neoplasie renali di stadio clinico T1 a e T1b.

### **7.1 NEFRECTOMIA RADICALE**

Con nefrectomia radicale (RN) si intende l'asportazione chirurgica completa del rene compreso nella fascia di Gerota e tessuto adiposo perirenale, dell'uretere lombare fino ai vasi iliaci e del surrene omolaterale. Essa ha storicamente rappresentato il gold standard per il trattamento del RCC.

Oggi le indicazioni a eseguire una nefrectomia radicale costituiscono:

- cT1 non idoneo a NSS per localizzazione della lesione, crescita infiltrativa intraparenchimale o infiltrazione del sistema collettore, multifocalità o comorbidità
- cT $\geq$ 2
- in RCC localmente avanzato in presenza di grosse masse renali e metastatico sia linfonodale che sistemico a scopo citoriduttivo: la RN a scopo citoriduttivo associata a metastasectomia completa delle metastasi resecabili e terapie sistemiche (sia immunoterapia sia farmaci biologici target) migliora infatti la sopravvivenza globale<sup>29</sup>.

La RN può essere eseguita sia con approccio open extraperitoneale o transperitoneale sia con approccio mininvasivo laparoscopico o robotico. In caso di RCC di stadio T1 non suscettibili di NSS e tumori di stadio T2, studi randomizzati hanno dimostrato outcomes oncologici sovrapponibili tra la tecnica open e laparoscopica con minor ospedalizzazione e trasfusioni con l'approccio laparoscopici e complicanze sovrapponibili tra le due tecniche, pertanto l'approccio laparoscopico sia transperitoneale che retroperitoneale costituisce oggi il gold standard in caso di RCC di stadio T1 e T2<sup>30</sup>. Outcomes simili sono stati dimostrati anche con approccio robotico, tuttavia i costi e il ridotto vantaggio tecnico rispetto alla laparoscopia classica ne ha ridotto la diffusione. Invece in caso di RCC di grosse dimensioni, di stadio >T2 e in caso di malattia localmente avanzata, in caso di trombosi venosa e cavale, in caso di metastasi linfonodali o in casi di malattia metastatica, il trattamento preferibile è la RN con approccio open transperitoneale che consente un campo operatorio migliore con maggiore esposizione dei grossi vasi addominali, migliore accesso al peduncolo renale e possibilità di linfoadenectomia retroperitoneale più estesa ed eventuale chirurgia cavale.

### **7.2 NEFRECTOMIA PARZIALE**

Con PN o NSS si intende un intervento chirurgico che prevede l'asportazione della neoplasia renale, preservando il restante parenchima renale sano. Storicamente è stata descritta nel 1890, da parte del chirurgo boemo Vincenz Czerny, ma nel corso del '900 è stata poco praticata a causa della complessità, minore sicurezza oncologica e la frequenza di complicanze rispetto alla RN. Con il miglioramento delle tecniche chirurgiche si è assistito ad

un sempre maggiore interesse alla conservazione del parenchima renale sano. A partire dagli anni '80 e '90 sono stati numerosi i lavori scientifici che hanno dimostrato la fattibilità chirurgica e la sicurezza oncologica di questa tecnica, fino a dimostrare l'assenza di significative differenze in termini di sopravvivenza globale e cancro-specifica, con il vantaggio di preservare una migliore funzionalità renale<sup>5</sup>. Sia con tecnica open, laparoscopica e robotica una volta effettuato l'accesso alla loggia renale, il grasso perirenale viene disseccato esponendo la lesione sul margine renale. Se la lesione è difficilmente individuabile è possibile l'utilizzo intraoperatorio di una sonda ecografica, che permette una migliore definizione della sede e il pattern di crescita endofitico della lesione<sup>31</sup>. Fase fondamentale è la precoce identificazione dell'ilo renale con le sue strutture: uretere e pelvi renale, arteria principale e ramificazioni secondarie e vena renale.

Nel momento in cui siano stati identificati la lesione e l'ilo renale, in base allo studio preoperatorio ed all'effettivo riscontro intraoperatorio, si può optare per il controllo vascolare più indicato. La lesione può essere asportata senza ischemia (tecnica off clamp o totally clampless) oppure con ischemia calda o fredda (tecnica on clamp) che è utile sia per minimizzare le perdite ematiche che per consentire all'operatore di avere un campo il più possibile esangue e vedere meglio il margine di resezione. Con ischemia fredda si intende una tecnica che prevede il raffreddamento del rene con ghiaccio, volto a ridurre le richieste metaboliche. È una tecnica indagativa e che richiede tempo, è preferita solo nei casi in cui radiologicamente sia previsto un tempo di enucleazione molto lungo<sup>32</sup>. Con ischemia calda (più largamente utilizzata) si intende il clampaggio dell'arteria renale: esso avviene solitamente tramite pinza bulldog (in open, laparoscopia e robotica) o tourniquet (con tecnica open). Può essere non selettivo (arteria renale), selettivo (arteria segmentaria fino al primo ordine) o superselettivo (arteria sub-segmentaria fino al secondo-terzo-quarto ordine o arterie tributarie del tumore)<sup>32</sup>. Al fine di rendere l'ischemia il più possibile selettiva sono state sviluppate tecniche quali la fluorescenza con verde di indocianina (ICG)<sup>33</sup> utilizzabile con l'approccio robotico come verifica in vivo dell'effettiva e adeguata ischemia renale segmentaria. Con warm ischemia time (WIT) si intende il tempo in cui l'arteria renale rimane clampata: non vi sono linee guida comunemente accettate, ma il cut-off massimo andrebbe considerato tra i 20 ed i 30 minuti di ischemia calda per non danneggiare irreversibilmente il parenchima sano circostante la lesione e compromettere la funzionalità renale; infatti, il WIT è inversamente proporzionale alla funzionalità renale postoperatoria<sup>34</sup>. Se da un lato la chirurgia renale conservativa consente una maggior preservazione funzionale con risparmio del restante parenchima renale sano rispetto alla RN, la NSS comporta comunque un danno renale, secondario all'ischemia, alla quota di parenchima sano asportato e alla sutura della trancia di resezione. Infatti, un altro fattore importante per la funzionalità renale postoperatoria è il numero e la qualità dei nefroni conservati che oltre al danno ischemico risentono della quota di parenchima sano asportato con la lesione e dalla tecnica di sutura intraoperatoria che può ischemizzare ulteriormente il restante parenchima sano.

Una volta stabilito il controllo vascolare desiderato, il chirurgo può procedere con tre differenti approcci:

- **Enucleazione semplice:** la lesione viene asportata seguendo la pseudocapsula e viene asportato meno di 1mm di parenchima circostante.
- **Enucleoresezione:** la lesione viene asportata seguendo il contorno della lesione ma lasciando più di 1mm di parenchima sano attorno alla lesione

- **Resezione:** vengono effettuate resezioni a cuneo (wedge) o resezioni polari, con le quali il contorno della lesione non è macroscopicamente riconoscibile, ma la lesione è contenuta all'interno di una porzione di parenchima più estesa.

Dopo la fase di enucleazione la trancia di parenchima renale viene suturata mediante punti di sutura sulla midollare con eventuale chiusura di calici renali e punti di corticale trafiggenti a scopo emostatico. Sempre a scopo emostatico possono essere utilizzati agenti emostatici di varia natura che favoriscono la cascata della coagulazione.

Le indicazioni alla PN si dividono in imperative assolute (paziente monorene, funzionalità del rene controlaterale insufficiente, tumori bilaterali), imperative relative (pazienti a rischio di decadimento della funzione renale fra cui pazienti con diabete, ipertensione, pielonefrite cronica, calcolosi ricorrenti, familiarità per rene policistico) ed elettive (funzionalità renale e del rene controlaterale conservate e non a rischio)

Un tempo la chirurgia NSS era riservata alle indicazioni assolute, cioè quei casi in cui una RN avrebbe inevitabilmente condotto alla dialisi. Attualmente la grande maggioranza di NSS è riservata alle indicazioni elettive, essendo stata dimostrata l'equivalenza in termini di sicurezza oncologica e complicanze gravi, e la superiorità di outcome funzionale rispetto alla RN<sup>5</sup>. Perciò la NSS è il gold standard terapeutico in tutte le neoplasie di stadio clinico T1 (<7 cm) in cui il trattamento conservativo sia tecnicamente fattibile.

### **7.3 CONFRONTO FRA NEFRECTOMIA RADICALE E CHIRURGIA RENALE CONSERVATIVA**

Numerosi studi retrospettivi e uno studio randomizzato hanno dimostrato l'equivalenza in termini di sopravvivenza cancro-specifica e globale fra RN e PN per tumori in stadio pT1<sup>35</sup> confermando quindi la sicurezza oncologica della NSS. Inoltre, poiché la RN comporta una maggior perdita funzionale del rene rispetto alla NSS, l'incidenza di malattia renale cronica così come eventi cardiovascolari dopo PN è inferiore rispetto alla RN<sup>36</sup>. Sebbene non tutti gli autori siano concordi, essendo la RN gravata da un peggiore outcome funzionale del rene, sembra sia responsabile di una diminuita sopravvivenza globale a lungo termine, specialmente in pazienti giovani. Tale riduzione della sopravvivenza globale, pare sia da attribuire alla peggiore funzionalità renale e alle relative modificazioni metaboliche, risultando in un aumentato numero di eventi cardiovascolari<sup>37</sup>. Tuttavia, studi più recenti hanno dimostrato come l'impatto della malattia renale cronica su base medica abbia un maggior impatto sullo sviluppo di insufficienza renale in stadio terminale rispetto alla malattia renale cronica indotta dalla chirurgia renale<sup>38</sup>. Numerosi studi hanno confermato che non vi sono differenze in termini di complicanze intra- e peri-operatorie, perdita di sangue, unità di emazie trasfuse e durata del ricovero<sup>39</sup>. L'unica differenza significativa è risultata nella durata del tempo operatorio, maggiore nella PN rispetto alla RN. In conclusione, considerato l'equivalenza per quanto riguarda gli outcomes oncologici, con minor rischio di mortalità globale per maggior preservazione funzionale e complicanze paragonabili, la NSS è diventata il gold standard nel trattamento di neoplasie renali organo-confinate di stadio clinico T1a e T1b.

## **7.4 TECNICHE CHIRURGICHE**

### **7.4.1. Open**

Il rene può essere raggiunto per via transperitoneale o retroperitoneale a seconda delle caratteristiche del paziente, della localizzazione della lesione e delle preferenze dell'operatore senza differenze significative<sup>40</sup>. L'approccio transperitoneale è preferito per lesioni localizzate sulla faccia anteriore, al polo superiore o riccamente vascolarizzate, poiché questo tipo di approccio permette un migliore controllo sui vasi renali. Le incisioni più utilizzate sono: l'incisione longitudinale xifo-pubica, l'incisione a lembo xifo-ombelico-sottocostale e l'incisione sottocostale bilaterale (Chevron) ampliabile fino al processo xifoideo dello sterno (Mercedes). L'approccio retroperitoneale (maggiormente utilizzato) può essere eseguito più frequentemente con un'incisione lombotomica posterolaterale lungo il decorso della XI o XII costa oppure con un'incisione anterolaterale extrapleurica ed extraperitoneale. Il vantaggio dell'approccio open consiste in una maggior esposizione del rene e dominio della neoplasia e miglior accesso all'ilo vascolare con possibilità di resezione e suture più selettive e semplici. Per questo, per lungo tempo l'approccio open è stato considerato l'approccio standard per la nefrectomia parziale, poi con l'avvento della laparoscopia prima e della robotica poi, oggi non vi sono differenze significative tra i tre approcci in termini oncologici, pertanto, l'approccio ideale deve essere scelto a seconda dell'esperienza del chirurgo.

### **7.4.2 Laparoscopia**

La prima applicazione in campo urologico si è avuta con R. Clayman, che nel 1991 ha eseguito la prima nefrectomia radicale videolaparoscopica<sup>41</sup>. L'iniziale timore per la possibile minore sicurezza oncologica è stato ben presto smentito dai dati di letteratura scientifica, che ne hanno dimostrato la sicurezza fino a farla diventare la tecnica chirurgica alternativa alla chirurgia open anche per quanto riguarda la NSS con possibilità di ridurre al minimo l'impatto chirurgico e funzionale nel post-operatorio, sebbene sia tecnicamente più complessa. Anche in questo caso il rene può essere raggiunto con un approccio transperitoneale o retroperitoneale in base alle caratteristiche del paziente, della localizzazione della neoplasia e delle preferenze del chirurgo<sup>42</sup>.

### **7.4.3 Approccio laparoscopico Robot-assistito**

Il primo sistema DaVinci® è stato diffuso a partire dal 1999 in Europa e nel 2000 ha ricevuto l'approvazione anche dalla FDA. A partire da questa data la piattaforma DaVinci® ha cominciato ad espandersi numericamente e ad accrescere le pubblicazioni in letteratura scientifica. Sono già del 2001 le prime applicazioni in ambito urologico (prostatectomia e nefrectomia)<sup>43-44</sup>, per il quale la piattaforma DaVinci® è risultata particolarmente adatta, ed allo stato attuale si sono susseguite 4 generazioni successive fino all'attuale DaVinci Xi®. I vantaggi offerti da questo tipo di chirurgia, sia al paziente che al chirurgo, sono notevoli. Per il paziente in particolare la ridotta dimensione degli accessi (8-10 mm) riduce il dolore post-operatorio, accelera la ricanalizzazione, accorcia la degenza e migliora il risultato estetico; inoltre riduce le perdite ematiche e la risposta infiammatoria sistemica. Per il chirurgo la tecnologia endo-wrist™ aumenta i gradi di libertà di movimento degli strumenti chirurgici, sia rispetto alla chirurgia laparoscopica che a quella open. Il sistema in-site vision™ stabilizza con precisione la visuale, a differenza dell'ottica in laparoscopia che deve essere manovrata manualmente da un secondo chirurgo, inoltre il doppio input ottico in alta definizione permette una visuale

tridimensionale del campo operatorio; i movimenti del chirurgo sono resi precisi, bilanciati ed armonizzati, vengono eliminati i tremori, alcuni bracci robotici possono essere utilizzati per trazioni e stabilizzazioni che attuate manualmente non permetterebbero lo stesso grado di stabilità. La tecnologia robotica si sta diffondendo con sempre maggiore interesse ed il numero di operazioni eseguite con piattaforma DaVinci Xi® è in crescita, in particolare nell'ambito della prostatectomia radicale e della nefrectomia parziale<sup>45</sup> dove i vantaggi delle suture intracorporee più precise permettono di semplificare notevolmente la tecnica chirurgica e migliorare gli outcomes chirurgici.

