

INDICE

1. Introduzione	3
1.1 Epidemiologia ed eziologia	4
1.2 Anatomia Patologica.....	6
1.3 Fattori prognostici	11
1.4 Vie di diffusione.....	14
1.5 Clinica	14
1.6 Diagnosi	15
1.7 Terapia.....	19
1.8 La chirurgia renale radicale	21
1.8 La chirurgia renale conservativa	22
1.9 Tecniche chirurgiche renali conservative	24
1.10 Chirurgia renale conservativa mini-invasiva: approccio videolaparoscopico e robotico	26
1.11 Chirurgia renale conservativa videolaparoscopica	27
1.12 Chirurgia renale conservativa robotica	29
2. ASPETTI LEGATI ALLA CHIRURGIA RENALE CONSERVATIVA	31
2.1 Aspetti Generali	31
2.2 Clampaggio e modalità d'ischemia	32
2.3 Nefrometria dei tumori renali	35
2.4. Complicanze intra e postoperatorie	39
2.5. Risultati ed efficacia della chirurgia renale conservativa: lo score Trifecta	42
3. SCOPI DELLO STUDIO	43
4. MATERIALI E METODI	44
4.1. Variabili analitiche e metodo di raccolta dati	44
4.2 Analisi statistica	51
5. RISULTATI	53
5.1. Distribuzione di PN e RN nei centri aderenti al RECORD-2	53
5.2. Analisi delle caratteristiche dei pazienti sottoposti a nefrectomia parziale	58

5.3 Analisi degli outcomes in pazienti trattati con PN per tumori clinicamente localizzati T1-2N0M0.....	65
5.3.1 <i>Analisi complessiva delle complicanze e sviluppo del nomogramma predittivo di rischio</i>	65
5.3.2 <i>Analisi specifica delle complicanze, outcomes perioperatori e a medio termine nei pazienti trattati con PN mini-invasiva con accesso transperitoneale vs retroperitoneale</i>	74
5.3.3 <i>Analisi specifica delle complicanze, outcomes perioperatori e a medio termine nei pazienti con tumori complessi (PADUA ≥ 10)</i>	81
5.3.4 <i>Incidenza di AKI e analisi dei suoi predittori in pazienti trattati con on-clamp PN per tumore renale localizzato</i>	87
5.3.5 <i>Incidenza e modelli di predizione di margini positivi dopo nefrectomia parziale</i>	93
5.4 Confronto degli outcomes perioperatori e a lungo termine in pazienti trattati con PN e RN per tumori clinicamente localizzati T1N0M0	98
4. DISCUSSIONE	107
5. CONCLUSIONI	117
6. BIBLIOGRAFIA	118

1. INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia ed Eziologia

Il carcinoma renale (Renal Cell Carcinoma, RCC) è la più comune neoplasia renale, costituendo circa il 90% dei tumori renali maligni e circa il 2-3% di tutte le neoplasie maligne dell'uomo. La sua incidenza raggiunge i 7 casi su 100.000 abitanti per gli uomini e i 3 casi su 100.000 per le donne. Negli ultimi decenni l'incidenza del RCC aggiustata per l'età ha mostrato un aumento negli Stati Uniti come nella maggior parte delle nazioni europee, con tasso di crescita annuo di circa il 3%, nonostante in alcuni paesi il trend di incidenza e mortalità sia in diminuzione, come nel caso di Danimarca e Svezia, regioni in cui è stata notata una continua riduzione dell'incidenza [1,2].

Il ricorso sempre più frequente a metodiche d'imaging, come ecografia e TC, ha aumentato il numero di diagnosi incidentali di tumori del rene, dimostrando, in questi casi, uno stadio d'invasione frequentemente localizzato [3]. Inoltre, lo stadio della malattia alla diagnosi correla significativamente con la sopravvivenza e solo in minor parte con il grado e l'istotipo, presentando una sopravvivenza media a 5 anni del 50-90 % per i pazienti con forme clinicamente localizzate, e del 13-0% per quelli con malattia metastatica [4].

La mortalità del RCC è di circa 4 casi su 100.000 abitanti con un incremento annuo dell'1.5-5.9% e con un tasso di mortalità quasi doppio per il sesso maschile (**Figura 1**) [5].

Nel 2006 nell'Unione Europea sono stati stimati circa 63.300 nuovi casi di RCC e 26.400 di morti correlate a questa malattia [6].

Inoltre è presente una predominanza del sesso maschile con un rapporto di 1,5:1 e un picco d'incidenza massimo tra la sesta e la settima decade d'età. Infine, l'incidenza è risultata maggiore nei paesi industrializzati [7].

L'eziopatogenesi del RCC, non ancora completamente chiarita, è multifattoriale. Numerosi fattori di rischio, sia genetici che ambientali sono stati chiamati in causa, tra questi ultimi in particolare sono presenti: l'obesità, l'ipertensione ed il fumo di sigaretta. Particolari esposizioni occupazionali a carcinogeni, quali l'Asbesto, il Cadmio e alcuni solventi sono considerati fattori di rischio minori per lo sviluppo di RCC [8].

Circa il 2-3 % dei carcinomi a cellule renali ha, invece, origine familiare. Tra le più importanti sindromi genetiche associate a RCC ereditario troviamo: la Sindrome di Von Hippel Lindau, il carcinoma renale papillare ereditario e le traslocazioni reciproche bilanciate tra cromosomi 3 e 8 e tra cromosomi 3 e 6 [9].

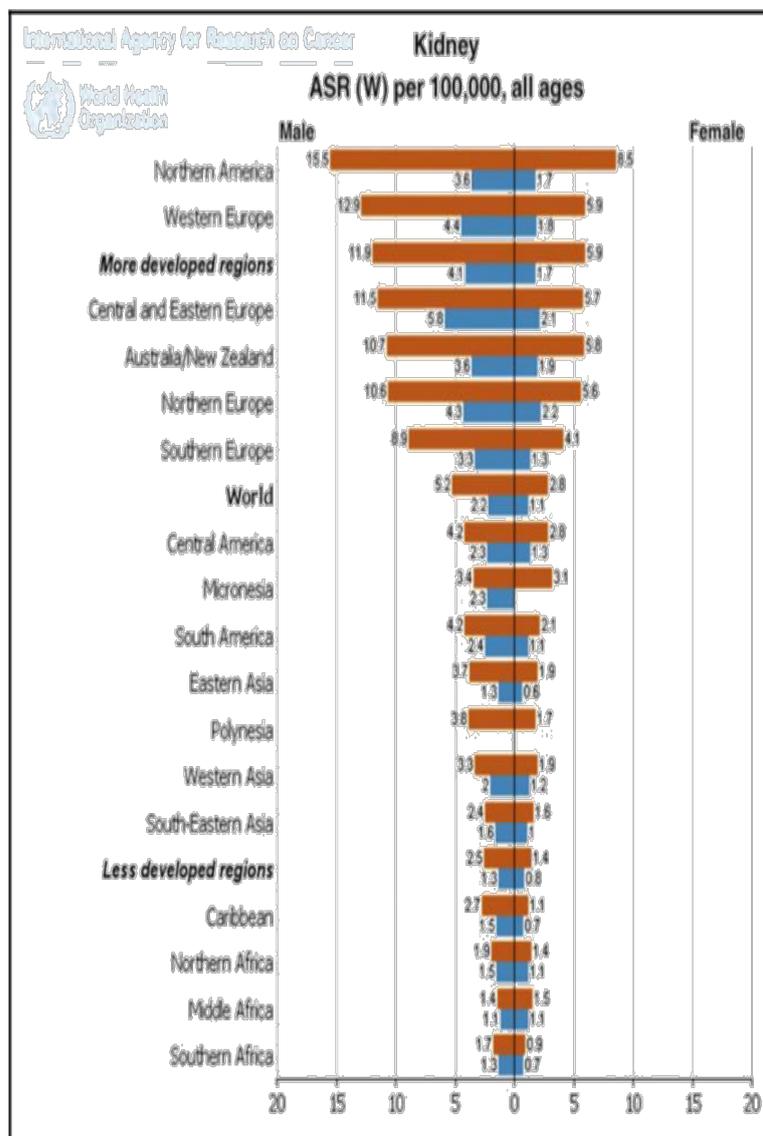


Figura 1: Tassi standardizzati per età di incidenza e mortalità per tumore del rene nei due sessi e nelle diverse zone geografiche [10].

1.2 Anatomia Patologica

Le neoplasie renali comprendono un ampio spettro di entità istopatologiche (**Figura 2**) [11,12].

Le forme più frequenti sono:

- il carcinoma renale a cellule chiare (70-80%)
- il carcinoma papillare (10-15%)
- il carcinoma renale cromofobo (5%)
- il carcinoma del dotto collettore (1%) [13].

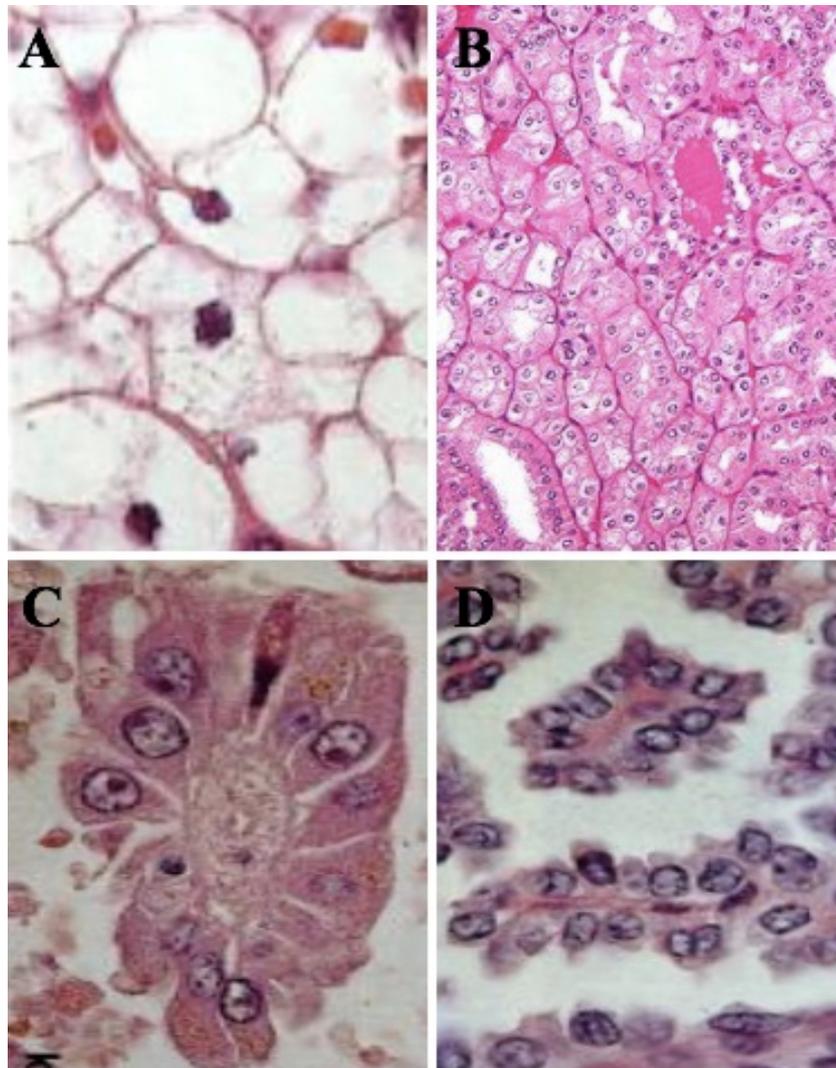


Figura 2: (A) Carcinoma renale a cellule chiare: caratterizzato da un citoplasma chiaro ed un nucleo voluminoso, mostra uno sviluppo di tipo acinare.