La tecnica chirurgica per la NSS è simile a quella laparoscopica e ne rispecchia tutti i tempi chirurgici (esposizione della loggia renale, identificazione della lesione, dissezione dell'ilo vascolare con isolamento dell'arteria renale e dei rami segmentari, eventuale ischemia renale globale o selettiva, resezione della lesione, sutura della trancia di resezione midollare e/o corticale e declampaggio arterioso nei casi di ischemia), anche se di solito vengo praticati 5-6 accessi: 3-4 accessi per i bracci robotici e 2 per l'assistente chirurgo al letto operatorio. Il primo chirurgo opera invece comodamente seduto ad una console (al contrario delle scomode posture da assumere in chirurgia open o laparoscopica) senza bisogno di lavaggio sterile, e sono riportati casi di tele-chirurgia<sup>46</sup>. Poiché la tecnica laparoscopica, sebbene mininvasiva, comporta steps chirurgici più complessi soprattutto per quanto riguarda la sutura intracorporea della trancia di resezione renale, in genere il WIT è leggermente superiore alla tecnica open e questo, insieme alle difficoltà tecniche della laparoscopia, ha comportato una riduzione di diffusione dell'approccio laparoscopico e per lungo tempo l'approccio più utilizzato per la PN è rimasto quello open. Oggi i limiti della tecnica laparoscopica sono stati superati dalla diffusione della robotica (6 gradi di libertà dei movimenti, eliminazione del tremore, microchirurgia, maggior confort per l'operatore, minor learning curve e semplificazione delle suture interne) che sta gradualmente soppiantando la tecnica laparoscopica classica. Anche la nefrectomia parziale robotica può essere eseguita con approccio transperitoneale in genere per neoplasie anteriori o con tecnica retroperitoneale per neoplasie posteriori con minor spazio di lavoro. Per la chirurgia robot-assistita esistono dati in letteratura che ne certificano la sicurezza oncologica e la sostanziale comparabilità rispetto alla tecnica laparoscopica e open<sup>47</sup>. Per cui secondo le più recenti linee guida della Società Europea di Urologia (2021) la PN può essere eseguita indifferentemente sia con tecnica robotica, laparoscopica o a cielo aperto a seconda della preferenza del chirurgo in quanto gli outcomes chirurgici, oncologici e funzionali sono risultati sovrapponibili tra le 3 tecniche. Tuttavia, l'approccio robotico consente di semplificare alcuni steps complessi della chirurgia renale conservativa soprattutto rispetto alla chirurgia laparoscopica migliorando la dissezione dell'ilo renale, la fase di enucleazione della lesione e della sutura intracorporea.

### **7.5 PRINCIPI DI CHIRURGIA RENALE CONSERVATIVA**

Il successo chirurgico della NSS, indipendentemente dall'approccio chirurgico con cui viene eseguita, è determinato da una serie di fattori di cui lo studio preoperatorio dell'anatomia chirurgica della massa renale in termini di localizzazione e pattern di crescita e soprattutto dell'anatomia vascolare del rene, svolge un ruolo essenziale. Lo studio preoperatorio dell'anatomia chirurgica di una massa renale è necessario per ottimizzare il planning chirurgico

e la tecnica operatoria e migliorare gli outcomes chirurgici oncologici e funzionali.

### **7.5.1 Ruolo centrale dell'imaging preoperatorio e score nefrometrici**

La precisa comprensione dell'anatomia renale e della vascolarizzazione è di fondamentale importanza nel planning preoperatorio. Pertanto, l'imaging convenzionale (TC e/o RM) con mezzo di contrasto svolgono un ruolo fondamentale nel definire i rapporti tra il tumore e il parenchima sano circostante per pianificare un corretto clivaggio della massa, l'anatomia vascolare per pianificare il tipo di clampaggio arterioso più adeguato e i rapporti con la via escretrice per pianificare un corretto piano di resezione ed eventuale sutura del sistema caliceale oppure di pianificare una eventuale conversione a RN. Sebbene le dimensioni cliniche della neoplasia valutate con l'imaging tradizionale, sulla base delle quali viene stratificato l'attuale TNM di stadiazione, siano il parametro più rilevante nella pianificazione preoperatoria della chirurgia renale, non consentono di valutare in maniera completa la complessità di una neoplasia. Infatti, oltre alle dimensioni cliniche, altri importanti aspetti anatomici devono essere considerati prima della NSS, come la localizzazione polare, la sede della neoplasia (mediale o laterale), i rapporti con il seno renale e con i dotti collettori e il pattern di crescita endofitica-esofitica della neoplasia. Tutti questi parametri infatti possono aumentare o meno il rischio di complicanze della NSS, indipendentemente dalle dimensioni cliniche. Pertanto, sono stati ideati score nefrometrici basati su caratteristiche anatomiche basate sull'imaging preoperatorio per caratterizzare con maggior precisione le masse renali e i rapporti con le strutture adiacenti<sup>48</sup>. Gli scores nefrometrici nascono nel 2009 dalla necessità di descrivere in maniera oggettiva, standardizzata ed univoca le caratteristiche anatomiche di una neoplasia renale, permettere lo studio ed il confronto fra masse diverse con l'obiettivo di definire la complessità di una neoplasia renale, di predire la complessità chirurgica, il tempo di ischemia, le complicanze intra e postoperatorie, i margini chirurgici positivi e il tasso di conversione a nefrectomia radicale. L'obiettivo degli score nefrometrici è anche quello di aiutare il chirurgo nella scelta del tipo di intervento (PN vs. RN) e dell'approccio da utilizzare (open vs. laparoscopico vs. robotico).

I due score ad oggi più utilizzati sono il PADUA score e il RENAL score.

- **PADUA Score (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical classification system) (2009)<sup>7</sup>**: questo score è basato su 6 parametri anatomici della neoplasia.

1. Dimensione della neoplasia:  $\leq 4\text{cm} = 1$ ; tra 4 e 7cm = 2;  $>7\text{cm} = 3$
2. Percentuale di crescita esofitica:  $>50\% = 1$ ; tra 0 e 50% = 2; 0% (completamente endofitica) = 3
3. Localizzazione polare = 1; localizzazione mediorenale = 2
4. Rima laterale = 1; rima mediale = 2
5. Coinvolgimento del seno renale: assente = 1; presente = 2
6. Infiltrazione o dislocazione dei calici renali: assente = 1; presente = 2

Tali punteggi vengono sommati e possono essere suddivisi in tre classi di rischio:

Basso rischio: PADUA 6-7

Rischio intermedio: PADUA 8-9

Alto rischio: PADUA  $\geq 10$

- **RENAL Score (Radius; Exophytic/Endophytic; Nearness; Anterior/Posterior; Location) (2009)<sup>6</sup>:** Il RENAL score è basato su 5 parametri anatomici

1. Raggio:  $\leq 4\text{cm} = 1$ ; tra 4 e 7cm = 2;  $\geq 7\text{cm} = 3$

2. Percentuale di crescita esofitica:  $\geq 50\% = 1$ ; 0-50% e tra 0 e 50% = 2; 0% (completamente endofitica) = 3

3. Vicinanza al tratto collettore:  $\geq 7\text{mm} = 1$ ; tra 4 e 7mm = 2;  $\leq 4\text{mm} = 3$

4. Localizzazione in base alle linee polari: interamente sopra o sotto le due linee polari = 1; la lesione attraversa le linee polari ma  $\geq 50\%$  della lesione si trova oltre di esse (sopra o sotto) = 2;  $< 50\%$  si trova oltre le linee polari oppure si trova interamente compresa fra le due linee polari oppure attraversa la linea assiale mediorenale = 3

Il suffisso "h" (hilar) viene aggiunto alla somma totale se la neoplasia entra in contatto con i vasi renali principali.

E' stata dimostrata una correlazione tra il RENAL e PADUA score di circa il 70-90%<sup>49-50</sup>. Numerosi studi hanno dimostrato, pur con risultati contrastanti, un valore predittivo comparabile tra i vari score per quanto riguarda il rischio di complicanze, perdite ematiche, tempo di degenza e tempo di ischemia e funzione renale postoperatoria. Tuttavia, il limite di questi score è la valutazione basata sull'imaging convenzionale 2D.

### **7.5.2 Ottimizzazione del danno funzionale de rene**

Due aspetti chirurgici possono modificare il danno funzionale del parenchima renale sano in corso di NSS, ovvero il volume del parenchima renale sano preservato in corso di enucleoresezione e il tempo di ischemia.

#### **7.5.2.1 Massimizzazione della preservazione del parenchima renale sano**

Ad oggi la resezione polare è sempre meno utilizzata e si cerca di asportare la neoplasia con una minima quota di parenchima sano circostante. Pertanto, le tecniche di resezione più utilizzate sono l'enucleoresezione e sempre più l'enucleazione. Infatti, è stata dimostrata l'equivalenza oncologica della enucleazione rispetto alla enucleoresezione e alla RN in quanto viene risparmiato il più possibile il parenchima sano circostante con tasso di margini chirurgici positivi e di recidiva locale comparabili nonostante la possibile infiltrazione della pseudocapsula che non sembra aumentare il rischio di margini chirurgici positivi. Inoltre, l'enucleazione semplice è fattibile senza aumentare il rischio di margini

chirurgici positivi, anche in caso di assenza di pseudocapsula ben identificabile. Infine, il danno renale può essere secondario alla sutura della trancia di resezione che ischemizza il parenchima e dovrebbe essere utilizzata solo in caso di neoplasie di maggiori dimensioni e a crescita endofitica e risparmiata in caso di neoplasie di piccole dimensioni e superficiali.

#### *7.5.2.2 Tempo di ischemia e tecniche di ischemia renale selettiva*

Usualmente l'arteria renale principale viene clampata in corso di enucleoresezione della massa renale. Tuttavia, è ben nota la correlazione lineare tra il tempo di ischemia e il rischio di danno irreversibile del rene: maggiore è il tempo di ischemia maggiore è il rischio di sviluppare una malattia renale cronica. Pazienti anziani, con comorbidità (diabete e ipertensione) e insufficienza renale preesistente sono a maggior rischio di danno renale da insulto ischemico. Pertanto, per ridurre il WIT e quindi il danno funzionale del rene sano sono state sviluppate numerose tecniche chirurgiche alternative al clampaggio arterioso classico come l'ischemia fredda che consente di allungare i tempi di ischemia ma che per complessità viene raramente utilizzata e l'early unclamping<sup>8-9</sup> che è quella più utilizzata: essa consiste nel clampare l'arteria renale principale durante la fase di enucleazione della lesione e sutura della midollare e declampare l'arteria precocemente, in seguito all'apposizione della prima serie di punti a chiusura della midollare renale e non al termine della sutura completa (midollare+corticale) e consente di ridurre i tempi di ischemia di circa il 50% a parità di complicanze e sanguinamento<sup>51</sup>. Tali tecniche hanno importanza soprattutto negli approcci mini-invasivi, che essendo chirurgicamente più complessi possono prolungare i tempi di ischemia<sup>52</sup>. Inoltre, varie tecniche di clampaggio<sup>53</sup> selettivo o superselettivo e off clamp (senza clampaggio arterioso) hanno dimostrato un vantaggio in termini di funzionalità renale postoperatoria con stessi outcomes chirurgici e complicanze, sebbene sia stato documentato un aumento del sanguinamento intraoperatorio:

**-off clamp o totally clampless:** senza clampaggio arterioso

**-zero-ischemia:** clampaggio solo del ramo arterioso che irrorava la neoplasia (ramificazione terziaria o quaternaria)

**-selective clamping:** clampaggio dei rami arteriosi segmentari primari

**-super-selective clamping:** clampaggio dei rami arteriosi segmentari secondari

**-early unclamping:** declampaggio dell'arteria principale dopo la sutura della midollare.

## **7.6 OUTCOMES CHIRURGICI DELLA CHIRURGIA RENALE CONSERVATIVA**

### **7.6.1 Danno funzionale del rene**

Inevitabilmente la NSS, sebbene in misura inferiore rispetto alla RN, comporta un danno funzionale con riduzione dell'eGFR e lieve incremento del rischio di sviluppare una malattia renale cronica rispetto alla popolazione sana. Uno degli obiettivi fondamentali della NSS è

ridurre il più possibile la perdita funzionale del rene che dipende da numerosi fattori quali la funzione renale preoperatoria, le comorbidità, l'età, il sesso, le dimensioni e complessità della massa renale che occupando spazio riduce la quota di parenchima renale sano funzionante, l'entità della resezione di parenchima sano circostante il tumore in fase di enucleoresezione, la sutura della trancia di resezione sia midollare che corticale in quanto può comportare un'ischemia irreversibile del parenchima renale limitrofo e soprattutto dal tempo di ischemia in corso di NSS e dal tipo di ischemia (globale o selettiva). Oltre a fattori intrinseci che dipendono dal paziente e dalla massa tumorale, gli unici due fattori chirurgici e quindi modificabili che consentono di ridurre il danno funzionale del rene in corso di NSS sono la quota di parenchima sano circostante la lesione che dovrebbe essere minimizzato per quanto possibile e il tempo di ischemia. E' stato infatti dimostrato come il danno funzionale renale sia proporzionale alla durata del tempo di ischemia e non dovrebbe superare i 25 minuti<sup>54</sup>. Quindi originariamente è stato proposto un cut-off di 25 minuti. Tuttavia, poiché il WIT è uno degli aspetti più importanti e meglio controllabili in corso di NSS per minimizzare il danno funzionale del rene, serie più recenti hanno dimostrato come il tempo di ischemia dovrebbe essere inferiore ai 20 minuti per avere il minimo danno funzionale del rene<sup>55</sup>.

### 7.6.2 Complicanze

Le complicanze vengono suddivise in intra-operatorie, post-operatorie (entro 72h) e perioperatorie (entro 30 giorni)

- **Intraoperatorie:** lesioni vascolari, emorragie con necessità di trasfusione, lesioni intestinali, spleniche, ureterali, infrazioni diaframmatiche con pneumotorace.
- **Postoperatorie:** sanguinamenti, fistole urinose, febbre, sanguinamento con possibile necessità di trasfusione, posizionamento di stent endoureterali o nefrostomie, embolizzazione selettiva o reintervento.
- **Perioperatorie:** infezioni, raccolte saccate, complicazioni postoperatorie tardive.

Per classificare le complicanze, nel 2004 è stato creato un sistema che permettesse di standardizzare e confrontare la severità delle complicanze occorse, utile anche nello studio e confronto fra diversi approcci chirurgici. La classificazione di Clavien-Dindo<sup>56</sup> conferisce un punteggio tra 0 a 5 alle complicanze postoperatorie occorse come segue:

- 0: Normale decorso postoperatorio
- 1: Deviazione dal normale decorso postoperatorio con necessità di ulteriore terapia farmacologica come: antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, elettroliti, fisioterapia. Infezione della ferita aperta al letto del paziente
- 2: Terapie farmacologiche non incluse nel grado 1. Necessità di trasfusione o nutrizione parenterale
- 3: Necessità di reintervento chirurgico/endoscopico/radiologico
- 4: Complicazione che mette a rischio la vita: insufficienza d'organo, necessità di terapia intensiva
- 5: Morte

In generale complicazioni severe sono intese come grado Clavien-Dindo >2. Questa classificazione, grazie alla sua semplicità, intuitività e riproducibilità è diventata ormai di utilizzo

comune in ambito chirurgico. È stata inoltre dimostrata un'ottima correlazione fra il grado di complessità chirurgica con le complicanze stratificate in base alla classificazione di Clavien-Dindo<sup>56</sup>. Nell'ambito della chirurgia renale le complicanze sono leggermente più frequenti nella PN rispetto alla RN, giustificate dal fatto che la procedura di PN è notevolmente più complessa. Anche il tipo di tecnica chirurgica può influire sulle complicanze. In generale le tecniche mininvasive sia laparoscopia che robotica hanno un tasso di complicanze generali significativamente inferiori alla tecnica open. I fattori di rischio per le complicanze chirurgiche comprendono fattori non modificabili (anatomici che dipendono dalle caratteristiche della neoplasia e sono correlate alla complessità chirurgica valutata con gli score nefrometrici e legati al paziente come età e comorbidità) e fattori modificabili legati alla tecnica chirurgica. Di fatto i fattori legati al paziente come età e comorbidità e quelli legati alla complessità chirurgica valutata con gli score nefrometrici servono da guida nella scelta dell'approccio e della tecnica chirurgica per ottenere il miglior beneficio del paziente e ridurre il rischio di complicanze.

### **7.6.3 Margini chirurgici**

L'ottenimento di margini chirurgici negativi è il principale obiettivo oncologico della chirurgia NSS. Dal punto di vista istologico i margini chirurgici possono essere negativi (R0), positivi microscopicamente o positivi macroscopicamente. I margini chirurgici positivi o microscopicamente infiltrati sono il principale indicatore di outcome oncologico, in quanto vi è una correlazione diretta fra la positività del margine e la probabilità di recidiva locale o a distanza. Nei pazienti con margini chirurgici positivi la probabilità di recidiva locale ed a distanza è rispettivamente del 20-30% e del 15-20% e si associa perciò ad una riduzione calo della mortalità cancro specifica<sup>57</sup>. La probabilità di margini chirurgici positivi aumenta in maniera direttamente proporzionale alla dimensione della neoplasia, ed il rischio di una PN con margini chirurgici positivi si attesta tra lo 0 ed il 7% (in media 3%) e senza differenze significative fra OPN, LPN e RAPN<sup>58</sup>. Tuttavia, è importante ricordare che un margine chirurgico positivo non è una diagnosi di certezza di recidiva e di peggiore mortalità cancro specifica, infatti solo nel 7% di pazienti rioperati di RN per presenza di margine chirurgico positivo in corso di PN avevano cellule neoplastiche all'istologico definitivo, ma ne è un indicatore di rischio di recidiva, sebbene i risultati a lungo termine debbano ancora essere confermati, e pertanto i controlli di follow up devono essere più ravvicinati. Pertanto, una ri-resezione o RN in casi di margini chirurgico positivo è un over-treatment. Infatti, una recidiva locale nel letto chirurgico è stata dimostrata nel 16% dei pazienti con margine chirurgico positivo e nel 3% nei pazienti con margini chirurgico negativo<sup>59</sup>. Allo stesso modo un margine R0 non è una certezza che non ci saranno recidive ed il paziente dovrà essere seguito per il follow-up con controlli regolari.

### **7.6.4 Trifecta**

Considerando gli outcomes ideali della chirurgia renale conservativa, ovvero il minimo danno funzionale renale, i margini chirurgici negativi e l'assenza di complicanze è nato il concetto di Trifecta che rappresenta l'obiettivo ideale della NSS e consiste nella contemporanea presenza di margini chirurgici negativi, assenza di complicanze e minima perdita funzionale del rene. Tenendo in considerazione i diversi aspetti che possono essere valutati per quanto riguarda le complicanze e la perdita funzionale renale, sono state proposte varie definizioni di Trifecta per la NSS. Alcuni autori hanno considerato come perdita funzionale renale WIT<25 min<sup>60</sup>, altri

secondo la definizione più recente un WIT < 20 min<sup>61</sup>, altri una riduzione < 15%<sup>62</sup> o al 10% di eGFR<sup>63</sup> tra l'ultimo valore postoperatorio e il valore preoperatorio, altri ancora come percentuale stimata di parenchima renale conservato moltiplicata per l'eGFR preoperatorio<sup>64</sup>. Per quanto riguarda le complicanze alcune definizioni di Trifecta contemplano le complicanze postoperatorie globali<sup>61</sup>, altre solo le complicanze chirurgiche<sup>63-64</sup> altre le complicanze gravi (Clavien > 2)<sup>62</sup>. Sebbene la funzione del parenchima renale valutata tra eGFR preoperatorio e l'ultimo valore postoperatorio o il valore di perdita eGFR predetto sulla quota di parenchima renale resecato sia maggiormente comprensiva di tutte le alterazioni della funzionalità renale che possano conseguire la NSS (sia la quota di parenchima sano resecato sia il danno funzionale indotto dall'ischemia), tuttavia è altamente variabile e spesso dipendente dallo stato renale preoperatorio, da bassa portata intra o postoperatoria e da altre complicanze o processi patologici che possano alterare la funzione renale nel postoperatorio anche non necessariamente legati alla chirurgia renale conservativa e quindi può essere influenzata da fattori di confondimento che non rispecchiano il reale danno renale indotto dalla NSS. Pertanto, il danno funzionale valutato in termini di tempo di ischemia (con il più moderno cut off di 20 minuti)<sup>61</sup>, come surrogato della perdita funzionale renale, rispecchia in maniera più diretta e preciso il danno renale indotto direttamente dalla chirurgia renale conservativa. Inoltre, sebbene considerare solo le complicanze chirurgiche rispecchi meglio l'obiettivo della NSS in termini di outcome chirurgico, il paziente deve essere considerato nella sua interezza e quindi altri fattori come l'età e le comorbidità possono alterare il normale decorso della NSS e comportare complicanze aggiuntive anche non chirurgiche che implicano il mancato raggiungimento degli outcomes ideali della NSS. Pertanto, considerare le complicanze globali, piuttosto che solo quelle chirurgiche, offre una definizione più completa e precisa degli outcomes della NSS non solo in merito alla tecnica chirurgica ma tenendo in considerazione anche le caratteristiche del paziente.

In conclusione, la definizione di Trifecta che meglio definisce gli obiettivi ideali della chirurgia renale conservativa e che abbiamo considerato nel presente studio consiste nella contemporanea presenza dei seguenti 3 parametri<sup>61</sup>:

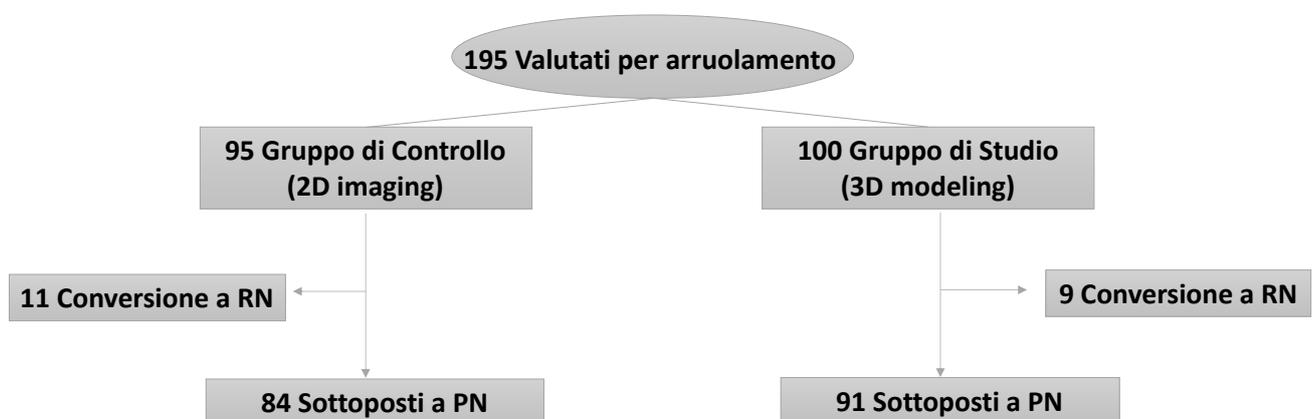
1. Margini chirurgici negativi
2. Assenza di complicanze globali
3. WIT < 20 minuti

## 8. MATERIALI E METODI

### 8.1 Popolazione

Il presente studio è uno studio prospettico, interventistico non farmacologico e monocentrico. Ad oggi, è stata arruolata nello studio una popolazione prospettica di 195 pazienti con diagnosi di neoplasia renale di stadio clinico T1 e candidati a PN con approccio open, laparoscopico o robotico tra dicembre 2018 e agosto 2021. Tutti i pazienti arruolato hanno espresso specifico consenso informato. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico AVEC (Area Vasta Emilia Centro; IRB approval 3386/2018) in data 17/10/2018. Prima dell'intervento chirurgico tutti i pazienti sono stati sottoposti a imaging 2D, ovvero TC torace-addome con mezzo di contrasto eseguito con tecnica spirale multistrato ad alta risoluzione comprendente sia la fase basale, sia arteriosa, sia venosa sia urografica. Per valutare il ruolo e l'impatto clinico del 3D modeling sulla valutazione della complessità anatomica delle neoplasie renali e sulla pianificazione preoperatoria della PN, la popolazione è stata suddivisa in due gruppi a seconda della disponibilità del modello virtuale 3D ricostruito sulla base dell'imaging 2D: gruppo di studio (n=100 pazienti), comprende pazienti candidati a PN dopo pianificazione chirurgica basata sia sull'imaging 2D sia sul modello virtuale 3D che è stato ricostruito nei pazienti con imaging 2D di elevata qualità (TC torace-addome con mezzo di contrasto e slice thickness  $\leq 1.25 \div 2.5$  mm, step interval  $\leq 0.8 \div 2.0$  mm) necessario per il 3D modeling; gruppo di controllo (n=95) comprende pazienti candidati a PN dopo pianificazione chirurgica basata solo sull'imaging 2D in cui non è stato ricostruito un modello 3D in quanto la qualità dell'imaging 2D è risultata inadeguata per consentire la ricostruzione (TC torace-addome con mezzo di contrasto e slice thickness  $> 1.25 \div 2.5$  mm, step interval  $> 0.8 \div 2.0$  mm). Complessivamente, 20 pazienti candidati a PN sono stati convertiti a RN (9 nel gruppo di studio e 11 nel gruppo di controllo), pertanto la popolazione definitiva comprende 175 pazienti effettivamente sottoposti a PN (91 nel gruppo di studio e 84 nel gruppo controllo).

**Figura 1.** Flow chart dell'arruolamento della popolazione nello studio



## 8.2 Covariate

Nell'intera popolazione di studio sono stati valutati i seguenti parametri clinico-demografici: sesso, età, indice di massa corporea (body mass index, BMI), performance status (stratificato in base alla classificazione della American Society of Anesthesiologists, ASA), dimensioni cliniche e stadio clinico della neoplasia, indice di funzionalità renale preoperatoria (creatininemia ed eGFR), emoglobina preoperatoria ed il punteggio degli scores nefrometrici (PADUA e RENAL score) basati sull'imaging 2D, per valutare la complessità della neoplasia renale. Sono stati raccolti in modo prospettivo i tassi di conversione a RN, il tempo operatorio, il tipo di clampaggio selettivo e superselettivo, il tempo di ischemia, la necessità di sutura del sistema caliceale, lo stadio patologico, il grado patologico, la sede, il numero, l'estensione e il grado del margine positivo. Sono inoltre state valutate le complicanze intraoperatorie e postoperatorie. Le complicanze postoperatorie sono state registrate in ogni paziente fino a 30 giorni dall'intervento e classificate poi secondo la classificazione di Clavien-Dindo. Successivamente sono state stratificate in base alla gravità (complicanze lievi se Clavien 1-2 e complicanze severe se Clavien  $\geq 3$ ). La tipologia di clampaggio arterioso, sia durante la pianificazione preoperatoria, sia durante l'intervento chirurgico stesso è stata definita: clampless (senza necessità di clampaggio arterioso), non selettivo (con necessità di clampare l'arteria renale principale) o selettivo (con necessità di clampare arterie segmentarie di I ordine) o super-selettivo (con necessità di clampare arterie segmentarie di II-III ordine). La valutazione anatomopatologica è stata eseguita da patologi dedicati alle patologie genito-urinarie. Abbiamo riportato la dimensione patologica delle lesioni, che sono poi state stadiate sulla base della classificazione TNM ed il sottotipo istologico è stato assegnato secondo la classificazione ISUP/WHO del 2016. È stato infine riportato il tasso di margini chirurgici positivi. Durante il follow-up sono stati valutati i tassi di funzionalità renale postoperatoria (creatininemia ed eGFR) e i tassi di recidiva di malattia.