(B) Carcinoma a cellule cromofobe: presenta foglietti di cellule eosinofile con all'interno membrane citoplasmatiche che ricordano la parete cellulare di cellule vegetali

(C) Carcinoma papillare basofilo (tipo 1): presenta un'architettura papillare, caratterizzata da una parte interna di tipo fibrovascolare ricca di istiociti ed una porzione esterna ricca di piccole cellule a nucleo ovoidale.

Carcinoma papillare eosinofilo (tipo 2): presenta cellule voluminose con un citoplasma eosinofilo e nuclei ad alto grado di differenziazione (G1) con una pseudostratificazione lungo il core fibrovascolare.

Caratteri macroscopici e microscopici

- Il carcinoma renale a cellule chiare rappresenta l'istotipo più frequente. Si presenta generalmente come una massa sferica, di dimensioni variabili e di colore grigio-giallastro, talora con aree di necrosi ischemica, focolai emorragici e calcificazioni all'interno. Solitamente la lesione ha margini ben definiti ed è priva di una componente capsulare, ma spesso è caratterizzata dalla presenza di una pseudocapsula, data dalla crescita della neoplasia che si espande, comprimendo perifericamente il parenchima e lo stroma. Microscopicamente il carcinoma renale a cellule chiare è costituito da cellule di forma sferica o poligonale con citoplasma chiaro o granulare per la presenza di un abbondante contenuto di glicogeno e lipidi, successivamente rimosso durante le procedure istologiche di routine, facendo così apparire otticamente vuoto al microscopio ottico, dopo colorazione con ematossilina ed eosina, il citoplasma delle cellule. La tipologia di crescita varia da una forma solida ad una trabecolare o tubulare. La maggior parte di questi tumori è ben differenziata, sebbene alcuni presentino marcati caratteri di atipia cellulare.
- Il carcinoma papillare è caratterizzato da una tipologia di crescita papillare e si può presentare in forma solida o avere un aspetto cistico ed emorragico, soprattutto se di grandi dimensioni. Microscopicamente è costituito da cellule cuboidali o cilindriche organizzate in formazioni papillari. Nel 1997, Delahunt ed Eble hanno descritto due sottotipi di carcinoma papillare, il tipo 1 in cui la papilla presenta un epitelio monostratificato, con citoplasma basofilo e con nuclei privi di nucleoli evidenti ed il tipo 2, che è invece

costituito da papille rivestite da epitelio pseudo-stratificato, con citoplasma più eosinofilo e con grado nucleare più elevato.

- Il carcinoma renale cromofobo si presenta macroscopicamente di colorito brunastro o marrone. L'aspetto microscopico è caratterizzato da grandi cellule poligonali con citoplasma debolmente eosinofilo ed in genere è presente un alone perinucleare.
- Il carcinoma del dotto collettore è una variante rara che origina dalle cellule del dotto collettore nella midollare. È costituito da canali anomali rivestiti da epitelio marcatamente atipico.

La differenziazione sarcomatoide può essere osservata in tutti gli istotipi e rappresenta un fattore prognostico negativo, in quanto indice di un più alto grado tumorale e di più alta aggressività clinica.

Il carcinoma renale si espande localmente all'interno del parenchima renale a livello della corticale e della midollare, può invadere il seno renale e/o oltrepassare la capsula renale invadendo il grasso perirenale e la ghiandola surrenale. In fasi avanzate può infiltrare la capsula di Gerota e coinvolgere la parete o gli organi peritoneali. Il carcinoma renale è caratterizzato da un particolare trofismo per il tessuto vascolare con una tendenza a invadere la vena renale e a dare una precoce metastatizzazione per via ematogena. Le sedi più comuni di metastasi a distanza sono, in ordine di frequenza, il polmone, l'osso e l'encefalo. Circa il 30% dei pazienti presenta evidenza di metastasi alla diagnosi.

Secondo studi con tecniche di immunocitochimica, il carcinoma renale origina primariamente dall'epitelio del tubulo prossimale. Questo è probabilmente vero per il carcinoma renale a cellule chiare ed il carcinoma papillare. Tuttavia, non è escluso che altre varianti istologiche di carcinoma renale originino da componenti più distali del nefrone [14].

Il grado di Fuhrman, universalmente accettato dal 1982, descrive l'aspetto delle cellule tumorali al microscopio, in particolare fornisce informazioni sulla dimensione e la forma del nucleo e sul numero e la forma dei nucleoli. Questo sistema di grading prevede 4 gradi:

I tumori G1 hanno cellule con nuclei piccoli (10 µm circa), rotondi e uniformi e con nucleolo assente o inconsistente.

I tumori G2 hanno nuclei più grandi (15 μ m circa), di morfologia irregolare e nucleoli visibili.

I tumori G3 hanno nuclei molto grandi (20 μ m circa) con margini del tutto irregolari e nucleoli evidenti già a basso ingrandimento.

I tumori G4 infine differiscono dai G3 perchè contengono nuclei multilobati e di forma bizzarra, con grossolani addensamenti di cromatina (**Figura 3**) [15].

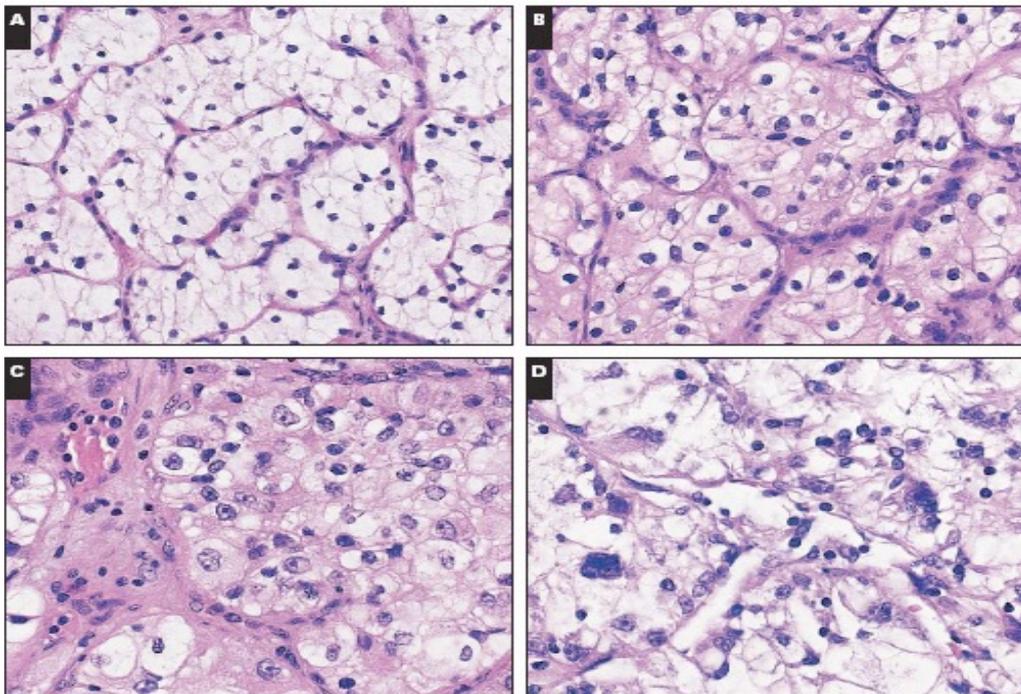


Figura 3: grading nucleare di Fuhrman per RCC, immagini in H&E x400.

A, grado 1. B, grado 2. C, grado 3. D, grado 4.

Il grado istologico fornisce informazioni sul comportamento del tumore: più alto è il numero, più le cellule tumorali sono aggressive. Il sistema di Fuhrman, pur rappresentando un fattore prognostico indipendente, in particolare per il carcinoma renale a cellule chiare e per il carcinoma papillare, ha dimostrato nel corso degli anni una scarsa riproducibilità interosservatore. Pertanto, di recente, è stato proposto un nuovo sistema di grading dei tumori renali ISUP (International Society of Urological Pathology) basato sulla prominenza dei nucleoli:

- grado 1: nucleoli assenti o incospicui a 400X
- grado 2: nucleoli distintamente visibili a 400X ma non visibili o incospicui a 100X

- grado 3: nucleoli distintamente visibili a 100X
- grado 4: tumori con differenziazione sarcomatoide/rabdoide o con cellule giganti o con estremo polimorfismo nucleare

Si ritiene che in un prossimo futuro il sistema di grading ISUP debba sostituire il sistema di Fuhrman [16-18].

Infine, nel corso degli ultimi anni, è stata posta molta attenzione allo sviluppo di nuove classificazioni basate su parametri biomolecolari, che potrebbero permettere sia una diagnosi anticipata e più accurata, sia strategie terapeutiche focalizzate ai bisogni del singolo paziente, in virtù dei target biomolecolari del tumore [19].

1.3 Fattori prognostici

Generalmente, in tutti i tipi di carcinoma a cellule renali, la prognosi peggiora con l'aumentare dello stadio clinico e del grado istopatologico [20].

I fattori che influenzano la prognosi possono essere suddivisi in anatomici, istologici, clinici e molecolari.

- Fattori Anatomici: includono il diametro tumorale, l'invasione del sistema venoso, della capsula renale o del seno renale, l'invasione della ghiandola surrenale, l'invasione della fascia di Gerota, il coinvolgimento linfonodale e le metastasi a distanza. Ciascuno di questi aspetti viene classificato nel sistema di staging TNM, universalmente accettato, che considera tre parametri: dimensioni del tumore primitivo ed infiltrazione locale (T), coinvolgimento dei linfonodi regionali adiacenti al tumore (N) e presenza di metastasi a distanza (M). Ciascuna categoria, a sua volta, è divisa in sottogruppi a seconda delle dimensioni progressivamente crescenti del tumore, del numero di linfonodi coinvolti, e della presenza o meno di metastasi a distanza (**Tabella 1**).

T Tumore Primitivo	
Tx	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Nessun segno di tumore primitivo
T1	Tumore ≤ 7 cm limitato al rene
T1a	≤ 4 cm
T1b	> 4 cm ≤ 7 cm
T2	Tumore > 7 cm limitato al rene
T3	Tumore che si estende nelle vene maggiori o al surrene o al tessuto perirenale senza superare la fascia di Gerota ≤ 4 cm
T3a	Estensione del tumore al surrene o al tessuto perirenale senza superare la fascia di Gerota

T3b	Estensione del tumore alla/e Vena/e renale/i o alla vena Cava sotto il diaframma
T3	Estensione alla/e vena/e renale/i o alla V.Cava sopra il diaframma
T4	Estensione della neoplasia oltre la fascia di Gerota
N Linfonodi regionali	
Nx	Lo stato dei linfonodi non può essere definito
N0	Metastasi ai linfonodi regionali assenti
N1	Metastasi in un singolo linfonodo regionale
N2	Metastasi in più linfonodi regionali
N3	Metastasi in un linfonodo > 5 cm (dimensione massima)
M Metastasi a distanza	
Mx	Metastasi non accertabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Tabella 1: Stadiazione TNM del Carcinoma a cellule renali.