## 8.3 Imaging preoperatorio

Nel gruppo di controllo i pazienti sono stati sottoposti a PN con pianificazione preoperatoria basata sull'imaging 2D (TC torace-addome con mdc). La TC torace-addome con mdc prevede una scansione pre-contrastografica, per la rilevazione di calcificazioni ed aree emorragiche, ed uno studio multifasico dopo somministrazione di mezzo di contrasto iodato endovenoso in fase arteriosa (dopo 25-35 secondi), per la valutazione della vascolarizzazione tumorale e dei vasi arteriosi renali; in fase parenchimografica (dopo 90-100 secondi), per la migliore identificazione della lesione nel parenchima renale e lo studio dei vasi venosi renali; in fase urografica (dopo 10-15 minuti), per la valutazione delle vie escrettrici urinarie ed i rapporti con la lesione tumorale. Il volume di studio comprende i reni ed è esteso dal diaframma alla sinfisi pubica. Le scansioni sono rielaborate su workstation dedicate per ottenere le ricostruzioni multiplanar reconstruction MPR, maximum intensity projection MIP e volume rendering VR, per la migliore valutazione dei vasi e delle vie urinarie e dei loro rapporti con la lesione tumorale. Nel gruppo di studio, i pazienti sono stati sottoposti a PN con pianificazione preoperatoria basata sia sull'imaging 2D (TC torace-addome con mdc) sia su modello virtuale 3D elaborato dall'imaging 2D. Tutti i modelli 3D sono stati ricostruiti presso il Laboratorio di Bioingegneria dell'Università di Bologna all'interno dell'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna.

Fase preliminare per la realizzazione di un modello tridimensionale di un distretto anatomico è la segmentazione di un'immagine diagnostica (es. TC o RM). La procedura di segmentazione nell'elaborazione digitale delle immagini è il processo di partizione dell'immagine in regioni significative, al fine di localizzare o estrarre aree/elementi di interesse specifico. Più in dettaglio, con la segmentazione si classificano i pixel dell'immagine che hanno una qualche caratteristica in comune (es. colore, intensità o texture), pertanto ciascun pixel in una regione è simile agli altri della stessa regione (detta segmento) per una certa caratteristica. Il risultato di un'immagine segmentata è un insieme di segmenti che, collettivamente, coprono l'intera immagine. Per eseguire la segmentazione di immagini TC/RM si usano software dedicati (es. D2P della 3D Systems; Mimics della Materialise; 3DSlicers/InVesalius/ITK-Snap, open source) che prevedono come fase finale del processo la creazione di un volume tridimensionale corrispondente alle varie regioni anatomiche segmentate. Nelle lesioni renali vengono segmentati il tumore, il parenchima renale sano, i rami arteriosi, venosi e il sistema caliceale. In generale, la modellazione tridimensionale o 3D modeling è il processo atto a definire una forma tridimensionale in uno spazio virtuale, generata su computer. Il risultato sono degli oggetti virtuali, chiamati modelli 3D. I modelli 3D, ottenuti come fase finale della segmentazione, possono essere elaborati (es. esecuzione di tagli, unioni/intersezioni di volumi, realizzazioni di cavità, gusci etc.) mediante software specifici chiamati modellatori o software 3D (es. MeshMixer; MeshLab; GOM Inspect; FreeCAD), al fine di predisporli al meglio per la simulazione chirurgica. Il chirurgo è in grado di utilizzare il modello 3D virtuale ottenuto, ruotando e orientando le immagini, modificare le trasparenze delle varie strutture per percepire i dettagli anatomici in maniera accurata e nella tridimensionalità. Per la realizzazione dei modelli anatomici 3D virtuali necessari alla pianificazione chirurgica nel gruppo di studio verrà utilizzato il software D2P™ (DICOM to PRINT) prodotto dalla 3D Systems (Rock Hill, SC, USA). Tale software è un applicativo dedicato alla visualizzazione, segmentazione e 3D modeling di distretti anatomici, a partire da immagini diagnostiche (scansioni TC, RM) in formato DICOM. Il D2P™ è un software certificato per applicazioni in ambito medico (marchio CE e FDA 510(K) clearance), nello specifico per la creazione di modelli digitali 3D patient-specific utilizzabili per la pianificazione chirurgica. Prima dell'intervento chirurgico programmato di PN, il chirurgo valuta sia l'imaging 2D sia il modello 3D su un computer dedicato in sala operatoria per migliorare la comprensione dell'anatomia chirurgica e per pianificare l'intervento. Inoltre, in caso di PN eseguita con approccio robotico, il modello 3D viene importato direttamente all'interno della console robotica mediante un collegamento tra un computer esterno dedicato (Intel i7 CPU, 8 GB RAM e NVIDIA GeForce 840M video card) e il sistema robotica DaVinci (Intuitive) attraverso la tecnologia della realtà aumentata (sviluppata grazie alla collaborazione con il Dipartimento di Ingegneria dell'Energia Elettrica e dell'Informazione dell'Università di Bologna) con connessione TilePro incorporata nel sistema robotico DaVinci. Attraverso questa tecnologia di realtà aumentata, le immagini video robotiche e quelle del modello 3D vengono visualizzate su un computer dedicato in sala operatoria (mediante utilizzo di MeshMixer, Autodesk Inc, San Rafael, CA, US) e vengono sovrapposte in tempo reale alle immagini intraoperatorie che vede il chirurgo nella console robotica attraverso un software dedicato (vMIX, StudioCoast Pty Ltd, Robina, Queensland, Australia). In questo modo il chirurgo riesce a visualizzare direttamente il modello 3D sovrainpresso alle immagini chirurgiche della console robotica e avere il riferimento dell'anatomia chirurgica ricostruita con il modello 3D direttamente all'interno della console robotica senza necessità di visualizzare uno schermo esterno di un PC. Contemporaneamente, un bioingegnere dedicato gestisce il movimento del modello 3D all'interno della console robotica

seguendo i movimenti del campo operatorio al fine di garantire una precisa sovrapposizione del modello 3D sul campo operatorio, mediante un mouse dedicato (SpaceMouse, 3D Connexion, Munich, Germany) su work-station esterna con PC dedicato con software per realtà aumentata.

#### *8.4 Tecnica chirurgica*

Interventi di PN sono stati eseguiti con approccio open, laparoscopico o robotico da chirurghi dedicati ed elevate esperienza in ciascun approccio chirurgico. PN con approccio open sono state eseguite con tecnica extraperitoneale con incisione lombotomica sulla XI o XII costa; PN con approccio laparoscopico e robotico sono state eseguite con tecnica transperitoneale preferibilmente. Tuttavia, in caso di lesioni renali posteriori è stato utilizzato in approccio retroperitoneale. Con approccio laparoscopico sono stati utilizzati 3 trocar laparoscopici da 12 mm e 1 da 5 mm. Con approccio robotico sono stati utilizzati 4 braccia robotiche e 4 trocar da 8 mm utilizzando il Sistema DaVinci Xi (Intuitive) e un trocar laparoscopico da 12 mm per il sistema di insufflazione AirSeal. In caso di clampaggio arterioso è stata utilizzata l'ischemia calda. Inoltre, preferibilmente è stato utilizzato un clampaggio arterioso selettivo (arterie segmentarie di I ordine) o super-selettivo (arterie segmentarie di II-III ordine), laddove fattibile a seconda dell'imaging preoperatorio disponibile (2D o 3D) e a seconda dell'anatomia specifica del paziente in corso di chirurgia. In corso di chirurgia robotica, in caso di clampaggio arterioso selettivo sono stati iniettati 10 mg di verde di indocianina endovena dopo il clampaggio di uno o più rami arteriosi segmentari per valutare una corretta e adeguata ischemia dei segmenti renali comprendenti la neoplasia con preservazione dall'ischemia dal restante parenchima renale sano. Nel caso l'ischemia non fosse adeguata, viene eseguito un clampaggio arterioso non selettivo.

#### *8.5 Planning chirurgico*

La pianificazione chirurgica comprendente la necessità di conversione a RN, il tipo di clampaggio arterioso (clampless vs. arteria renale principale vs selettivo o super-selettivo) e la necessità di sutura del sistema caliceale è stato valutato dal chirurgo prima dell'intervento sulla base dell'imaging 2D (nel gruppo di controllo) e sulla base sia dell' imaging 2D sia sulla base del modello 3D (nel gruppo di studio) mediante compilazioni di questionari dedicati: nel gruppo di controllo i questionari vengono compilati dopo visualizzazione dell'imaging 2D; nel gruppo di studio i questionari vengono compilati sia dopo visualizzazione dell'imaging 2D sia dopo visualizzazione del modello 3D in modo progressivo . In corso di chirurgia l'effettiva conversione a RN, il tipo di clampaggio arterioso e la necessità di sutura del sistema caliceale è stato registrato e confrontato con la pianificazione preoperatoria nei due gruppi per valutare il successo del planning preoperatorio. Inoltre nel gruppo di studio, il planning in merito alla tipologia di clampaggio arterioso è stato paragonato tra l'imaging 2D e il modello 3D, valutati progressivamente; inoltre il planning basato sull'imaging 3D valutato prima della chirurgia è stato confrontato con l'effettiva tipologia di clampaggio arterioso eseguito in corso di chirurgia per valutare le eventuali modifiche di planning indotte dal modello 3D e valutare quanto la pianificazione preoperatoria basata sul 3D modeling venga rispettata in corso di chirurgia.

## 8.6 Outcomes

L'outcome primario dello studio è la valutazione dell'impatto della ricostruzione 3D nella pianificazione preoperatoria della PN per quanto riguarda il tasso di conversione a RN, tipo di clampaggio arterioso (clampless vs. clampaggio arterioso non selettivo vs. clampaggio arterioso selettivo o superselettivo) e la necessità di sutura del sistema caliceale.

Gli outcomes secondari sono i seguenti:

1. successo del planning chirurgico in corso di chirurgia per quanto riguarda sia le conversioni a RN, sia il tipo di clampaggio arterioso sia la necessità di sutura del sistema caliceale.
2. impatto della ricostruzione 3D nella riclassificazione delle neoplasie renali a seconda degli score nefrometrici (PADUA e RENAL score) valutati con imaging 2D e imaging 3D nel gruppo di studio;
3. impatto della ricostruzione 3D nel raggiungimento del Trifecta (definito come contemporanea presenza di WIT<20 minuti, margini chirurgici negativi e assenza di complicanze intra e postoperatorie).

## 8.7 Analisi statistiche

Le mediane con intervalli interquartili (IQR) e medie con deviazione standard (SD) sono stati riportati per le variabili continue, numeri e percentuali sono stati riportati per le variabili categoriche. Il test di Mann Withney, il t-test e il test di Chi-quadrato sono stato utilizzato per confrontare la significatività statistica della differente distribuzione delle mediane, medie e variabili categoriche tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo, rispettivamente. Le analisi del presente studio si compongono di vari steps:

1. Confronto nell'intera popolazione di pazienti candidati a PN, fra il gruppo di studio e il gruppo di controllo in termini di dati clinici preoperatori e caratteristiche radiologiche della neoplasia mediante score nefrometrici valutati con imaging 2D, dati intraoperatori, complicanze intra e postoperatorie, dati patologici e di follow-up oncologico (tassi di recidive) e funzionale (con valutazione degli indici di funzionalità renale)
2. Nei pazienti effettivamente sottoposti a intervento di PN, valutazione del tasso di conversione a RN pianificata prima dell'intervento o non pianificata in corso di intervento, tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo
3. Nei pazienti effettivamente sottoposti a intervento di PN, valutazione della pianificazione del tipo di clampaggio arterioso e della necessità di sutura del sistema caliceale, valutazione dell'effettivo tipo di clampaggio arterioso intraoperatorio e dell'effettiva sutura del sistema caliceale e del tasso di aderenza alla pianificazione

chirurgica preoperatoria tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo

4. Nei pazienti effettivamente sottoposti a intervento di PN, valutazione tasso di raggiungimento del Trifecta e analisi delle cause del mancato raggiungimento del Trifecta tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo
5. Nei pazienti effettivamente sottoposti a intervento di PN nel gruppo di studio con modello 3D, la correlazione del PADUA e RENAL score valutati con imaging 2D e con modello 3D è stata effettuata mediante indice di correlazione di Pearson
6. Nei pazienti effettivamente sottoposti a intervento di PN nel gruppo di studio con modello 3D è stato valutato il tasso di riclassificazione del RENAL e PADUA score valutati con imaging 2D e modelli 3D
7. Nei pazienti effettivamente sottoposti a intervento di PN nel gruppo di studio con modello 3D, la concordanza del tipo di clampaggio arterioso valutato progressivamente con imaging 2D e con modello 3D e la concordanza tra il planning preoperatorio valutato con modello 3D e l'effettivo tipo di clampaggio arterioso eseguito in corso di chirurgia è stato valutato mediante test di McNemar.
8. Nei pazienti effettivamente sottoposti a intervento di PN, l'identificazione di predittori di clampaggio arterioso selettivo o superselettivo e della necessità di sutura del sistema caliceale è stata valutata mediante analisi di regressioni logistiche multivariate. Sia per predire l'utilizzo di clampaggio selettivo sia per predire la necessità di sutura caliceale sono stati eseguiti due modelli predittivi multivariati. Nel modello 1, le covariate incluse sono: PADUA score, utilizzo di modelli 3D e approccio chirurgico (open, laparoscopico e robotico). Nel modello 2 le covariate incluse sono: RENAL score, utilizzo di modelli 3D e approccio chirurgico (open, laparoscopico e robotico).

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite mediante SPSS 23.0 per Windows e R statistics v. 3.0.2 (R Foundation, Vienna, Austria). Un valore di significatività  $<0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## 9. RISULTATI

La tabella 1 descrive le caratteristiche generali della popolazione globale di pazienti arruolati nello studio e candidati a PN (n=195) e dopo stratificazione nel gruppo di studio (con pianificazione chirurgica basata su modelli 3D) e nel gruppo di controllo (con pianificazione chirurgica basata su imaging 2D). I due gruppi sono omogenei per quanto concerne caratteristiche cliniche generali e preoperatorie. Non vi sono differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda le dimensioni dei tumori renali e la complessità delle neoplasie renali valutate mediante PADUA e RENAL score sulla base dell'imaging 2D.

**Tabella 1.** Caratteristiche dei pazienti e statistiche descrittive nella popolazione generale (n=195)

	<b>Popolazione globale</b>	<b>Gruppo Controllo (imaging 2D)</b>	<b>Gruppo Studio (3D modeling)</b>	<b>P value</b>
<b>Numero di pazienti, n (%)</b>	195	95	100	
<b>Età (anni)</b> Mediana (IQR)	65 (56-71)	66 (54-72)	65 (58-70)	0.7
<b>Genere, n (%)</b> Maschio Femmina	132 (68.8) 60 (31.3)	64 (69.6) 28 (30.4)	68 (68) 32 (32)	0.8
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b> Mediana (IQR)	26.3 (23.9-29.1)	26.2 (23.9-29)	26.4 (24-29.5)	0.8
<b>ASA score, n (%)</b> 1-2 3-4	128 (66) 66 (34)	57 (60) 38 (40)	71 (71.7) 28 (28.3)	0.9
<b>Hb pre-operatoria (g/dl)</b> Mediana (IQR)	14.3 (13.5-15.4)	14.3 (13-15.3)	14.4 (13.6-15.4)	0.7
<b>Creatinina pre-operatoria (mg/dl)</b> Mediana (IQR)	0.88 (0.76-0.99)	0.88 (0.72-1.01)	0.88 (0.78-0.98)	0.6
<b>eGFR pre-operatorio (ml/min)</b> Median (IQR)	88 (74-98)	87 (74-98)	89 (74-98)	0.7
<b>Sadio clinico, n (%)</b> cT1a cT1b cT2a	144 (73.8) 46 (23.6) 5 (2.6)	69 (72.6) 23 (24.2) 3 (3.2)	75 (75) 23 (23) 2 (2)	0.9
<b>PADUA score, n (%)</b> Mediana (IQR)	8 (7-10)	8 (7-10)	8 (7-10)	0.6
<b>PADUA risk, n (%)</b> Basso Intermedio Alto	63 (32.3) 79 (40.5) 53 (27.2)	30 (31.6) 39 (41.1) 26 (27.4)	33 (33) 40 (40) 27 (27)	0.9
<b>RENAL score, n (%)</b>				

Mediana (IQR)	7 (6-9)	7 (6-9)	7 (6-9)	0.6
<b>RENAL risk, n (%)</b>				
Basso	71 (36.4)	33 (34.7)	38 (38)	0.9
Intermedio	99 (50.8)	50 (52.6)	49 (49)	
Alto	25 (12.8)	12 (12.6)	13 (13)	
<b>Diametro clinico della lesione alla TC (cm)</b>				
Mediana (IQR)	3.1 (2.2-4)	3.2 (2.2-4.2)	3 (2.2-4)	0.9
<b>Tecnica chirurgica, n (%)</b>				
Open	37 (19)	20 (21.1)	17 (17)	0.2
Laparoscopia	25 (12.8)	16 (16.8)	9 (9)	
Robotica	133 (68.2)	59 (62.1)	74 (74)	
<b>Conversione a RN n (%)</b>	20 (10.3)	11 (11.6)	9 (9)	0.6
<b>Conversione a NR *, n (%)</b>				
Pianificato (prima della chirurgia)	10 (50)	3 (27.3)	7 (77.8)	0.03
Non pianificato (durante la chirurgia)	10 (50)	8 (72.7)	2 (2.2)	
3D: 3 Dimensioni; IQR: Intervallo Interquantile; ASA: Società Americana degli anestesisti; BMI: Indice di massa corporea; Hb: emoglobina; eGFR: velocità di filtrato glomerulare stimata; TC: tomografia computerizzata; RN: nefrectomia radicale *considerando i pazienti che sono stati convertiti in nefrectomia radicale				

Nei pazienti sottoposti a PN nel gruppo di studio la rivalutazione degli score nefrometrici PADUA e RENAL con modello 3D rispetto alla valutazione effettuata con l'imaging 2D è risultata concorde per entrambi gli score anche dopo valutazione dei gruppi di rischio per entrambi gli score nefrometrici.

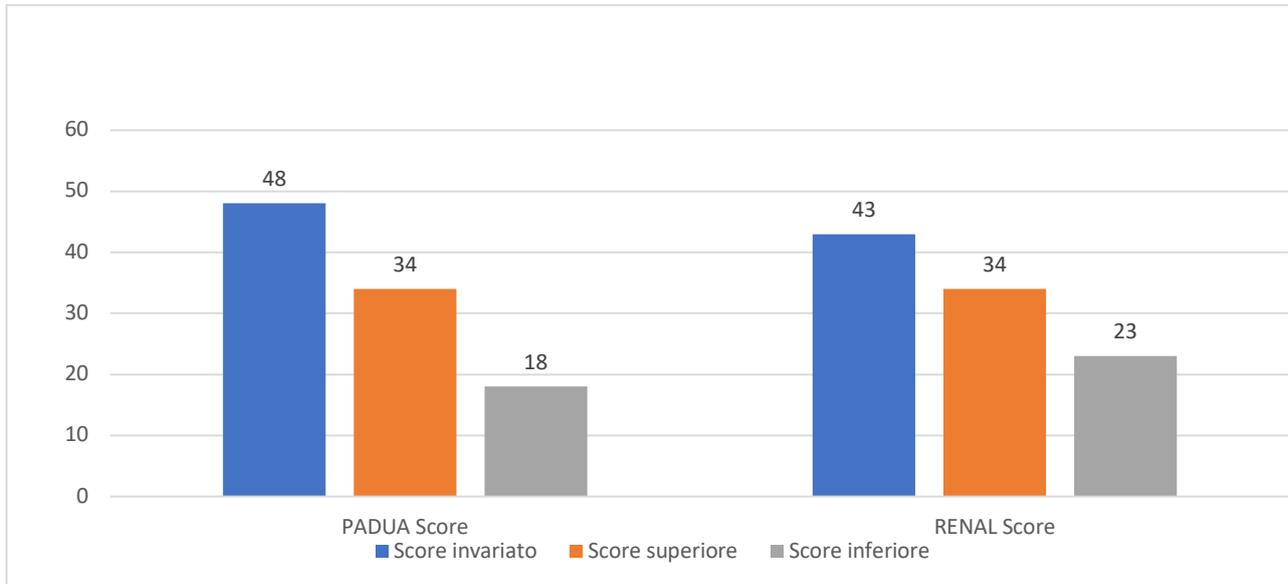
**Tabella 2.** PADUA e R.E.N.A.L score valutati con imaging standard 2D e modelli virtuali 3D in pazienti candidati a PN (n=100)

	Valutazioni imaging 2D	Valutazione 3D modeling	P value
<b>PADUA score, n (%)</b>			
6	13 (13)	7(7)	0.2
7	20 (20)	22(22)	
8	23 (23)	24(24)	
9	17 (17)	22(22)	
10	16(16)	9(9)	
11	7(7)	5(5)	
12	3(3)	10(10)	
13	1(1)	1(1)	
14			

	Valutazioni imaging 2D	Valutazione 3D modeling	P value
<b>PADUA risk, n (%)</b>			
Basso rischio (6-7)	33 (33)	29(29)	0.5
Rischio Intermedio (8-9)	40 (40)	46(46)	
Alto rischio ( $\geq 10$ )	27(27)	25(25)	
<b>R.E.N.A.L. score, n (%)</b>			
4	0 (0)	0 (0)	0.5
5	8(8)	5(5)	
6	15(15)	18(18)	
7	15(15)	15(15)	
8	16(16)	11(11)	
9	17(17)	14(14)	
10	16(16)	19(19)	
11	12(12)	16(16)	
12	1(1)	2(2)	
<b>R.E.N.A.L. risk, n (%)</b>			
Basso (4-6)	38(38)	38 (38)	0,4
Moderato (7-9)	49(49)	44(44)	
Alto (10-12)	13(13)	18(18)	

Tuttavia, nei pazienti candidati a PN nel gruppo di studio, la valutazione del modello 3D ha modificato lo score nefrometrico RENAL inducendo un aumento del punteggio dello score nel 34% dei casi e una riduzione del punteggio dello score nel 18% dei casi, rispetto allo score valutato con l'imaging 2D nello stesso paziente. Analogamente, la valutazione del modello 3D ha modificato lo score nefrometrico PADUA inducendo un aumento del punteggio dello score nel 34% dei casi e una riduzione del punteggio dello score nel 23% dei casi, rispetto all'imaging 2D valutato nello stesso paziente.

**Figura 2.** Rivalutazione di PADUA e RENAL score con 3D modeling rispetto a 2D imaging nei pazienti candidati a PN nel gruppo di studio (n = 100)



In generale, 37 pazienti (19%) sono stati candidati a chirurgia open, 25 (12.8%) a chirurgia laparoscopica e 133 (68.2%) a chirurgia robotica senza differenze significative negli approcci chirurgici tra i due gruppi. 20 pazienti sono stati convertiti a RN senza differenza significativa tra i due gruppi. Tuttavia, nei pazienti del gruppo di studio nel 77.8% dei pazienti la conversione a RN è stata pianificata prima della chirurgia sulla base della revisione del modello 3D evitando possibili complicanze intraoperatorie legate alla dissezione dell'ilo renale o all'isolamento della neoplasia renale, mentre nel gruppo di controllo solo nel 27.3% la conversione a RN è stata pianificata prima della chirurgia sulla base della revisione dell'imaging 2D ( $p=0.03$ ); nella restante percentuale dei casi la conversione a RN è avvenuta in corso di chirurgia. La tabella 2 descrive gli outcomes intraoperatori e postoperatori dei pazienti sottoposti a intervento di PN ( $n=174$ ) nella popolazione generale e dopo stratificazione nel gruppo di studio e nel gruppo di controllo. I tempi operatori globali, tempi di defatting, di dissezione dell'ilo renale, di enucleazione e di ischemia sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi. Nella popolazione globale, 54 pazienti (31.8%) hanno avuto un WIT di 0 minuti, 91 pazienti (53.5%) hanno avuto un WIT di 1-19 minuti e 25 pazienti (14.7%) hanno avuto un WIT  $\geq 20$  minuti, con tempo mediano di WIT di 14 minuti nei pazienti sottoposti a PN con clampaggio arterioso, in assenza di differenze significative tra i due gruppi. Inoltre, tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo non sono state registrate differenze significative per quanto riguarda il tasso di complicanze intraoperatorie (4.4% vs 6%), complicanze postoperatorie (18.7% vs 20.2%), margini chirurgici positivi (4.4% vs 8.3%; tutte le  $p \geq 0.6$ ). Il tasso di raggiungimento del trifecta è risultato del 63.7% dei pazienti sottoposti a PN nel gruppo di studio e del 64.3% dei pazienti sottoposti a PN nel gruppo di controllo ( $p=0.9$ ).

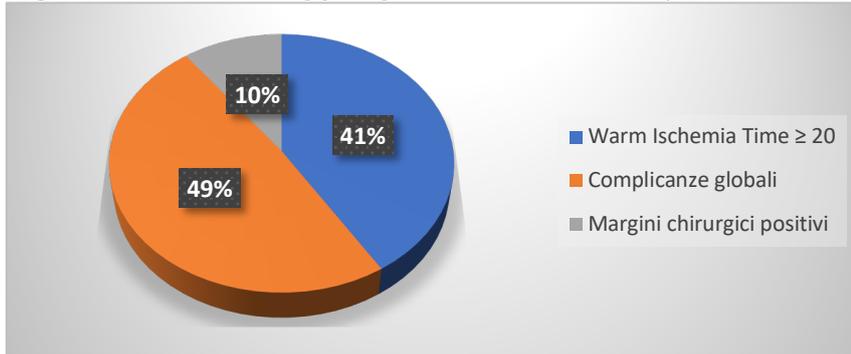
	<b>Popolazione globale</b>	<b>Gruppo Controllo (imaging 2D)</b>	<b>Gruppo studio (3D modeling)</b>	<b>P value</b>
<b>WIT (min), n (%)</b>				
0	54 (31.8)	29 (35.8)	25 (28.1)	0.3
1-19	91 (53.5)	43 (53.1)	48 (53.9)	
≥20	25 (14.7)	9 (11.1)	16 (18)	
<b>WIT (min) *</b>				
Mediana (IQR)	14 (10 – 19)	14 (10 -18)	13.5 (10 -20)	0.9
<b>Tempo operatorio globale (min)</b>				
Media ± SD	171 ± 64	164± 64	178 ± 63	0.2
<b>Tecnica di resezione, n (%)</b>				
Enucleoresezione	55 (31.6)	32 (38.1)	23 (25.6)	0.08
Enucleazione semplice	119 (68.4)	52 (61.9)	67 (74.4)	
<b>Tempo di defatting (min)</b>				
Media ± SD	23 ± 15	23 ± 19	23 ± 13	0.9
<b>Tempo di dissezione dell'ilo (min)</b>				
Media ± SD	19 ± 12	19 ± 13	19 ± 11	0.9
<b>Tempo di enucleazione (min)</b>				
Media ± SD	12 ± 12	11 ± 7	12 ± 15	0.9
<b>Perdita di sangue stimata intraoperatoria (ml)</b>				
Media ± SD	140 ± 50	140 ± 50	130 ± 40	0.6
<b>Complicanze intra-operatorie, n (%)</b>	9 (5.1)	5 (6)	4 (4.4)	0.6
<b>Grado di complicanze post-operatorie n (%)</b>	34 (19.4)	17 (20.2)	17 (18.7)	0.8
<b>Totale</b>	24 (13.7)	13 (15.5)	11 (12.1)	0.5
-Clavien <3	10 (5.7)	4 (4.8)	6 (6.6)	
-Clavien ≥3				
<b>Margini chirurgici positivi, n (%)</b>	11 (6.3)	7 (8.3)	4 (4.4)	0.3
<b>Tempo di degenza (giorni)</b>				
Mediana (IQR)	4 (3-5)	4 (4-5)	4 (3-5)	0.6
<b>Diametro patologico della lesione (cm)</b>				
Mean ± SD	3.4 ± 1.5	3 ± 1.5	3.4 ± 1.5	0.6
<b>Patologia, n (%)</b>				
Benigna	35 (20)	18 (21.4)	17 (18.7)	0.8
Carcinoma a cellule chiare	85 (48.6)	38 (45.2)	47 (51.6)	
Carcinoma papillare	28 (16)	15 (17.9)	13 (14.3)	
Carcinoma cromofobo	21 (12)	9 (10.7)	12 (13.2)	
Altri maligni	6 (3.4)	4 (4.8)	2 (2.2)	