- **Fattori Istologici:** includono il grading di Fuhrman, il tipo istologico, la presenza di differenziazione sarcomatoide, l'invasione microvascolare, la necrosi tumorale e l'invasione microscopica del sistema collettore. Ancora oggi rimane dibattuto l'effettivo ruolo prognostico del *tipo istologico*. Infatti, la prognosi associata all'istotipo cromofobo è migliore rispetto al papillare che, a sua volta, è migliore rispetto al convenzionale carcinoma a cellule chiare; si deve notare, però, come l'informazione prognostica fornita dal tipo istologico venga persa quando si stratificano i tumori in base allo stadio clinico TNM [20]. Nel caso specifico del tumore papillare, invece, è di grande significato prognostico il sottotipo istologico: il tipo I ha una prognosi migliore rispetto al tipo II, che è spesso associato sia a grande aggressività citologica che clinica e presenta una significativa tendenza a sviluppare metastasi. La *differenziazione sarcomatoide* si presenta in circa il 5% dei tumori

renali a cellule chiare ed è verosimilmente dovuta ad un'espansione clonale di cellule neoplastiche che acquistano progressivamente nuove variazioni alleliche rispetto alle altre cellule chiare [21]. Infine l'*invasione microscopica dei dotti collettori* è dovuta ad un coinvolgimento distale del nefrone, ha una localizzazione centrale e si caratterizza per una bassa prognosi dovuta alla bassa risposta alla terapia a bersaglio molecolare [22].

- Fattori clinici: i più importanti sono rappresentati dal performance status, dalla presenza di sintomi alla diagnosi, dalla presenza di sindromi paraneoplastiche e dalla conta piastrinica [20]. I fattori che influenzano la prognosi del paziente possono essere analizzati attraverso modelli diversi. Nel carcinoma a cellule renali localizzato, i modelli UISS (University of California Integrated Score System) e il SSIGN (Stage, Size, Grade and Necrosis) della Mayo Clinic analizzano variabili quali lo stadio TNM, il grado di salute generale mediante lo *score* ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) e le caratteristiche istopatologiche del tumore. Nei tumori metastatici, invece, il modello di Motzer (MSKCC) e il modello di Heng valutano lo stato generale del paziente attraverso il Karnofsky status e altri fattori, quali il ritardo tra diagnosi e trattamento, la concentrazione di LDH, calcio, emoglobina, neutrofilii e piastrine nel sangue.
- Infine, numerosi fattori molecolari sono stati studiati come fattori prognostici in pazienti con tumore renale. Tra questi sono da ricordare: l'anidrasi carbonica IX (CAIX), il Vascular Endothelial growth factor (VEGF), l'ipoxia inducibile factor (HIF), il Ki67, p53, PTEN, E-caderina, la PCR, l'osteopontina e CD44 [20]. Sebbene, ad oggi, nessuno di questi markers si è rivelato utile per aumentare il potere predittivo dei sistemi prognostici attualmente in uso.

1.4 Vie di diffusione

Il carcinoma renale si espande localmente all'interno del parenchima renale nella corticale e nella midollare, può invadere il seno renale e/o oltrepassare la capsula renale fino ad arrivare al grasso perirenale e alla ghiandola surrenale. In fasi avanzate può infiltrare la capsula di Gerota e coinvolgere la parete o gli organi peritoneali.

Il carcinoma renale ha un particolare tropismo per il tessuto vascolare, con una tendenza a metastatizzare per via ematica invadendo la vena renale.

Le lesioni metastatiche si localizzano, nell'ordine, al polmone, alle ossa, ai linfonodi, al surrene omolaterale, alla vena cava, all'encefalo, agli organi vicini (colon e pancreas) e al rene contro laterale. Circa il 30% dei pazienti presenta evidenza di metastasi alla diagnosi.

1.5 Clinica

Molti tumori renali sono asintomatici e rimangono non palpabili fino agli stadi più avanzati di malattia. Ad oggi, infatti, più dell'80% dei tumori renali sono diagnosticati incidentalmente durante indagini non invasive (ecografiche o TC) svolte per altri disturbi addominali non specifici [20].

La classica triade sintomatologica risulta caratterizzata dalla presenza di dolore lombare, ematuria macroscopica e massa addominale palpabile è ormai una modalità di esordio rara, rappresentando circa il 2-3% dei casi e correla generalmente con uno stadio avanzato di malattia. Talvolta la diagnosi viene effettuata in seguito a sintomi secondari all'invasione metastatica del carcinoma a cellule renali. In base alla localizzazione dei foci metastatici si possono manifestare deficit focali per metastasi cerebrali, tosse e dispnea per metastasi polmonari e fratture patologiche per metastasi ossee. Un'altra modalità non frequente di diagnosi è dovuta alla comparsa di varicocele destro insorto in soggetti maggiori di 40 anni come conseguenza di una compressione diretta sulle vene renale e spermatica di destra.

Infine, in circa il 30% dei pazienti alla diagnosi, possono essere presenti segni e sintomi riferibili a sindromi paraneoplastiche. Le più comuni sindromi riscontrate in associazione al carcinoma renale sono ipertensione (nella maggior parte dei casi refrattaria alla terapia poiché dovuta ad un'iperproduzione di renina che non cessa sino all'esecuzione della nefrectomia), cachessia,

perdita di peso, febbre, polineuropatia, amiloidosi, elevazione della VES, anemia, alterazioni della funzionalità epatica, ipercalcemia e policitemia [20].

Più rare sono la Sindrome di Cushing, dovuta alla secrezione di ormone adrenocorticotropo da parte delle cellule tumorali e la Sindrome di Stauffer, caratterizzata da una disfunzione epatica paraneoplastica non metastatica che si presenta con alterazione delle transaminasi, leucopenia, febbre e zone di necrosi epatica che può evolvere progressivamente verso l'insufficienza epatica.

1.6 Diagnosi

L'approccio tradizionale per la diagnosi e la caratterizzazione di una massa renale comprende l'utilizzo dell'ecografia e della Tomografia Computerizzata (TC) / Risonanza Magnetica (RM), quest'ultima usata soprattutto in presenza di controindicazioni all'esecuzione della TC (quali insufficienza renale cronica, allergia al mezzo di contrasto, ecc.) [20]. La maggior parte delle masse renali può essere diagnosticata accuratamente attraverso tecniche di imaging. L'ecografia rappresenta una buona tecnica per potere distinguere la *natura della massa*.

Per la *valutazione delle masse solide* sono utilizzate, nella pratica clinica, sia la TC che la RM, in entrambi i casi, prima e dopo somministrazione del mezzo di contrasto iniettato per via endovenosa.

Il criterio più importante per differenziare le lesioni maligne da quelle benigne è la presenza di enhancement dopo somministrazione di mezzo di contrasto all'indagine TC o RM [20]. Un aumento di densità della massa superiore a 20 Hounsfield per impregnazione del mezzo di contrasto è considerato fortemente sospetto.

La tecnica più utilizzata in assoluto per la diagnosi e la stadiazione è la TC con mezzo di contrasto. Le immagini TC, infatti, permettono di ottenere una serie di informazioni importanti su una massa renale, fondamentali per le tappe successive dell'iter diagnostico e terapeutico [20], tra queste:

1. Funzione e morfologia del rene controlaterale
2. Estensione del tumore primitivo e caratterizzazione dell'eventuale sviluppo extrarenale
3. Eventuale coinvolgimento del sistema venoso e dei linfonodi locoregionali
4. Stato della ghiandola surrenale omolaterale e del fegato
5. Caratterizzazione nefrometrica della massa renale

6. Ricostruzione dettagliata dell'anatomia vascolare del rene -utile non solo per studiare la presenza di eventuali vasi anomali, ma anche per pianificare eventuali approcci di clampaggio arterioso selettivo durante interventi di nefrectomia parziale.

Il carcinoma renale alla TC appare come una massa irregolare e disomogenea, lievemente ipodensa rispetto al parenchima circostante.

La Risonanza Magnetica è equivalente alla TC e, anche se sembra indagare meglio sul coinvolgimento vascolare [23], tuttavia fornisce meno informazioni legate alla fase contrastografica rispetto alla TC e quindi delinea con più difficoltà la massa renale rispetto al parenchima circostante. La RM può fornire informazioni aggiuntive nei casi in cui i risultati della TC siano dubbi o indeterminati ed è, infine, indicata in pazienti allergici al mezzo di contrasto endovenoso usato per la TC ed in gravidanza.

Oggi il ruolo dell'urografia è estremamente limitato, mentre l'angiografia viene talvolta utilizzata per lo studio preoperatorio della vascolarizzazione dei tumori di maggiori dimensioni.

L'inquadramento radiologico delle *masse renali cistiche* si basa, invece, sulla classificazione di Bosniak (**Tabella 2**) [24]. Secondo tale schema classificativo, le cisti renali vengono differenziate in base alle loro caratteristiche TC al fine di predire il loro potenziale maligno [25,26]. Questo sistema classificativo suggerisce, inoltre, uno specifico approccio terapeutico per ogni categoria diagnostica di cisti renale.

La diagnosi definitiva è spesso ottenuta solo dopo l'intervento chirurgico, a seguito dell'analisi anatomo patologica. La gestione delle cisti Bosniak III può essere molto complessa e deve necessariamente integrare fattori relativi alla massa renale così come legati al paziente (performance status, comorbilità, ecc.) prima di giungere alla scelta del trattamento.

Categoria di Bosniak	Caratteristiche cliniche
I	Cisti benigna semplice con parete sottile, che non contiene setti, calcificazioni o componenti solidi. Presenta la densità dell'acqua e non aumenta col m.d.c..
II	Cisti benigna con qualche setto sottile. Piccole calcificazioni possono presentarsi nello spessore della parete o nel setto. Lesioni esofitiche prevalentemente esofitiche con diametro <3 cm non captanti il mezzo di contrasto
IIF	Cisti che potrebbe presentare più di un setto sottile con una minima captazione contrastografica del setto o della parete. Non è presente captazione dei tessuti molli. Si includono in questa categoria lesioni >3cm intrarenali totalmente non captanti.
III	Masse cistiche indeterminate con pareti o setti irregolari, ispessiti con impregnazione contrastografica.
IV	Lesioni cistiche chiaramente maligne che presentano al loro interno tessuti molli che captano mezzo di contrasto.

Tabella 2: Classificazione di Bosniak delle cisti renali.