<b>Stadio Patologico**</b> , n (%)				
pT1a	124 (70.9)	59 (70.2)	65 (71.4)	0.3
pT1b	40 (22.9)	17 (20.2)	23 (25.3)	
pT2a	2 (1.1)	1 (2.2)	1 (1.1)	
pT3a	9 (5.1)	7 (8.3)	2 (2.2)	
<b>Trifecta achievement</b> , n (%)	112 (64)	54 (64.3)	58 (63.7)	0.9
WIT: Tempo di ischemia calda; SD: Deviazione standard; *considerando pazienti sottoposti ad approccio con clampaggio; ** considerando i tumori maligni				
Trifecta: WIT<20 min e margini chirurgici negativi e assenza di complicanze				

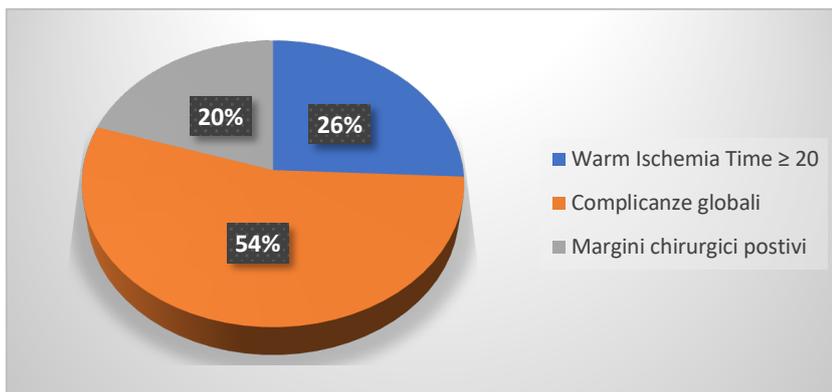
**Tabella 3.** Caratteristiche Intraoperatorie, peri-operatorie e patologiche nella popolazione totale sottoposta a PN (n=175)

Nel gruppo di studio, le cause di mancato raggiungimento del trifecta sono state le seguenti: complicanze per il 49%, tempo di ischemia  $\geq 20$  minuti per il 41% e margini chirurgici positivi per il 10%. Nel gruppo di controllo, le cause di mancato raggiungimento del trifecta sono state le seguenti: complicanze per il 54%, tempo di ischemia  $\geq 20$  minuti per il 26% e margini chirurgici positivi per il 20%.

**Figura 3.** Mancato raggiungimento del Trifecta (Gruppo di studio, 3D modeling =33)



**Figura 4.** Mancato raggiungimento del trifecta (Gruppo di controllo, 2D imaging = 30)



La tabella 4 descrive le principali complicanze intraoperatorie e postoperatorie. Nella popolazione generale, le complicanze postoperatorie chirurgiche più frequenti sono state le seguenti: infezione nel 6.2%, insufficienza renale acuta (IRA) nel 4.6%, sanguinamento con necessità di trasfusioni o embolizzazione nel 5.6% e fistola urinosa nel 1.5%, senza differenza significativa tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo.

**Tabella 4.** Complicanze intraoperatorie e postoperatorie nella popolazione generale (n=194)

	Popolazione globale	Gruppo Controllo (Imaging 2D)	Gruppo Studio (3D modeling)	P value
<b>COMPLICANZE INTRAOPERATORIE</b>				
<b>Sanguinamento, n (%)</b>	7 (3.6)	4 (4.2)	3 (3)	0.7
<b>Lesione pleurica, n (%)</b>	2 (1)	1 (1.1)	1 (1)	0.9
<b>COMPLICANZE POSTOPERATORIE (&lt;30 days)</b>				
<b>TVP-TEP, n (%)</b>	1 (0.5)	0 (0)	1 (1)	0.3
<b>Cardiache, n (%)</b>	8 (4.1)	4 (4.2)	4 (4)	0.9
<b>Ileo paralitico, n (%)</b>	1 (0.5)	0 (0)	1 (1)	0.3
<b>Infezione, n (%)</b>	12 (6.2)	7 (7.4)	5 (5)	0.5
<b>IRA, n (%)</b>	9 (4.6)	4 (95)	5 (5)	0.8
<b>Sanguinamento, n (%)</b>	11 (5.6)	6 (6.3)	5 (5)	0.7
<b>Versamento pleurico, n (%)</b>	1 (0.5)	1 (1.1%)	0 (0)	0.3
<b>Pneumotorace, n (%)</b>	1 (0.5)	1 (1.1%)	0 (0)	0.3
<b>Fistola urinaria, n (%)</b>	3 (1.5)	2 (2.1)	1 (1)	0.5
TVP-TEP: Tromboembolismo venoso profondo-polmonare; IRA: Insufficienza renale acuta				

Nei pazienti sottoposti a PN, la pianificazione del clampaggio arterioso basata sul modello 3D nel gruppo di studio è risultata significativamente differente rispetto alla pianificazione basata sull'imaging 2D nel gruppo di controllo con maggior tasso di pianificazione di clampaggi arteriosi selettivi (51.6% vs. 8.3%) e minore tasso di clampaggio arterioso non selettivo (24.2% vs. 54.8%;  $p < 0.001$ ). In modo analogo, l'effettivo clampaggio arterioso eseguito durante la chirurgia è risultato significativamente differente nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo con maggior tasso di clampaggi arteriosi selettivi (36.3% vs. 9.5%) e minore tasso di clampaggio arterioso non selettivo (35.2% vs. 53.6%;  $p < 0.001$ ). Inoltre, l'aderenza al programma chirurgico in termini di clampaggio arterioso è risultato significativamente superiore nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo. Nel gruppo di studio, il 90.1% dei pazienti in cui è stato pianificato una PN con clampaggio arterioso non selettivo, è stato effettivamente sottoposto a PN con clampaggio arterioso non selettivo, rispetto al 76.1% nel gruppo di controllo ( $p = 0.005$ ). In modo analogo, nel gruppo di studio, il 61.6% dei pazienti in cui è stato pianificato una PN con clampaggio arterioso selettivo, è stato effettivamente sottoposto a PN con clampaggio arterioso selettivo, rispetto al 28.6% nel gruppo di controllo ( $p < 0.001$ ). La pianificazione delle necessità di sutura del sistema caliceale non è risultata differente tra i due gruppi. Tuttavia, in corso di chirurgia, nel gruppo di studio in 23.3% dei pazienti è stata eseguita una sutura del sistema caliceale rispetto al 8.3% del gruppo di controllo ( $p = 0.007$ ). Inoltre, l'aderenza al planning chirurgico in merito alla necessità di sutura del sistema caliceale è risultato significativamente superiore nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo: il 66.6% dei pazienti in cui è stata pianificata la sutura del sistema caliceale con il modello 3D nel gruppo di studio, effettivamente è stato sottoposto a sutura del sistema caliceale in corso di chirurgia, rispetto al 26.1% dei pazienti in cui è stata pianificata la sutura del sistema caliceale con l'imaging 2D nel gruppo di controllo, effettivamente è stato sottoposto a sutura del sistema caliceale in corso di chirurgia ( $p = 0.004$ ).

**Tabella 5.** Sub-analisi in pazienti sottoposti a PN (n= 175) per comparare il planning pre-operatorio e l'approccio intraoperatorio di clampaggio arterioso e la necessità di sutura del sistema caliceale

	<b>Popolazione globale</b>	<b>Gruppo controllo (imaging 2D)</b>	<b>Gruppo studio (3D modeling)</b>	<b>P value</b>
<b>Pianificazione preoperatoria del clampaggio arterioso, n (%)</b>	53 (30.3)	31 (36.9)	22 (24.2)	< 0.001
Senza clampaggio	68 (38.9)	46 (54.8)	22 (24.2)	
Arteria principale	54 (30.9)	7 (8.3)	47 (51.6)	
Selettivo (ramo di I ordine) or Super selettivo (ramo di II – III ordine)				
<b>Effettivo clampaggio arterioso Intraoperatorio, n (%)</b>	57 (32.6)	31 (36.9)	26 (28.6)	< 0.001
Senza clampaggio	77 (44)	45 (53.6)	32 (35.2)	
Arteria principale	41 (23.4)	8 (9.5)	33 (36.3)	
Selettivo (ramo di I ordine) or Super selettivo (ramo di II – III ordine)				
<b>Effettivo clampaggio arterioso Intraoperatorio come pianificato in precedenza, n (%)</b>				
Senza clampaggio	37 (69.8)	23 (74.2)	14 (63.6)	0.05
Arteria principale	55 (80.9)	35 (76.1)	20 (90.1)	0.005
Selettivo (ramo di I ordine) or Super selettivo (ramo di II – III ordine)	31 (57.4)	2 (28.6)	29 (61.7)	<0.001
<b>Pianificazione preoperatoria della sutura caliceale, n (%)</b>	50 (28.7)	23 (27.7)	27 (29.7)	0.8
<b>Necessità intraoperatoria di sutura caliceale, n (%)</b>	28 (16.1)	7 (8.3)	21 (23.3)	0.007
<b>Effettiva necessità intraoperatoria di sutura caliceale come pianificato in precedenza, n (%)</b>	24 (48)	6 (26.1)	18 (66.6)	0.004

Durante un follow up medio di 12.5 mesi, nei pazienti sottoposti a PN si è verificato un incremento medio dei valori di creatinina di 0.04 mg/dl e una riduzione dei valori medi di eGFR di 17, senza alcuna differenza significativa tra i due gruppi. Inoltre, 2 pazienti (2.4%) hanno sviluppato una recidiva di neoplasia renale, entrambi nel gruppo di studio,

**Tabella 6.** Dati post-operatori e di follow-up nei pazienti sottoposti a PN (n=175)

	<b>Popolazione globale</b>	<b>Gruppo controllo (Imaging 2D)</b>	<b>Gruppo studio (3D modeling)</b>	<b>P value</b>
<b>Tempo di follow-up, mesi</b> Media ± SD	12.5±12	15±12	13±11	0.06
<b>Creatinina post-operatoria (mg/dl) all'ultimo follow-up</b> Media ± SD	0.9±0.4	0.9±0.4	1±0.3	0.2
<b>eGFR post-operatorio (ml/min) all'ultimo follow-up</b> Media ± SD	74±24	72±26	76±23	0.3
<b>Δ Creatinina nel sangue (mg/dl)</b> Media ± SD	0.04±0.4	0.02±0.4	0.06±0.3	0.5
<b>Δ eGFR (ml/min)</b> Media ± SD	-17±28	-17±30	-16±26	0.8
<b>Recidiva, n (%)</b> Si	2 (2.4)	0 (0)	2 (3.1)	0.4
SD: deviazione standard; eGFR: velocità di filtrato glomerulare stimata; Δ: Differenza tra valori post-operatori e pre-operatori.				

Nei pazienti sottoposti a PN nel gruppo di studio, la revisione del modello 3D prima della chirurgia ha modificato significativamente il planning chirurgico in merito alla tipologia di clampaggio arterioso, inducendo il chirurgo a pianificare un clampaggio selettivo e super-selettivo in una percentuale di pazienti superiore rispetto alla pianificazione effettuata con l'imaging 2D (49.5% vs 13.2% e 2.2% vs 1.1%;  $p < 0.001$ ). Tuttavia, in corso di chirurgia la tipologia del clampaggio arterioso basata sulla pianificazione effettuata con il modello 3D non è stata rispettata in tutti i pazienti per la presenza di difficoltà tecniche a eseguire effettivamente un clampaggio arterioso selettivo a seconda delle caratteristiche anatomiche del paziente e della neoplasia. Pertanto, in corso di chirurgia, il 35.1% dei pazienti è stato effettivamente sottoposto a PN con clampaggio selettivo rispetto al 51.6% dei pazienti in cui è stato pianificato con il modello 3D un clampaggio arterioso selettivo o superselettivo; mentre il 35.2% è stato sottoposto a PN con clampaggio

arterioso non selettivo rispetto al 24.2% in cui è stato pianificato un clampaggio arterioso non selettivo mediante utilizzo preoperatorio del modello 3D.

**Tabella 7.** Tipologia di clampaggio arterioso pianificato sulla base di imaging convenzionale 2D e del modello 3D in modo progressivo e confronto con l'effettiva tipologia di clampaggio arterioso intraoperatorio (McNeamar test) in pazienti sottoposti a PN nel gruppo di studio (n=91).

	<b>Piano pre-chirurgico basato su imaging 2D</b>	<b>Piano pre-chirurgico basato su modello 3D</b>	<b>P value</b>	<b>Piano pre-chirurgico basato su modello 3D</b>	<b>Effettiva tipologia di clampaggio arterioso intraoperatorio</b>	<b>P value</b>
<b>Livello di clampaggio, n (%)</b>	27 (29.7)	22 (24.2)	<0.001	22 (24.2)	26 (28.6)	0.01
No clampaggio	51(56)	22(24.2)		22(24.2)	32(35.2)	
Arteria principale	12 (13.2)	45 (49.5)		45 (49.5)	29(31.9)	
Selettivo (1 <sup>st</sup> ramo segmentale)	1 (1.1)	2 (2.2)		2 (2.2)	4 (4.4)	
Super selettivo (2 <sup>nd</sup> -3 <sup>rd</sup> ramo segmentale)						

La tabella 8 mostra le analisi di regressione logistica multivariate per predire la necessità di sutura del sistema caliceale in corso di PN. Sono stati sviluppati 2 modelli predittivi multivariati per predire la necessità di sutura del sistema caliceale, aggiustando i modelli per l'utilizzo del modello 3D, la tecnica chirurgica (open, laparoscopica e robotica), PADUA score (nel modello 1) e RENAL score (nel modello 2). Nel Modello 1, il PADUA score (Odd Ratio [OR]: 1.99, 95% Confidence Interval [CI]: 1.46-2.72) e l'utilizzo del modello 3D (OR: 4.57, 95% CI: 1.61-12.94) nel gruppo di studio sono risultati predittori indipendenti di necessità di sutura del sistema caliceale (tutte  $p \leq 0.004$ ). Nel Modello 2, il RENAL score (OR: 1.76, 95% CI: 1.31-2.36) e l'utilizzo del modello 3D nel gruppo di studio (OR: 3.95, 95% CI: 1.47-10.62) sono risultati predittori indipendenti di necessità di sutura del sistema caliceale (tutte  $p \leq 0.007$ ).