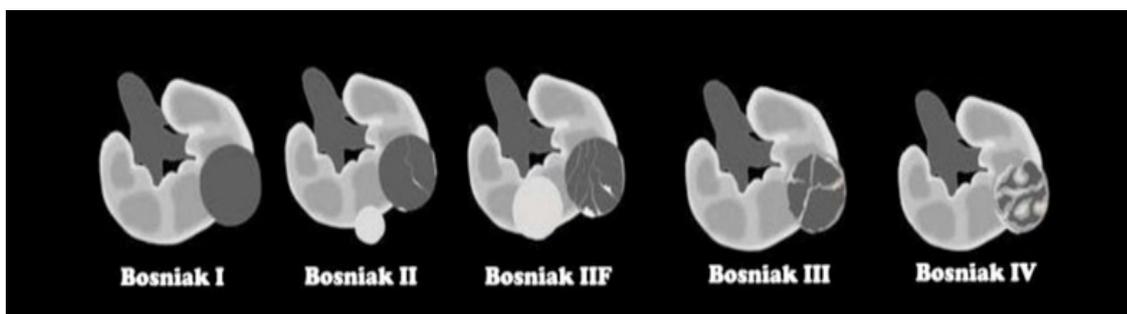


Figura 4: Cisti di Bosniak

Di fondamentale importanza è quindi la capacità di differenziare le cisti semplici da quelle complesse, quest'ultime più difficili da distinguere dalle masse solide. Recentemente, l'introduzione dell'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS: Contrast-Enhanced UltraSound) ha permesso di delineare il profilo delle masse renali in modo analogo a TC con m.d.c e RM con un mezzo d'indagine meno invasivo. Essa pertanto ha, oggi, un ruolo abbastanza consolidato nel differenziare le masse cistiche renali, poiché permette un numero maggiore di valutazioni nel

tempo senza rischi associati al mezzo di contrasto. Inoltre, rappresenta un'ottima alternativa alla TC in pazienti che presentano controindicazioni al mezzo di contrasto [27].

In pazienti con funzione renale alterata, evidenziabile da un incremento della creatinina sierica o da una diminuzione della filtrazione glomerulare stimata (eGFR), deve essere presa in considerazione la scintigrafia renale, indicando il bisogno di preservare il più possibile la funzione renale.

La biopsia renale percutanea US/TC guidata è usata sempre più spesso per la caratterizzazione istologica di masse renali radiologicamente indeterminate o per selezionare i pazienti con piccole masse renali (small renal masses, SRM) per protocolli di sorveglianza attiva [20]. La biopsia renale viene inoltre eseguita prima di terapie ablative. La tecnica presenta una sensibilità nel predire la malignità del tumore del 92-96%, lo stadio del 70-76% e il tipo istologico del 78-92%, ma risulta insufficiente per la diagnosi nel 3-21% dei casi [28].

La biopsia renale viene eseguita preferibilmente per masse renali solide, visto il più alto valore diagnostico e la migliore accuratezza nel differenziare forme maligne da quelle benigne.

1.7 Terapia

La terapia della malattia localizzata prevede diversi approcci quali la sorveglianza attiva [29], le terapie ablative per via percutanea (Ablazione con radiofrequenze, con microonde, con laser, crioablazione e tecnica High-Intensive Focused Ultrasound (HIFU)) e l'approccio chirurgico, che rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti candidabili a chirurgia.

I tumori localizzati vengono a loro volta suddivisi in *tumori intracapsulari* e in *localmente avanzati*.

I *tumori intracapsulari* (T1 e T2) sono tumori di qualsiasi dimensione purchè confinati al rene, senza invasione del grasso perirenale o del seno o del sistema venoso. Per molto tempo l'approccio standard è stato la nefrectomia radicale (RN), che prevede l'asportazione in toto del rene e può essere eseguita con tecnica open, laparoscopica o robotica. Attualmente la nefrectomia radicale non rappresenta più il gold standard per la cura del tumore renale localizzato e dovrebbe quindi essere riservata ai casi in cui tumori renali massivi o altamente infiltranti rendano impossibile l'esecuzione di approcci conservativi. Pertanto la chirurgia renale conservativa dovrebbe essere considerata come prima scelta di trattamento chirurgico per questa tipologia di tumori. La conservazione d'organo, obiettivo della chirurgia attuale al fine di ridurre la morbilità correlata all'intervento d'organo radicale, può essere ottenuta con metodiche *nephron-sparing* (NP: nefrectomia parziale; NSS: *Nephron-Sparing Surgery*).

I *tumori localmente avanzati* (T3 e T4) sono tumori che invadano la capsula renale, con trombosi del sistema venoso oppure che invadono la capsula di Gerota e la ghiandola surrenale. Il trattamento elettivo in questi casi è chirurgico. La nefrectomia è curativa se viene rimossa tutta la massa tumorale e deve essere allargata al tessuto che sembra coinvolto. A seconda dei casi sarà necessario quindi effettuare una surrenalectomia, una linfoadenectomia più o meno allargata o una cavotomia in caso di trombo neoplastico. La linfoectomia e la surrenalectomia non sono indicate in assenza di una evidenza di invasione all'esame radiologico, in quanto è stato dimostrato che non incrementano la sopravvivenza. [30, 31].

La terapia della malattia avanzata prevede un approccio multidisciplinare. Nei pazienti affetti da neoplasia renale metastatica la nefrectomia radicale ha uno scopo citoriduttivo in quanto il tessuto tumorale residuo diventa più responsivo alle terapie sistemiche se gran parte del tumore viene rimosso e palliativo poiché permette di rimuovere il dolore al fianco o l'ematuria persistente che può condurre a situazioni di anemia anche gravi. Le metastasi resecabili

possono essere rimosse collaborando con il chirurgo toracico (metastasi polmonari), generale (metastasi epatiche), con l'ortopedico oncologico (metastasi ossee). Le metastasi non resecabili, come quelle cerebrali, possono essere trattate con radioterapia e ablazione. Secondo le più recenti linee guida, la rimozione completa delle lesioni secondarie contribuisce a migliorare la prognosi dei pazienti con carcinoma renale metastatico. Una recente casistica retrospettiva [32] (**Livello di evidenza: 3**) ha indicato un vantaggio in termini di sopravvivenza cancro-specifica (*cancer-specific survival*, CSS) a favore della resezione completa delle metastasi a distanza da RCC (CSS, 4.8 anni vs 1.3 anni) indipendentemente dalle sedi di malattia (polmone vs altre sedi, singola metastasi vs multiple metastasi suscettibili di resezione completa) e dall'epoca d'insorgenza (metastasi sincrone vs asincrone).

Dopo la chirurgia, non è indicata la chemio- né la radioterapia per l'evidente refrattarietà alla terapia.

La recente introduzione delle terapie a bersaglio molecolare (TT, *target therapy*) ha dimostrato di incrementare significativamente la sopravvivenza di questi pazienti. Stratificando i pazienti mediante le classi di rischio di Motzer (modello di stratificazione dei pazienti con RCC avanzato in tre gruppi prognostici: rischio favorevole, sfavorevole, intermedio; basandosi su cinque fattori prechirurgici: Karnovsky PS basso (80%), valore elevato dell' LDH (>1.5 volte il limite del range di normalità), della calcemia ($1 > 10\text{mg/dl}$), basso valore dell' emoglobina, mancata attuazione della procedura chirurgica), in prima linea terapeutica è possibile usare Sunitinib (Sutent) o Bevacizumab + IFN α (Avastin). Nei pazienti con alto rischio è consigliato in prima linea Temsirolimus, in seconda Everolimus (Afinitor). Il Sutent ha dimostrato riduzione parziale delle lesioni a 3 mesi nel 40%, e stabilità delle lesioni a 3 mesi in un altro 30% dei casi. Rispetto al semplice trattamento con IFN, la sopravvivenza media è risultata incrementata di 6 mesi.

1.8 La chirurgia renale radicale

La nefrectomia renale ha rappresentato a lungo il gold standard per il trattamento dei tumori renali. Negli ultimi dieci anni, tuttavia, la gestione chirurgica dei tumori renali è cambiata con l'emergere della laparoscopia come alternativa alla chirurgia a cielo aperto. I benefici a breve termine della nefrectomia radicale laparoscopica, ovvero la ridotta morbilità postoperatoria, sono stati chiaramente stabiliti subito dopo il suo inizio. I benefici a lungo termine e in particolare l'efficacia oncologica della nefrectomia radicale laparoscopica non sono stati stabiliti fino a tempi molto recenti. Tuttavia, dati maturi da diversi gruppi forniscono la prova che la nefrectomia radicale laparoscopica sembra avere un'efficacia oncologica equivalente alla nefrectomia radicale open, rappresentando quindi un nuovo standard di cura in casi selezionati. Nello stesso momento in cui i vantaggi della chirurgia laparoscopica stavano diventando evidenti, si stava affermando una tendenza esponenziale verso l'utilizzo della chirurgia conservativa renale. L'uso diffuso di TC addominale, ecografia e risonanza magnetica in medicina ha portato ad un aumento del numero di masse renali rilevate accidentalmente. Prima dell'uso di queste modalità di imaging, i tumori renali di diametro inferiore a 3 cm rappresentavano circa il 5% dei casi. Attualmente, il 30-50% dei tumori renali viene scoperto quando le dimensioni sono inferiori a 3 cm. La riluttanza a eseguire la nefrectomia radicale per piccoli tumori bilaterali o piccoli tumori renali unilaterali in pazienti con rene solitario e/o funzione renale compromessa ha portato allo sviluppo della nefrectomia parziale a cielo aperto. Ad oggi la nefrectomia radicale viene suggerita solo in caso di tumori con aspetti infiltrativi nel contesto del parenchima renale e solo in tumori T1 clinici qualora l'intervento non sia tecnicamente fattibile.

L'intervento di nefrectomia radicale prevede l'asportazione del rene e il surrene insieme al grasso perirenale e alla guaina di Gerota; in altri termini rene, surrene, strutture che li avvolgono vengono asportati in un singolo blocco. Negli ultimi anni, l'asportazione del surrene viene sempre più evitata al fine di mantenere la funzionalità dell'organo, mentre viene asportato in caso di grandi tumori del polo superiore del rene o in caso di evidente compressione/infiltrazione del surrene.

L'intervento può essere eseguito mediante un accesso transperitoneale o retroperitoneale. I dettagli degli accessi verranno esposti nel capitolo della chirurgia conservativa renale. Una volta

isolato il rene ed il suo peduncolo vascolare. L'intervento prevede la chiusura in blocco o separata mediante clip metalliche o meglio hem-o-lock di arteria e vena renale. L'uretere viene chiuso e tagliato nel suo tratto medio a meno che non vi sia un sospetto di tumore della via escretrice. Il rene ed il grasso perirenale insieme eventualmente al surrene vengono quindi asportati in un unico blocco.

1.8 La chirurgia renale conservativa

La chirurgia renale conservativa, nota anche con l'acronimo inglese NSS (*Nephron Sparing Surgery*), consiste nella completa resezione del tumore primitivo mantenendo la porzione del rene sano, pur garantendo margini chirurgici negativi. Questa tecnica permette di conservare la quantità maggiore possibile di parenchima renale e di ridurre la morbilità cardiovascolare associata al dimezzamento della massa sana che si ha con la nefrectomia [33]. Può essere eseguita, come la nefrectomia radicale, con tecnica open, laparoscopica e robotica.

Nel 1870, Simon eseguì con successo la prima nefrectomia parziale pianificata in un caso di idronefrosi, ma solo nel 1887 Czerny eseguì, deliberatamente, la prima NSS per un angiosarcoma. Tuttavia, l'elevata incidenza di gravi complicanze come emorragie massive intraoperatorie e postoperatorie, frequenti e persistenti fistole urinarie, morte per shock e uremia e gli scarsi risultati oncologici portarono alla conclusione che l'intervento da eseguire per il trattamento delle affezioni renali era la nefrectomia. Solo un secolo dopo successivi le nuove conoscenze anatomopatologiche e fisiopatologiche sul rene dimostrarono la fattibilità della chirurgia conservativa che cominciò ad essere utilizzata per il trattamento non solo delle patologie renali benigne ma anche delle neoplasie maligne quando sussisteva una condizione di necessità rappresentata da pazienti con monorene funzionale o per pregressa chirurgia radicale del rene controlaterale o in caso di tumore bilaterale.