**Tabella 8.** Regressione logistica multivariata per predire la sutura dei calici renali nei pazienti sottoposti a PN (175)

	<b>MODELLO 1</b>		<b>MODELLO 2</b>	
	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P value</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P value</b>
<b>PADUA</b>	1.99 (1.46-2.72)	<0.001	-	-
<b>RENAL</b>	-	-	1.76 (1.31-2.36)	<0.001
<b>Modello virtuale 3D</b>				
No	1.0 (ref)	0.004	1.0 (ref)	0.007
Si	4.57 (1.61-12.94)		3.95 (1.47-10.62)	
<b>Approccio chirurgico</b>				
Open	1.0 (ref)	0.8	1.0 (ref)	0.8
Laparoscopico	0.53 (0.05-5.63)	0.6	0.43 (0.04-4.48)	0.5
Robotico	0.74 (0.23-2.45)	0.6	0.82 (0.26-2.63)	0.7
OR: Odd Ratio; CI: Confidence interval				

La tabella 9 mostra le analisi di regressione logistica multivariate per predire il clampaggio arterioso selettivo in corso di PN. Sono stati sviluppati 2 modelli predittivi multivariati per predire il clampaggio arterioso selettivo aggiustando i modelli per l'utilizzo del modello 3D, la tecnica chirurgica (open, laparoscopica e robotica), PADUA score (nel modello 1) e RENAL score (nel modello 2). L'utilizzo del modello 3D è risultato unico predittore indipendente di clampaggio arterioso selettivo sia nel modello 1 (OR: 5.26; 95% CI: 2.22-12.50) sia nel modello 2 (OR: 5.04, 95% CI: 2.14-11.88; (tutte  $p \leq 0.001$ ).

**Tabella 9.** Regressione multivariata per predire il clampaggio arterioso selettivo o superselettivo nei pazienti sottoposti a PN (175)

	<b>MODELLO 1</b>		<b>MODELLO 2</b>	
	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P value</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P value</b>
<b>PADUA</b>	1.19 (0.94-1.49)	0.1	-	-
<b>RENAL</b>	-	-	1.07 (0.86-1.32)	0.6
<b>Modello virtuale 3D</b>				
No	1.0 (ref)	<0.001	1.0 (ref)	<0.001
Si	5.26 (2.22-12.50)		5.04 (2.14-11.88)	
<b>Approccio chirurgico</b>				
Open	1.0 (ref)	0.2	1.0 (ref)	0.2
Laparoscopico	0.33 (0.03-3.31)	0.3	0.28 (0.03-2.83)	0.3
Robotico	1.68 (0.55-5.14)	0.4	1.60 (0.53-4.86)	0.4
OR: Odd Ratio; CI: Confidence interval				

## 10. DISCUSSIONE

L'obiettivo principale della PN comprende l'exeresi del tumore con margini chirurgici negativi, così come la riduzione dei danni potenziali al parenchima renale sano (riducendo i tempi di ischemia e incrementando l'utilizzo del clampaggio selettivo) per ridurre il peggioramento della funzionalità renale postoperatoria che può incrementare il rischio di malattie cardiovascolari e quindi impattare sulla mortalità globale. Inoltre, molti sforzi sono stati fatti negli ultimi anni soprattutto con l'avvento della chirurgia mininvasiva e dell'approccio robotico, per ridurre le complicanze. Pertanto, è stato proposto una outcome ideale della PN definito come trifecta che comprende contemporaneamente l'assenza di margini chirurgici positivi (che espongono il paziente a rischio di recidiva di malattia), l'assenza di complicanze globali e il WIT inferiore a 20 minuti. La precisa definizione anatomica del tumore renale in relazione al parenchima renale sano, il sistema vascolare e il sistema caliceale è fondamentale per ottimizzare la pianificazione chirurgica sia per una resezione della neoplasia più precisa sia per ridurre le complicanze e per massimizzare i risultati funzionali. Inoltre, poiché è stata riportata un'elevata variabilità dell'anatomia vascolare del rene sia dell'ilo renale sia delle ramificazioni arteriose intra renali, una precisa e dettagliata conoscenza anatomica dell'anatomia intrarenale è fondamentale sia per ridurre le possibili complicanze sia per ridurre l'insulto ischemico dovuto al clampaggio arterioso in corso di PN. Infatti, per ridurre il danno da ischemia oltre a ridurre per quanto possibile i tempi di ischemia in caso di clampaggio arterioso non selettivo, sono state proposte tecniche di PN con clampaggio arterioso selettivo o superselettivo per consentire un'adeguata ischemia della regione renale in cui è situata la neoplasia e ridurre l'insulto ischemico al restante parenchima renale sano. Tuttavia, nella maggior parte dei casi è difficile identificare esattamente quali rami arteriosi siano tributari di un preciso segmento renale in quanto l'imaging 2D non consente di definire con precisione le ramificazioni arteriose intrarenali. Inoltre, un sicuro piano di dissezione è strettamente dipendente dal pattern di crescita esofitico o endofitico della neoplasia renale e dai rapporti con il sistema caliceale. Recentemente, l'utilizzo di modelli 3D è stato proposto per migliorare le conoscenze anatomiche in corso di PN e per migliorare la pianificazione chirurgica in vari settori della chirurgia. Infatti, nella chirurgia renale, alcuni autori hanno dimostrato come l'utilizzo di modelli virtuali 3D possono essere validi strumenti per la pianificazione chirurgica, migliorare la percezione della profondità della neoplasia renale in relazione al restante parenchima, migliorare la corretta localizzazione del tumore (soprattutto per lesioni completamente endofitiche) e definire la relazione del tumore con il restante parenchima renale sano, il sistema caliceale e i rami vascolari intrarenali.

Per questo motivo l'utilizzo dei modelli 3D migliorando le conoscenze anatomiche della massa renale può migliorare gli outcomes della PN. A tal proposito un recente studio randomizzato ha dimostrato che i pazienti sottoposti a PN con pianificazione chirurgica mediante modelli 3D hanno tempi operatori inferiori, perdite ematiche inferiori, minor tempo di clampaggio e minore degenza, rispetto a pazienti in cui il planning chirurgico è stato valutato con imaging convenzionale<sup>65</sup>. Inoltre, alcuni autori hanno dimostrato che i modelli 3D consentono una migliore definizione della complessità chirurgica delle masse renali rispetto all'imaging 2D nel definire gli score nefrometrici maggiormente utilizzati (PADUA, RENAL, CSA e ABC score) incrementando l'accuratezza dei modelli 3D rispetto all'imaging 2D nel predire il rischio di complicanze postoperatorie dopo PN<sup>20-21</sup>.

Il presente studio ha dimostrato vari aspetti degni di essere sottolineati.

Nei pazienti candidati a PN nel gruppo di studio, sebbene gli score nefrometrici PADUA e RENAL valutati con imaging 2D e con modelli 3D abbiano documentato una concordanza per

entrambi gli score tra le due differenti misurazioni, la valutazione del modello 3D ha modificato lo score nefrometrico RENAL score inducendo un aumento del punteggio dello score nel 34% dei casi e una riduzione del punteggio dello score nel 18% dei casi e ha modificato lo score nefrometrico PADUA score inducendo un aumento del punteggio dello score nel 34% dei casi e una riduzione del punteggio dello score nel 23% dei casi, rispetto all'imaging 2D valutato nello stesso paziente. Questo dato è in linea con la letteratura recente in cui la valutazione degli score nefrometrici con modelli 3D risulta maggiormente accurata nel predire la complessità anatomica e il rischio di complicanze.

Nonostante non vi siano differenze significative tra il tasso di conversione a RN tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo, le conversioni a RN nella maggior parte dei casi è stata pianificata prima dell'intervento nel gruppo di studio con l'utilizzo del modello 3D rispetto a gruppo di controllo in cui le conversioni a RN sono avvenute durante la chirurgia. La conversione a RN durante la chirurgia comporta il potenziale allungamento dei tempi operatori e incremento del rischio di complicanze legate alla dissezione dell'ilo renale con isolamento dei rami arteriosi segmentari in caso di clampaggio selettivo, che non risulta necessaria se la conversione a RN viene pianificata prima della chirurgia. L'utilizzo dei modelli 3D dimostra quindi un elevato impatto sulla pianificazione chirurgica inducendo il chirurgo a pianificare prima della chirurgia l'eventuale conversione a RN.

Il tasso di raggiungimento del trifecta è risultato sovrapponibile tra i due gruppi (63.7% nel gruppo di studio e 64.3% nel gruppo di controllo;  $p=0.9$ ), pertanto l'utilizzo dei modelli 3D non ha dimostrato un effetto diretto sul raggiungimento del trifecta nei pazienti sottoposti a PN. Nei pazienti sottoposti a PN, la pianificazione del clampaggio arterioso basata sul modello 3D nel gruppo di studio è risultata significativamente differente rispetto alla pianificazione basata sull'imaging 2D nel gruppo di controllo con maggior tasso di pianificazione di clampaggi arteriosi selettivi e minore tasso di clampaggio arterioso non selettivo. La disponibilità del modello 3D induce maggiormente il chirurgo ad essere confidente con l'adozione di un clampaggio arterioso maggiormente selettivo rispetto a quanto venga pianificato con l'imaging convenzionale. In modo analogo, l'effettivo clampaggio arterioso eseguito durante la chirurgia è risultato significativamente differente nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo con maggior tasso di clampaggi arteriosi selettivi e minore tasso di clampaggio arterioso non selettivo. Inoltre, l'aderenza al programma chirurgico in termini di clampaggio arterioso è risultato significativamente superiore nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo. Nel gruppo di studio, il 90.1% dei pazienti in cui è stato pianificato una PN con clampaggio arterioso non selettivo, è stato effettivamente sottoposto a PN con clampaggio arterioso non selettivo; il 61.6% dei pazienti in cui è stato pianificato una PN con clampaggio arterioso selettivo, è stato effettivamente sottoposto a PN con clampaggio arterioso selettivo. Inoltre, nei pazienti sottoposti a PN nel gruppo di studio, la revisione del modello 3D prima della chirurgia ha modificato significativamente il planning chirurgico in merito alla tipologia di clampaggio arterioso, inducendo il chirurgo a pianificare un clampaggio selettivo e super-selettivo in una percentuale di pazienti superiore rispetto alla pianificazione effettuata con l'imaging 2D. Tuttavia, in corso di chirurgia la tipologia del clampaggio arterioso basata sulla pianificazione effettuata con il modello 3D non è stata rispettata in tutti i pazienti per la presenza di difficoltà tecniche a eseguire effettivamente un clampaggio arterioso selettivo a seconda delle caratteristiche anatomiche del paziente e della neoplasia. Per esempio, in caso di presenza di ilo renale particolarmente complesso, presenza di tessuto adiposo adeso o varianti anatomiche del paziente, sebbene sia stato pianificato un clampaggio selettivo, in corso di chirurgia per evitare

complicanze è stato eseguito un clampaggio arterioso non selettivo oppure in assenza di clampaggio a seconda delle caratteristiche della neoplasia. La pianificazione delle necessità di sutura del sistema caliceale non è risultata differente tra i due gruppi. Tuttavia, l'aderenza al planning chirurgico in merito alla necessità di sutura del sistema caliceale è risultato significativamente superiore nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo. Questo dimostra che anche la valutazione della vicinanza della neoplasia con il sistema caliceale e i rapporti con i calici o eventuale infiltrazione, viene meglio valutata con il modello 3D con migliore predizione della necessità di sutura dei calici renali in corso di chirurgia. Nei pazienti sottoposti a clampaggio arterioso (selettivo e non selettivo) i tempi di ischemia sono risultati simili così come le perdite ematiche intraoperatorie. Questo dimostra che nel gruppo di studio in cui sono stati eseguiti un numero significativamente superiore di clampaggi arteriosi selettivi, grazie al modello 3D il tipo di clampaggio arterioso è stata adeguato senza incrementare le perdite ematiche intraoperatorie. Infatti, le complicanze intraoperatorie e postoperatorie, compresi i tipi e le differenti gravità secondo il grado di Clavien, sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi. Infine, alle analisi multivariate, l'utilizzo dei modelli 3D nella pianificazione chirurgica si è rilevato fattore predittivo indipendente insieme al PADUA e RENAL score per valutare la necessità di sutura caliceale e unico fattore predittivo indipendente di utilizzo di clampaggio arterioso selettivo o super-selettivo in corso di PN. Questo sottolinea l'impatto elevato che la disponibilità di un modello 3D fornisce al chirurgo in termini di corretta identificazione delle ramificazioni arteriose intrarenali dell'arteria renale e i rami segmentari tributari del tumore renale in modo da influenzare la pianificazione di un clampaggio arterioso selettivo per ridurre l'ischemia renale al parenchima renale sano per ridurre i rischi di perdita di funzionalità renale.

Nonostante i notevoli punti di forza, nel presente studio sono presenti varie limitazioni. La mancanza di randomizzazione tra i due gruppi può limitare le nostre analisi e costituire un bias di selezione del paziente. I modelli 3D derivano da imaging 2D e possono pertanto essere inaccurati per limitazioni durante le fasi di segmentazione. Infatti, la segmentazione può essere fatta da software completamente automatici o semiautomatici, pertanto, può sottendere errori legati al singolo operatore. Inoltre, sebbene i modelli 3D riproducano fedelmente l'anatomia del rene e delle strutture perirenali, sono derivati da imaging 2D e si possono rilevare alcune variazioni anatomiche intraoperatorie differenti e non rilevate dai modelli 3D che può comportare alcune variazioni tra il planning preoperatorio e quanto effettivamente è la strategia chirurgica in corso di intervento. Inoltre, nel gruppo di studio l'effettiva tipologia di clampaggio arterioso è influenzata sia dall'imaging 2D sia dai modelli 3D mentre nel gruppo di controllo è influenzata solo dall'imaging 2D.

## 11. CONCLUSIONI

L'approccio chirurgico alla PN con pianificazione mediante utilizzo di modelli 3D consente una precisa definizione dell'anatomia intrarenale, delle ramificazioni arteriose, dei rapporti del tumore con il sistema caliceale, il restante parenchima renale sano e il sistema vascolare renale, inducendo il chirurgo a una maggiore pianificazione di PN con clampaggio arterioso selettivo. L'utilizzo dei modelli 3D consente una più precisa valutazione della complessità anatomica dei tumori renali con modifica della valutazione del PADUA e RENAL score rispetto agli score valutati con imaging 2D. Rispetto alla pianificazione chirurgica basata su imaging 2D, la revisione di modelli 3D consente una maggior tasso di conversione a RN pianificate prima della chirurgia, maggior adozione di clampaggio arterioso selettivo con maggior adesione al programma chirurgico rispetto ai pazienti sottoposti a PN con pianificazione basata su imaging 2D, per quanto riguarda tipologia di clampaggio arterioso e necessità di sutura caliceale, senza incrementare le perdite ematiche intraoperatorio né il rischio di complicanze. L'utilizzo dei modelli 3D non ha dimostrato alcun impatto sul raggiungimento del trifecta, ma è risultato predittore indipendente sia di necessità di sutura del sistema caliceale intraoperatorio sia di utilizzo di clampaggio arterioso selettivo in corso di chirurgia.

Questi risultati suggeriscono una futura sempre più diffusa applicazione del 3D modeling in chirurgia renale per l'elevato impatto sul planning preoperatorio, migliore adesione al programma chirurgico con maggiore utilizzo di clampaggio arterioso selettivo con potenziale riduzione del danno cronico alla funzionalità renale. Futuri studi che valutino l'impatto dei modelli 3D sugli outcomes chirurgici e funzionali a lungo termine e in una coorte di pazienti più ampia sono necessari, così come la valutazione dell'impatto del 3D modeling sul training chirurgico e sul counseling con i pazienti per la comprensione della patologia e dell'intervento chirurgico a cui devono sottoporsi. Infine, nuovi parametri morfologici e funzionali derivati dai modelli 3D possono in futuro essere valutati per descrivere l'anatomia e le caratteristiche del tumore renale per definire con più precisione la complessità chirurgica e la correlazione con gli outcomes chirurgici, oncologici e funzionali della PN.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Borghesi M, Brunocilla E, Volpe A, et al. Active surveillance for clinically localized renal tumors: An updated review of current indications and clinical outcomes. *Int J Urol.* 2015;22(5):432-438.
2. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2008;113(1):78-83.
3. Schiavina R, Mari A, Antonelli A, et al. A snapshot of nephron-sparing surgery in Italy: a prospective, multicenter report on clinical and perioperative outcomes (the RECORd 1 project). *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(3):346-352.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* Apr 2013;49(6):1374-1403.
5. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019;75(5):799-810.
6. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* Sep 2009;182(3):844-853.
7. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* Nov 2009;56(5):786-793.
8. Gill IS, Eisenberg MS, Aron M, et al. "Zero ischemia" partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol.* 2011;59(1):128-134.
9. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol.* 2015;68(6):980-992.
10. Silberstein JL, Maddox MM, Dorsey P, Feibus A, Thomas R, Lee BR. Physical models of renal malignancies using standard cross-sectional imaging and 3-dimensional printers: a pilot study. *Urology.* Aug 2014;84(2):268-272.
11. Zhang Y, Ge HW, Li NC, et al. Evaluation of three-dimensional printing for laparoscopic partial nephrectomy of renal tumors: a preliminary report. *World journal of urology.* Apr 2016;34(4):533-537.
12. Komai Y, Sugimoto M, Gotohda N, et al. Patient-specific 3-dimensional Printed Kidney Designed for "4D" Surgical Navigation: A Novel Aid to Facilitate Minimally Invasive Off-clamp Partial Nephrectomy in Complex Tumor Cases. *Urology.* May 2016;91:226-233.
13. Knoedler M, Feibus AH, Lange A, et al. Individualized Physical 3-dimensional Kidney Tumor Models Constructed From 3-dimensional Printers Result in Improved Trainee Anatomic Understanding. *Urology.* Jun 2015;85(6):1257-1261.
14. Bianchi L, Barbaresi U, Cercenelli L et al. The Impact of 3D Digital Reconstruction on the Surgical Planning of Partial Nephrectomy: A Case-control Study. *Still Time for a Novel Surgical Trend? Clin Genitourin Cancer.* 2020 Dec;18(6):e669-e678.
15. Schiavina R, Bianchi L, Borghesi M, et al. Three-dimensional digital reconstruction of renal model to guide preoperative planning of robot-assisted partial nephrectomy. *Int J Urol.* 2019;26(9):931-932.
16. Checcucci E, Amparore D, Fiori C, et al. 3D imaging applications for robotic urologic surgery: an ESUT YAUWP review. *World J Urol.* 2019.

17. Porpiglia F, Bertolo R, Checcucci E, et al. Development and validation of 3D printed virtual models for robot-assisted radical prostatectomy and partial nephrectomy: urologists' and patients' perception. *World J Urol.* 2018;36(2):201-207.
18. Porpiglia F, Fiori C, Checcucci E, Amparore D, Bertolo R. Hyperaccuracy Three-dimensional Reconstruction Is Able to Maximize the Efficacy of Selective Clamping During Robot-assisted Partial Nephrectomy for Complex Renal Masses. *Eur Urol.* 2018;74(5):651-660.
19. Schiavina R, Bianchi L, Chessa F et al. Augmented Reality to Guide Selective Clamping and Tumor Dissection During Robot-assisted Partial Nephrectomy: A Preliminary Experience. *Clin Genitourin Cancer.* 2021 Jun;19(3):e149-e155.
20. Porpiglia F, Amparore D, Checcucci E, et al. Three-dimensional virtual imaging of renal tumours: a new tool to improve the accuracy of nephrometry scores. *BJU Int.* 2019;124(6):945-954.
21. Bianchi L, Schiavina R, Bortolani B et al. Interpreting nephrometry scores with three-dimensional virtual modelling for better planning of robotic partial nephrectomy and predicting complications. *E.Urol Oncol.* 2021 Sep 14:S1078-1439(21)00342-2. doi
22. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU international.* Apr 2008;101(8):949-958.
23. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer E. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *International journal of cancer. Journal international du cancer.* Nov 15 1994;59(4):494-504.
24. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *British journal of cancer.* Sep 28 2001;85(7):984-990.
25. Haas NB, Nathanson KL. Hereditary kidney cancer syndromes. *Advances in chronic kidney disease.* Jan 2014;21(1):81-90.
26. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* Jul 2016;70(1):93-105.
27. Sokhi HK, Mok WY, Patel U. Stage T3a renal cell carcinoma: staging accuracy of CT for sinus fat, perinephric fat or renal vein invasion. *The British journal of radiology.* Jan 2015;88(1045):20140504.
28. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology.* Sep 2009;74(3):535-539.
29. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* Mar 2004;171(3):1071-1076.
30. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol.* Mar 2007;177(3):862-866.
31. Alharbi FM, Chahwan CK, Le Gal SG, Guleryuz KM, Tillou XP, Doerfler AP. Intraoperative ultrasound control of surgical margins during partial nephrectomy. *Urology annals.* Oct-Dec 2016;8(4):430-433.
31. Gill IS, Abreu SC, Desai MM, et al. Laparoscopic ice slush renal hypothermia for partial nephrectomy: the initial experience. *J Urol.* Jul 2003;170(1):52-56.

32. Cacciamani GE, Medina LG, Gill TS, et al. Impact of Renal Hilar Control on Outcomes of Robotic Partial Nephrectomy: Systematic Review and Cumulative Meta-analysis. *European urology focus*. Feb 5 2018.
33. Tobis S, Knopf JK, Silvers CR, et al. Near infrared fluorescence imaging after intravenous indocyanine green: initial clinical experience with open partial nephrectomy for renal cortical tumors. *Urology*. Apr 2012;79(4):958-964.
34. Demir O, Bozkurt O, Celik S, et al. Partial nephrectomy vs. radical nephrectomy for stage I renal cell carcinoma in the presence of predisposing systemic diseases for chronic kidney disease. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. Jul 2017;33(7):339-343.
35. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. Apr 2011;59(4):543-552.
36. Kaushik D, Kim SP, Childs MA, et al. Overall survival and development of stage IV chronic kidney disease in patients undergoing partial and radical nephrectomy for benign renal tumors. *Eur Urol*. Oct 2013;64(4):600-606.
37. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*. Sep 23 2004;351(13):1296-1305.
38. Lane BR, Demirjian S, Derweesh IH, et al. Survival and Functional Stability in Chronic Kidney Disease Due to Surgical Removal of Nephrons: Importance of the New Baseline Glomerular Filtration Rate. *Eur Urol*. Dec 2015;68(6):996-1003.
39. Sun M, Bianchi M, Trinh QD, et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged  $\geq 75$  years with multiple comorbidities. *BJU international*. Jan 2013;111(1):67-73.
40. Tugcu V, Bitkin A, Sonmezay E, Polat H, Ilbey YO, Tasci AI. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica*. Dec 2011;83(4):175-180.
41. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al. Laparoscopic Nephrectomy: Initial Case Report. *J Urol*. Feb 2017;197(2S):S182-S186.
42. Ng CS, Gill IS, Ramani AP, et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: patient selection and perioperative outcomes. *J Urol*. Sep 2005;174(3):846-849.
43. Gill IS, Grune MT, Munch LC. Access technique for retroperitoneoscopy. *J Urol*. Sep 1996;156(3):1120-1124.
44. Guillonneau B, Jayet C, Tewari A, Vallancien G. Robot assisted laparoscopic nephrectomy. *J Urol*. Jul 2001;166(1):200-201.
45. Patel HD, Mullins JK, Pierorazio PM, et al. Trends in renal surgery: robotic technology is associated with increased use of partial nephrectomy. *J Urol*. Apr 2013;189(4):1229-1235.
46. Marescaux J, Leroy J, Rubino F, et al. Transcontinental robot-assisted remote telesurgery: feasibility and potential applications. *Annals of surgery*. Apr 2002;235(4):487-492.

47. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol.* May 2012;61(5):972-993.
48. Lieser G, Simmons MN. Developments in kidney tumor nephrometry. *Postgraduate medicine.* May 2011;123(3):35-42.
49. Hew MN, Baseskioglu B, Barwari K, et al. Critical appraisal of the PADUA classification and assessment of the R.E.N.A.L. nephrometry score in patients undergoing partial nephrectomy. *J Urol.* Jul 2011;186(1):42-46.
50. Bylund JR, Gayheart D, Fleming T, et al. Association of tumor size, location, R.E.N.A.L., PADUA and centrality index score with perioperative outcomes and postoperative renal function. *J Urol.* Nov 2012;188(5):1684-1689.
51. Baumert H, Ballaro A, Shah N, et al. Reducing warm ischaemia time during laparoscopic partial nephrectomy: a prospective comparison of two renal closure techniques. *Eur Urol.* Oct 2007;52(4):1164-1169.
52. Volpe A, Blute ML, Ficarra V, et al. Renal Ischemia and Function After Partial Nephrectomy: A Collaborative Review of the Literature. *Eur Urol.* Jul 2015;68(1):61-74.
53. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol.* Jul 2001;166(1):6-18.
54. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol.* Sep 2010;58(3):340-345.
55. Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, et al. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol.* Oct 2009;56(4):625-634.
56. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery.* Aug 2004;240(2):205-213.
57. Zargar H, Allaf ME, Bhayani S, et al. Trifecta and optimal perioperative outcomes of robotic and laparoscopic partial nephrectomy in surgical treatment of small renal masses: a multi-institutional study. *BJU international.* Sep 2015;116(3):407-414.
58. Borghesi M, Brunocilla E, Schiavina R, Martorana G. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: incidence, clinical impact, and management. *Clinical genitourinary cancer.* Mar 2013;11(1):5-9.
59. Wood EL, Adibi M, Qiao W, et al. Local Tumor Bed Recurrence Following Partial Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses. *J Urol.* Feb 2018;199(2):393-400.
60. Castellucci R, Primiceri G, Castellani P, et al. Trifecta and Pentafecta Rates After Robotic Assisted Partial Nephrectomy: Comparative Study of Patients with Renal Masses <4 and >=4 cm. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A.* Mar 1 2018.
61. Arora S, Abaza R, Adshead JM, et al. 'Trifecta' outcomes of robot-assisted partial nephrectomy in solitary kidney: a Vattikuti Collective Quality Initiative (VCQI) database analysis. *BJU international.* Jan 2018;121(1):119-123.
62. Tufek I, Mourmouris P, Doganca T, et al. Robot-Assisted Partial Nephrectomy for T1b Tumors: Strict Trifecta Outcomes. *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons.* Jan-Mar 2017;21(1).
63. Yerram N, Dagenais J, Bryk D, et al. Trifecta Outcomes in Multifocal Tumors: A Comparison Between Robotic and Open Partial Nephrectomy. *Journal of endourology / Endourological Society.* May 23 2018.

64. Hung AJ, Cai J, Simmons MN, Gill IS. "Trifecta" in partial nephrectomy. *J Urol*. Jan 2013;189(1):36-42.
65. Joseph D Shirk, David D Thiel, Eric M Wallen et al. Effect of 3-Dimensional Virtual Reality Models for Surgical Planning of Robotic-Assisted Partial Nephrectomy on Surgical Outcomes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019 Sep 4;2(9):e1911598.