La nefrectomia parziale, inizialmente riservata a pazienti in cui l'intervento radicale avrebbe portato alla dialisi (pazienti monorene, pazienti con tumori multipli/bilaterali/ereditari o pazienti con insufficienza renale cronica), è attualmente raccomandata dalle Linee Guida Europee come approccio chirurgico di scelta per quasi tutti i tumori renali localizzati <7cm (stadio clinico cT1), sostituendo di fatto la nefrectomia radicale. Negli anni Ottanta-Novanta

l'incremento di diagnosi di RCC intracapsulari dovuto all'espansione dell'utilizzo di tecniche d'immagine quali l'ecografia e la TC ha favorito la diffusione dell'indicazione elettiva, intesa come trattamento di RCC con rene controlaterale sano.

In pazienti con tumori diversi dallo stadio cT1, la nefrectomia parziale può essere indicata in pazienti con una funzione renale controlaterale suscettibile di danno, causato ad esempio da calcolosi, malattie renali, reflusso vescico-ureterale, diabete mellito, ipertensione arteriosa, infezioni croniche o malattie renovascolari.

In numerosi studi di confronto tra la tecnica di nefrectomia radicale e quella conservativa, emerge una sopravvivenza media cancro specifica del tutto sovrapponibile (94,9% RN e 95,8% NSS) [33, 34]. La tecnica radicale presenta un rischio di recidiva locale intorno al 2% [35]. Bisogna considerare che il rischio di neoplasia metacrona si attesta attorno al 2-4%. In questi casi l'esecuzione previa della chirurgia conservativa permette un minor rischio di insufficienza renale. Infine è importante considerare che la percentuale di benignità in tumori inferiori a 4 cm si attesta tra il 12 e il 18,7% e l'esecuzione di una tecnica conservativa permette una migliore conservazione della funzione renale in assenza di un rischio di invasione locale [36]. Rispetto alla nefrectomia, la chirurgia conservativa presenta lo svantaggio del maggior rischio di recidiva locale, che varia dallo 0 al 3%. D'altra parte non è trascurabile il rischio di una neoplasia controlaterale metacrona, che si attesta sul 2-4%. In questi casi, l'esecuzione di una chirurgia conservativa per il trattamento del tumore primario permette una migliore gestione del tumore metacrono riducendo significativamente il rischio d'insufficienza renale. Un'altra considerazione a favore della chirurgia conservativa è legata al riscontro di una percentuale non trascurabile di tumori benigni (riportata, variabilmente, attorno al 12% fino al 18,7%) per neoplasie di diametro inferiore a 4 cm.

In estrema sintesi, la tecnica chirurgica conservativa prevede tre steps cardinali [37-39]

(Figura 5):

1. Mobilizzazione del rene
2. Resezione della neoplasia (con o senza una rima di parenchima sano, in accordo alle caratteristiche anatomiche del tumore)
3. Ricostruzione finale (renorrafia)

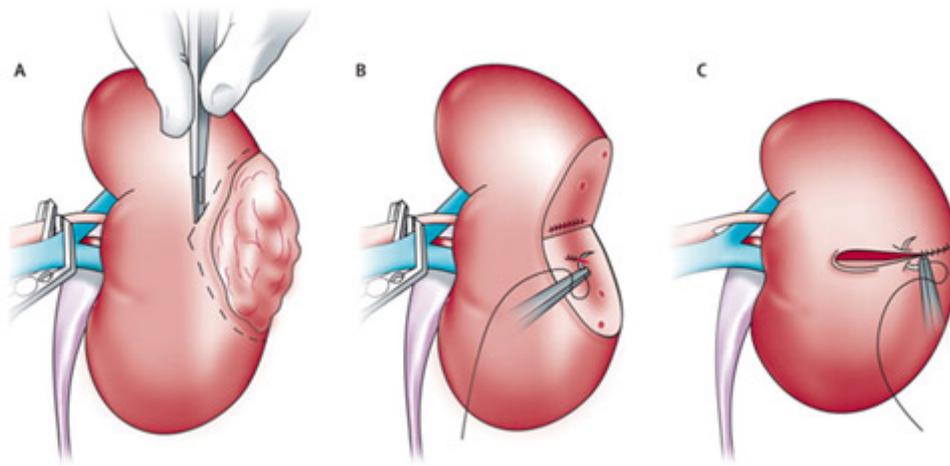


Figura 5. Steps chirurgici chiave della nefrectomia parziale. A: previo isolamento del rene e della neoplasia ed eventuale clampaggio del peduncolo vascolare, escissione della massa tumorale e di una rima di parenchima renale sano; B: chiusura del sistema collettore e sutura dei vasi resecati durante l'escissione; C: ricostruzione della capsula (renorrhafia)

1.9 Tecniche chirurgiche renali conservative

La *Nefrectomia parziale* è la prima tecnica usata. Essa consiste nella resezione del tumore includendo in essa almeno 10 mm di parenchima sano attorno alla lesione. Si può considerare la più aggressiva tra le tecniche conservative, ma è preferita da alcuni autori per una maggiore sicurezza di poter mantenere i margini chirurgici liberi da neoplasia. Si riconoscono tre possibili tecniche resettive parziali: *l'amputazione polare*, la *resezione a cuneo* e *l'eminefrectomia*.

1. *L'amputazione polare* viene eseguita per quelle forme che all' imaging dimostrano un interesse esclusivamente a sede polare. La procedura prevede l'isolamento del rene dal grasso perirenale, quindi si procede all'identificazione, alla legatura e alla sezione delle arterie segmentali (apicali o inferiori) tributarie del parenchima interessato dalla neoplasia, mantenendo la perfusione dei segmenti renali adiacenti, così da limitare fortemente un possibile danno ipossico alle altre zone parenchimali non colpite da neoplasia e da generare il minore danno renale residuo possibile. La linea di

demarcazione ischemica guida i limiti della resezione e può essere resa ancora più evidente dall'iniezione di un tracciante come il blu di metilene direttamente nel moncone distale dell'arteria segmentaria corrispondente che verrà poi legata. In caso di lesione caliceale, si procede all'immediata chiusura impermeabile con punti staccati. L'emostasi sul letto di resezione è ottenuta con suture 4-0 applicate sul parenchima sano, previa eventuale coagulazione con laser ad Argon o elettrobisturi in modalità spray. Infine, si utilizzano punti staccati per riapprossimare i margini del parenchima renale, senza esercitare tensione, includendo nella sutura una rete di collagene emostatica.

2. La *resezione cuneiforme* è la metodica di nefrectomia parziale indicata in tumori mediorenali. Questa resezione va sempre eseguita in ischemia attraverso clampaggio dell'arteria renale per il facile sanguinamento in seguito alla resezione della lesione. Si incide quindi la capsula renale incidendo secondo due linee convergenti a livello midollare, in modo tale che l'area rimossa abbia forma di cuneo (*wedge*).
3. L'*eminefrectomia* è una tecnica che viene usata solamente in presenza di voluminose neoplasie a livello polare. Consiste nella resezione trasversale di circa metà del rene. Questa metodica è associata a un notevole prolungamento dei tempi operatori e ad un maggior rischio di complicanze, viene eseguita con gli stessi accorgimenti descritti per le altre forme di nefrectomia parziale.

L'*Enucleoresezione* è una tecnica che si sviluppa successivamente ed è mirata fondamentalmente a mantenere una quantità maggiore di parenchima sano nella regione circostante alla lesione. Analogamente alle tecniche precedenti, si isola interamente il rene dall'adipe perirenale per la ricerca di eventuali lesioni multiple. Previo clampaggio dell'arteria renale o dell'intero peduncolo si procede a rimuovere la lesione procedendo a circa 5 mm, quindi la metà rispetto alle precedenti tecniche, dalla neoplasia. Insieme alla lesione si asporta l'adipe perirenale in corrispondenza della lesione ai fini di una corretta stadiazione istologica. Analogamente alle tecniche precedenti, si procede all'applicazione di suture sul letto di resezione per richiudere i calici renali e i vasi sanguigni eventualmente recisi. Si pratica un'accurata emostasi del letto di resezione mediante punti transfiggenti. E' possibile avvicinare

i lembi della lesione mediante l'uso di colle biologiche e punti transfiggenti attraverso la capsula renale.

L'Enucleazione Tumorale (TE) consiste nell'escissione del tumore senza la rimozione del parenchima sano attorno ad esso. Si effettua attraverso una dissezione smussa sfruttando il naturale piano di clivaggio interposto fra pseudocapsula del tumore e parenchima. Questa tecnica è nata per la rimozione di lesioni apparentemente benigne come l'angiomiolipoma ed è stata estesa successivamente a tutte le lesioni renali. La radicalità oncologica della TE anche per tumori maligni dipende dalla presenza di una pseudocapsula fibrosa interposta tra neoplasia e parenchima sano che, una volta inclusa interamente nella resezione, determina la negatività del margine all'esame istopatologico [36]. L'Enucleazione Tumorale sviluppa un piano che nella maggior parte dei casi è naturale, non incidendo il parenchima sano permette quindi di evitare l'apertura di vasi sanguigni e calici urinari sempre presenti nel parenchima sano.

Le perdite ematiche intraoperatorie sono minori e si associa all'uso ridotto di emotrasfusioni e anemie postoperatorie, analogamente il rischio di apertura della via escrettrice e di sviluppare fistole è minore [40,41]. Da un punto di vista oncologico, la sopravvivenza tumore-specifica a lungo termine è sovrapponibile alle tecniche di nefrectomia parziale.

1.10 Chirurgia renale conservativa mini-invasiva: approccio videolaparoscopico e robotico

Secondo le attuali linee guida europee la chirurgia mini-invasiva, ad oggi, rappresenta un valido approccio alternativo sia per la chirurgia renale conservativa (T1a e T1b) sia per la nefrectomia radicale, dimostrando un tasso di complicanze perioperatorie e degenza inferiore ed *outcomes* oncologici sovrapponibili. [20]

Gli approcci chirurgici mini-invasivi sono nati nel desiderio di migliorare i risultati perioperatori legati al dolore postoperatorio, al tempo di convalescenza e al risultato estetico finale. Con l'esperienza accumulata nell'ultima decade, gli approcci laparoscopici prima, e robotici poi, sono sempre più utilizzati senza compromettere i risultati oncologici e garantendo ottimi risultati chirurgici e funzionali.

Diversi studi retrospettivi hanno mostrato che la chirurgia videolaparoscopica (VLP) può avere una maggiore percentuale di margine chirurgico positivo (+SM) rispetto alla chirurgia open,

tuttavia la sopravvivenza cancro-specifica e libera da recidiva locale non risultava significativamente differente nei due gruppi [6,20].

Per quanto riguarda la funzionalità renale post-intervento, studi di confronto tra chirurgia open e mini-invasiva hanno comparato i delta di creatinina (differenza tra creatinina sierica pre e postoperatoria) e clearance della creatinina senza mostrare differenze significative [42,43]. Il tempo di ischemia della chirurgia renale conservativa VLP, nelle prime serie prospettiche risultava essere significativamente superiore rispetto alla chirurgia open (20 vs 30 minuti rispettivamente; $p < 0.01$) [44]. Come già ricordato, questo ha portato a tentativi per ridurre il tempo di ischemia negli interventi di chirurgia mini-invasiva come la tecnica "*Early unclamping*" [42], che prevede di declampare dopo la sutura sul letto di resezione, o la "*Clampless LPN*" (*Laparoscopic Partial Nephrectomy*), che prevede l'asportazione del tumore senza clampaggio del peduncolo, o infine la "*Zero- ischemia*", che prevede il clampaggio ultraselettivo del ramo arterioso che irrorava solo il tumore [43]. La chirurgia robotica grazie alla rapida curva di apprendimento, alla facile rapidità ed ergonomicità degli strumenti ha permesso di eseguire interventi di *Nephron-Sparing Surgery* anche in masse renali complesse con tempi di ischemia paragonabili alla tecnica open [20].

1.11 Chirurgia renale conservativa videolaparoscopica

Si posiziona il paziente appoggiato sul fianco controlaterale formando una "spezzatura" del letto operatorio di circa sessanta gradi con una lieve posizione di Trendelenburg, o posizione anti-shock: il soggetto è sdraiato in modo che il capo sia situato inferiormente a ginocchia e bacino. Viene insufflata nell'addome anidride carbonica fino al raggiungimento di una pressione di circa 15 mmHg attraverso l'introduzione di un trocar previa incisione della cute e della fascia muscolare (tecnica di Hasson) poco superiormente alla cicatrice ombelicale, nella stessa posizione viene poi inserita la telecamera. Tutto questo se si opta per un accesso transperitoneale. Con l'accesso dei successivi trocar si passerà poi alla medializzazione dei visceri addominali e quindi si effettuerà l'isolamento dell'uretere, di tutta la superficie renale e del peduncolo vascolare. Per quanto concerne l'approccio retroperitoneale, il paziente viene posizionato sul letto operatorio in posizione lombotomica a 90° o addirittura leggermente in avanti al fine di spostare anteriormente per gravità, quanto più possibile, il sacco peritoneale ed il suo contenuto. Il letto viene flesso di almeno 30° per aumentare lo spazio tra l'arcata costale e la cresta iliaca ed elevare l'area

chirurgica. L'accesso allo spazio retroperitoneale avviene mediante un'incisione di 1,5 cm circa, a livello della punta della 12^a costa. Si esegue una dissezione smussa dei piani muscolo fasciali mediante l'impiego di retrattori ad S, sino a giungere nel grasso retroperitoneale. A differenza del peritoneo che viene agevolmente insufflato creando una ottimale camera di lavoro, lo spazio retroperitoneale è una cavità virtuale, che deve essere creata mediante dilatazione meccanica per ottenere una camera di lavoro prima di essere insufflata. Le due porte operative vengono posizionate a livello dell'angolo tra il muscolo sacrospinoso e la 12^a costa, posteriormente, e lungo la linea ascellare anteriore alcuni centimetri cranialmente alla cresta iliaca. Un'ulteriore porta per l'assistente viene posizionata lungo la linea ascellare anteriore, a livello della 11^a costa. Tutte le porte secondarie vengono posizionate sotto visione laparoscopica. Per l'accesso retroperitoneoscopico viene impiegata un'ottica di 30° o di 0° per la visione. A differenza dell'accesso transperitoneale, nell'accesso retroperitoneale la tecnica è simile sia per il lato destro sia per quello sinistro. Si procede ad enucleare la neoformazione attraverso il piano naturale tra pseudocapsula e parenchima sano, previo isolamento del parenchima renale. Si effettua emostasi ed eventuale chiusura dei calici urinari con punti continui monocryl 4-0 sul letto di resezione, si pongono punti trasfriggenti la capsula renale, emostatico fibrillare e colla.

1.12 Chirurgia renale conservativa robotica

La laparoscopia robot-assistita è nata con il sistema chirurgico Da Vinci e viene tradizionalmente definita chirurgia robotica (**Figura 6**). Il Da Vinci utilizza un sistema computerizzato e una serie di bracci meccanici per traslare i movimenti del chirurgo su una piattaforma laparoscopica. Inoltre, un sistema binoculare permette di ottenere una visione tridimensionale del campo operatorio con una magnificazione dell'immagine originale sullo schermo di 10-15 volte. In più, la telecamera è controllata direttamente dal primo operatore e non necessita dell'assistente per essere spostata nei vari punti del campo operatorio. La tecnologia *EndoWrist* permette al chirurgo alla consolle di articolare i movimenti con sette gradi di libertà annullando il tremore fisiologico delle dita: questo permette una accurata dissezione e tecnica di sutura del parenchima renale.

Le responsabilità del chirurgo che assiste al tavolo operatorio includono il clampaggio del peduncolo renale, l'aspirazione e il lavaggio del campo operatorio, trazioni e controtrazioni per mantenere un campo operatorio privo di sangue ed una buona esposizione del rene, il posizionamento di *clips* e il cambio degli strumenti robotici. Il chirurgo alla *consolle* esegue l'escissione tumorale, le suture emostatiche sul letto di resezione, la chiusura del sistema collettore e la ricostruzione della capsula renale.

Il paziente è preparato e posizionato nella stessa posizione usata in videolaparoscopia; per quanto concerne questa procedura, si tende ad optare preferenzialmente per un accesso transperitoneale prevalentemente per una maggiore maneggevolezza dei trocar ed un più facile isolamento della lesione. Analogamente si genererà una distensione del peritoneo con insufflazione di CO₂. Vengono quindi inserite le porte di 5 mm di diametro: una a livello del bordo laterale di ciascun muscolo retto dell'addome 3 cm sotto l'arcata costale, una 3 cm lateralmente rispetto alla cicatrice ombelicale dalla parte omolaterale rispetto al tumore, la porta dell'assistente lungo il bordo laterale del retto dell'addome controlateralmente al tumore tra il mesogastrio e la fossa iliaca. Una porta addizionale può essere inserita in epigastrio per tenere sollevato il fegato nei tumori del rene destro. Tutte le porte possono essere posizionate superiormente rispetto alla posizione indicata in caso di tumori del polo superiore o medialmente in caso di tumori posteriori. Il robot è posizionato dietro le spalle del paziente con i bracci chirurgici che vengono collegati con gli strumenti chirurgici introdotti nelle suddette porte. L'asse del robot forma un angolo ottuso con quello del letto operatorio.

Si accede al retroperitoneo scollando il colon a livello della flessura epatica o splenica a seconda del lato. Si medializza il colon e si accede in loggia renale. Si individua in primo luogo l'uretere, si isola il rene ed il suo peduncolo. Si può effettuare un clampaggio del peduncolo *en bloc* o un clampaggio selettivo dell'arteria renale o ad un clampaggio super-selettivo del ramo polare dell'arteria renale. Analogamente all'approccio open e videolaparoscopico, si procede ad enucleare la neoformazione attraverso il piano naturale tra pseudocapsula e parenchima sano. Si effettua emostasi ed eventuale chiusura dei calici urinari con punti continui monocryl 4-0 sul letto di resezione, si pongono punti trasfriggenti la capsula renale, emostatico fibrillare e colla. La nefrectomia parziale robotica (RAPN) è attualmente eseguita in molti centri nel mondo con lo scopo di facilitare la complessità tecnica della nefrectomia parziale laparoscopica.

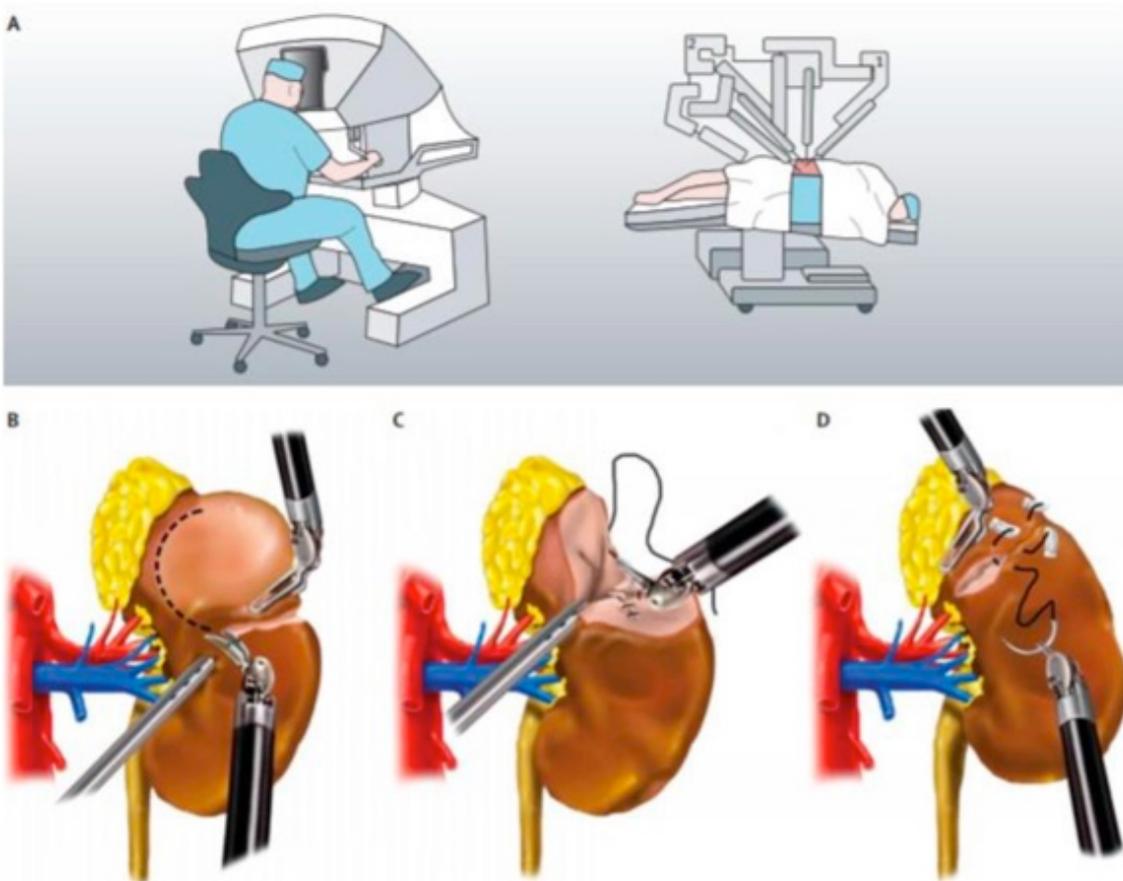


Figura 6. A. Tecnica di NSS robot-assisted di rimozione di RCC. Il chirurgo esegue i normali movimenti tipici della chirurgia che saranno eseguiti concretamente dalle braccia robotiche. Un braccio è dedicato alla telecamera mentre le altre due braccia robotiche utilizzano forbici monopolari, pinze bipolari, grasper e porta-ago.

B. Mobilizzazione renale. C. Resezione tumorale. D. Ricostruzione finale.

2. ASPETTI LEGATI ALLA CHIRURGIA RENALE CONSERVATIVA

2.1 Aspetti Generali

La NSS è oggi indicata come la tecnica di scelta nei casi di RCC localizzato, eccetto che in alcune condizioni che possano inficiare sull'efficacia dell'intervento, sia legate al paziente, come la bassa aspettativa di vita e la presenza di severe comorbidità, sia legate al tumore, come masse renali particolarmente complesse dal punto di vista anatomico, per dimensioni o localizzazione che non consentano un'adeguata preservazione di parenchima renale funzionante.

L'NSS, sia a cielo aperto che mini-invasiva laparoscopica o robotica, prevede una serie di passaggi:

- 1) posizionamento del paziente
- 2) accesso chirurgico (nell'approccio a cielo aperto) o configurazione delle porte laparoscopiche (nell'approccio laparoscopico e robotico);
- 3) approccio chirurgico al rene;
- 4) asportazione della lesione mediante: isolamento dell'ilo renale, isolamento del rene e del tumore, eventuale clampaggio del peduncolo, escissione del tumore e renoraffia.

Per quanto riguarda il posizionamento del paziente e la configurazione dei trocar, entrambi dipendono dalle caratteristiche del tumore e del paziente stesso.

Per quel che riguarda l'approccio al rene, è necessario mobilizzarlo per consentire un'escissione del tumore con margini negativi e per ridurre al massimo il rischio di ledere i vasi renali, il sistema collettore ed il parenchima sano. Il tessuto adiposo perirenale che si trova sopra la neoplasia viene lasciato intatto e viene usato come punto di trazione durante la

resezione. Nella scelta della strategia chirurgica, la posizione del tumore è una variabile fondamentale soprattutto nell'approccio robotico: i tumori localizzati posteriormente richiedono una completa mobilizzazione del rene in modo tale da poterlo ribaltare durante la resezione, mentre i tumori localizzati anteriormente richiedono generalmente un isolamento dell'organo meno estensivo.

2.2 Clampaggio e modalità d'ischemia

Durante l'intervento di chirurgia conservativa renale, una volta isolato il rene, la lesione da rimuovere ed il suo peduncolo vascolare, può essere prevista un'interruzione temporanea della circolazione renale mediante compressione selettiva dell'arteria renale oppure del peduncolo en bloc. Questa metodica riduce il sanguinamento, permette una migliore identificazione del piano di dissezione e rende più agevole l'accesso alle strutture intrarenali; può essere evitata, tuttavia, in presenza di lesioni prevalentemente esofitiche e di piccole dimensioni.

Nell'ischemia calda il clampaggio viene effettuato senza l'utilizzo di alcun accorgimento per alterare la temperatura renale e limitare il danno. I primi danni irreversibili della funzione renale compaiono dopo 30 minuti d'ischemia calda e il danno risulta completo e irreversibile dopo 120 minuti. Studi più approfonditi hanno dimostrato che i primi cambiamenti della morfologia renale compaiono dopo circa 20 minuti a livello dei tubuli prossimali, mentre dopo 30 minuti si assiste alla rapida diffusione della degenerazione cellulare e una volta superati i 60 minuti è presente una completa degenerazione a tutti i livelli del parenchima.

Molti fattori di rischio preoperatori (funzione renale basale, paziente monorene, età, sesso, dimensioni e complessità del tumore) e fattori di rischio chirurgici (tipo e durata dell'ischemia, quantità di parenchima renale sano preservato, approccio chirurgico) possono avere un impatto sulla funzionalità d'organo dopo nefrectomia parziale [45].

Il tipo e la durata dell'ischemia assumono un ruolo sicuramente rilevante nell'influenzare la funzione renale dopo intervento chirurgico.

Nell'*ischemia calda* il clampaggio viene effettuato senza l'utilizzo di alcun accorgimento per alterare la temperatura renale e limitare il danno. I primi danni irreversibili della funzione renale compaiono dopo circa 30 minuti d'ischemia calda e il danno risulta completo e irreversibile dopo circa 120 minuti.

L'*ischemia fredda* si avvale dell'uso del ghiaccio per portare il rene a una temperatura di circa 20 °C prima di eseguire il clampaggio. Questa metodica si è dimostrata in grado di limitare l'insulto ischemico e di prolungare la finestra temporale dei danni funzionali permanenti, che secondo alcuni autori si avrebbero dopo circa 3 ore; ma può risultare più difficoltoso realizzarla durante interventi chirurgici di nefrectomia parziale mininvasiva (**Figura 7**).

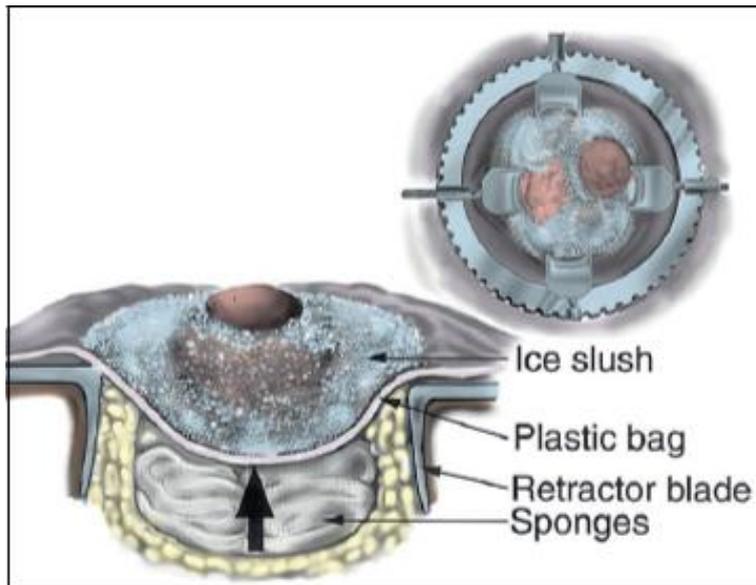


Figura 7: Tecnica di induzione di ischemia fredda durante nefrectomia parziale open con clampaggio dell'arteria renale. Il rene già mobilizzato viene elevato a livello dell'incisione cutanea attraverso il posizionamento di garze sotto la borsa di plastica contenente il rene stesso e il ghiaccio [40].

La definizione di una soglia ideale del tempo d'ischemia durante nefrectomia parziale, invece, è ancora dibattuta.

Sono stati pubblicati numerosi studi sugli effetti dell'ischemia renale eseguiti su modelli animali. Sebbene alcuni di questi studi suggerissero che i reni potessero tollerare un periodo di ischemia calda > 30 minuti, i risultati si sono rivelati contraddittori [46].

I primi studi eseguiti su reni umani hanno mostrato che, durante l'ischemia calda, i primi cambiamenti istologici avvengono dopo circa 20 minuti a livello dei tubuli prossimali, con una

rapida diffusione dei segni di degenerazione cellulare dopo 30 minuti fino ad una degenerazione cellulare completa che interessa tutti i livelli del nefrone dopo 60 minuti. In reni precedentemente danneggiati, come ad esempio in presenza di pielonefriti o ostruzione cronica, la tolleranza all'ischemia è sensibilmente inferiore [47].

In questa prospettiva, la durata dell'ischemia calda (warm ischemia time, WIT) può essere considerata un importante fattore predittivo modificabile della funzione renale postoperatoria. Il potenziale impatto negativo del tempo di ischemia calda sulla funzionalità dell'organo, ha portato alla necessità di sviluppare tecniche volte a ridurre o ad eliminare l'ischemia globale del parenchima renale.

Recentemente è stata proposta una tecnica di "*Early unclamping*" per ridurre il tempo di ischemia calda al minimo, garantendo comunque la possibilità di una corretta escissione tumorale e un'accurata emostasi del letto di resezione. Questa tecnica prevede il clampaggio del peduncolo solo durante l'esecuzione dell'escissione del tumore e del posizionamento delle suture più profonde sul parenchima renale. In questo modo la renorrafia viene completata dopo la rivascolarizzazione del rene. Questo accorgimento tecnico ha portato ad una riduzione significativa del tempo di ischemia calda [48].

L'approccio *clampless*, invece, che prevede l'asportazione del tumore senza clampaggio del peduncolo (ma il caso deve essere accuratamente selezionato), consente la massima preservazione funzionale del rene ed è generalmente eseguito nei casi più favorevoli di tumori di piccole dimensioni, polari, prevalentemente esofitici.

Il concetto di *zero-ischemia* nell'ambito di interventi chirurgici laparoscopici o robotici è stato recentemente introdotto da Gill et al. Questa tecnica di clampaggio anatomico superselettivo consente l'isolamento ed il controllo delle branche arteriose terziarie o di ordine superiore, tributarie del tumore, con l'uso di *bulldog-clamps* [49]. La definizione dell'anatomia vascolare del rene è studiata tramite ricostruzione angiografica tridimensionale, permettendo di identificare le arterie tributarie della neoplasia. Dalle evidenze disponibili in letteratura, la tecnica *zero-ischemia* sembra adattarsi meglio a tumori con sede mediale/ilare. Per quanto riguarda i risultati funzionali, l'obiettivo principale delle tecniche *clampless* e di clampaggio superselettivo è principalmente quello di minimizzare la perdita di funzione renale, quest'ultima dipendente essenzialmente da tre fattori: eGFR basale (*quality*), percentuale di funzione renale preservata (*quantity*) e tempo di ischemia (*quickness*) [50].

Hung et al. [51] hanno dimostrato che il raggiungimento contemporaneo dei tre *outcomes* postoperatori che costituiscono il *Trifecta* (margini chirurgici negativi, riduzione minima della funzione renale e nessuna complicanza urologica) era ottenuto più frequentemente nel periodo di esecuzione della tecnica *zero-ischemia* (68%) rispetto a quello del clampaggio *en bloc* (44%) [52]. Al contrario, i benefici ottenuti sull'*outcome* funzionale, tramite tecniche che riducono o eliminano il tempo di ischemia calda, sono controbilanciati da un tasso più alto di trasfusioni postoperatorie (conseguenza di un sanguinamento intraoperatorio eccessivo), dal grado di esperienza del chirurgo e dall'eventuale necessità di ricorrere a metodiche di imaging che richiedono l'impiego di volumi elevati di mdc, non ideale per pazienti con funzione renale preoperatoria compromessa [53]. Inoltre, l'infusione endovenosa di diuretici, quali mannitolo e furosemide, qualche minuto prima di eseguire il clampaggio, rappresenta un altro accorgimento in grado di ridurre il danno ischemico mantenendo invariata la durata del clampaggio, minimizzare l'edema intracellulare, promuovere la diuresi e proteggere il parenchima renale dai danni da ri-perfusione [54, 55]. Il dibattito sulla migliore strategia di clampaggio del peduncolo renale in corso di nefrectomia parziale rimane aperto e rappresenta uno dei temi più in evoluzione nello scenario della chirurgia conservativa renale.

2.3 Nefrometria dei tumori renali

La valutazione clinica della lesione, ottenuta dallo studio preoperatorio effettuato attraverso l'esame delle immagini radiologiche, è un elemento fondamentale. In passato gli studi tra tecniche conservative valutavano prevalentemente l'omogeneità dei campioni secondo il diametro tumorale, un aspetto chiaramente principale tanto da essere stata validata una correlazione tra dimensioni del tumore e le complicanze postoperatorie. Successivamente, però, pur riconoscendo il ruolo indiscusso del criterio dimensionale, è stato visto come ci sia una stretta correlazione tra complicanze e altre caratteristiche cliniche del tumore oltre al diametro. Queste sono: la sede del tumore (polo superiore, terzo medio e terzo inferiore); lo sviluppo endofitico (ovvero la profondità di crescita del tumore all'interno del parenchima renale); la prossimità alla regione ilare; il contatto del tumore con il sistema collettore dei calici urinari (UCS: urinary collecting system); il contatto con la rima renale e la posizione anteriore o posteriore. L'insieme di queste caratteristiche viene definito "nefrometria tumorale". Il riconoscimento di questi molteplici fattori e la loro

capacità di determinare *outcomes* chirurgici diversi ha permesso di elaborare degli *score* che corrispondono alla somma di un punteggio assegnato a ciascuna variabile nefrometrica.

I sistemi di classificazione anatomici come il PADUA (*Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical classification system*), il R.E.N.A.L. (*Radium, Exophytic/endophytic properties, Nearness of the tumor to the collecting system or sinus, Anterior/posterior, Location relative to the polar line*) ed il C-index sono stati proposti per standardizzare la descrizione dei tumori renali [56-58]. Sebbene differiscano tra loro per aspetti tecnici inerenti la loro determinazione, il PADUA e il RENAL *score* sono gli indici nefrometrici attualmente più utilizzati in letteratura per gli studi comparativi sulla chirurgia renale conservativa.

Il PADUA score (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical score), mostrato in **Tabella 3**, è stato ideato e validato da Ficarra et al nel 2009. Gli elementi presi in considerazione dallo score sono 7:

1. localizzazione anteriore/posteriore (indicato con le lettere “A” o “P” dopo il punteggio)
2. localizzazione longitudinale (superiore/inferiore, intermedio)
3. localizzazione in base alla superficie di sviluppo(laterale / mediale)
4. rapporto con il seno renale (coinvolto/ non coinvolto)
5. rapporto con il sistema dei dotti collettori (non coinvolto/ dislocato o infiltrato)
6. percentuale di tumore che si estende all’interno del rene (componente esofitica)
7. il diametro della massa (cm)

Anatomical features*	Score
Longitudinal (polar) location	
Superior/inferior	1
Middle	2
Exophytic rate	
≥50%	1
<50%	2
Endophytic	3
Renal rim	
Lateral	1
Medial	2
Renal sinus	
Not involved	1
Involved	2
Urinary collecting system	
Not involved	1
Dislocated/infiltrated	2
Tumour size (cm)	
≤4	1
4.1–7	2
>7	3

* Anterior or posterior face can be indicated with a letter ("a" or "p") following the score.

Tabella 3: PADUA nefrometry *score*. Elenco delle variabili in esame e rispettivi punteggi. In base al punteggio sommatorio totale lo *score* identifica tumori di basso (punteggio 6-7), intermedio (8-10), e alto rischio di complicanze (> 10) [56].

Il R.E.N.A.L. Score è basato anch'esso su tecniche radiologiche come TC con m.d.c. e RM. Secondo tale modello le neoplasie vengono classificate in maniera semplice in considerazione dei seguenti parametri (**Figura 8**):

1. R (radius): dimensioni
2. E (exophytic/endophytic): profondità nel parenchima renale (in termini di lesione esofitica o endofitica)
3. N (nearness of tumor to the collecting system or sinus in millimeters): vicinanza in mm con seno renale o dotti collettori
4. A (anterior/posterior locator): posizione (anteriore o posteriore)
5. L (location relative to polar lines): localizzazione

Il suffisso "h" indica l'invasione dell'arteria o vena renale.

	1pt	2pts	3 pts
(R)adius (maximal diameter in cm)	≤4	>4 but < 7	≥ 7
(E)xophytic/endophytic properties	≥ 50%	<50%	Entirely endophytic
(N)earness of the tumor to the collecting system or sinus (mm)	≥7	>4 but <7	≤4
(A)nterior/Posterior	No points given. Mass assigned a descriptor of a, p, or x		
(L)ocation relative to the polar lines* * suffix "h" assigned if the tumor touches the main renal artery or vein	Entirely above the upper or below the lower polar line	Lesion crosses polar line	>50% of mass is across polar line (a) <u>or</u> mass crosses the axial renal midline (b) <u>or</u> mass is entirely between the polar lines (c)

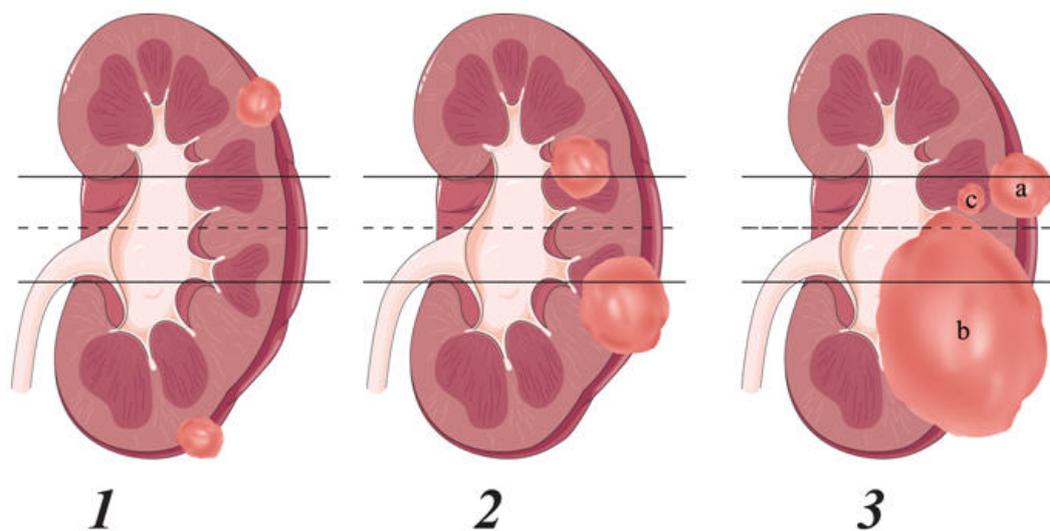


Figura 8. La componente L. Le linee polari (linee continue) e la linea mediana renale assiale (linea tratteggiata) sono rappresentate su ciascuna vista sagittale del rene. I numeri sotto le immagini rappresentano i punti attribuiti a ciascuna categoria di tumore.

Il C-index si basa sul rapporto tra la distanza del centro del tumore dal centro del rene e il raggio del tumore. È un metodo per misurare la centralità della lesione. Un tumore con un C-index inferiore a 1 ha una porzione del tumore sovrapposto al centro renale, mentre un C-index di 1 equivale a un tumore con il bordo che si trova al centro. All'aumentare dell'indice di centralità, la periferia del tumore diventa più distante dal centro dei reni (minor complessità). Questa misura

può essere realizzato in modo semplice usando le immagini TC. Il C-index ha una minor riproducibilità a causa dei difficili calcoli matematici, ma è ben correlato con gli outcome di Trifecta [59].

Altri score efrometrici proposti in letteratura comprendono il Contact Surface Area (CSA) e l'Arterial Based Complexity Index (ABC)

Nel 2014 Leslie et al hanno definito il CSA come un indice perioperatorio della superficie di contatto tra il tumore e il parenchima sano. Tumori con CSA alto ($>20 \text{ cm}^2$) richiedono escissione più ampia e portano a perdita maggiore di parenchima vascolarizzato, rispetto a tumori con CSA basso ($<20 \text{ cm}^2$). Recenti studi hanno dimostrato come il CSA sia un predittore perioperatorio più affidabile rispetto alla complessità tumorale [60].

L'ABC index infine è un sistema classificativo, basato su tecniche di imaging, che valuta la complessità tumorale basandosi sull'anatomia vascolare arteriosa del rene. Secondo vari studi è utile nel predire il tempo d'ischemia calda, il tempo operatorio e le perdite ematiche. Non è però ancora validato come predittore delle complicanze e della funziona renale postoperatoria [61].

2.4. Complicanze intra e postoperatorie

Le complicanze intraoperatorie sono definite come ogni complicazione medica o chirurgica che si verifica nel periodo compreso tra l'induzione dell'anestesia ed il risveglio del paziente, in grado di causare un potenziale danno tale da richiedere interventi medici o chirurgici non programmati.

Le complicanze chirurgiche postoperatorie sono caratterizzate da qualsiasi evento postoperatorio causato dall'intervento chirurgico, in grado di alterare il normale decorso postoperatorio e/o di ritardare la dimissione ospedaliera.

Le complicanze mediche postoperatorie sono dovute ad un evento postoperatorio inatteso non direttamente correlato con l'intervento chirurgico, in grado di alterare il normale decorso postoperatorio e/o di ritardare la dimissione ospedaliera.

Le complicanze per la chirurgia renale conservativa più importanti sono rappresentate dalla emorragia intra e postoperatoria e dalla creazione di una fistola urinosa (ovvero il collegamento

patologico fra i calici urinari e il retroperitoneo). Storicamente, Uzzo e Novick riportavano variabilmente nel 0,5 - 7,9% dei casi l'emorragia, e nel 0,6 - 17,4% dei casi la fistola urinosa [62]. Tale variabilità può essere legata al tipo di tecnica adottata dall'operatore, all'approccio classico open o mini-invasivo e agli accorgimenti emostatici utilizzati. Bisogna comunque segnalare che spesso si creano problemi nella determinazione di reali statistiche per l'eterogeneità nella definizione delle complicanze. Questo problema è stato risolto con l'adozione di sistemi classificativi delle complicanze chirurgiche, come il sistema di Clavien modificato (**Tabella 4**), nel quale le complicanze hanno strette definizioni e sono stratificate per gravità in base al trattamento richiesto per risolvere la complicanza. La classificazione delle complicanze di Clavien-Dindo [63] è il cardine di sistemi più complessi, raccomandati dalle Linee Guida Europee, per riportare e definire le complicanze dopo procedure urologiche in generale [64] e dopo la nefrectomia parziale, in particolare [65].

Grado	Definizione
Grado I	Ogni deviazione da un normale decorso post-operatorio, senza necessità di terapia farmacologica o di intervento chirurgico, endoscopico o radiologico. I trattamenti consentiti nel Grado I sono: antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, elettroliti e fisioterapia. Questo grado include anche le infezioni di ferita trattate al letto.
Grado II	E' richiesta una terapia con farmaci diversi da quelli permessi nel Grado I. Emotrasfusioni e nutrizione parenterale totale sono compresi in questo gruppo.
Grado III	E' richiesto un intervento chirurgico, endoscopico o radiologico.
IIIa	L'intervento non richiede anestesia generale.
IIIb	L'intervento richiede anestesia generale.
Grado IV	Complicanza che mette a rischio la sopravvivenza e richiede il ricovero in Terapia Intensiva o Sub-Intensiva (comprese le complicanze a carico del Sistema Nervoso Centrale: emorragia cerebrale, ictus cerebrale, emorragia sub-aracnoidea, con esclusione di attacco ischemico transitorio).
IVa	Alterazione funzionale di un solo organo (compresa l'insufficienza renale che richiede trattamento dialitico).
IVb	Alterazione funzionale multi organica.
Grado V	Decesso del paziente.

Tabella 4: classificazione Clavien modificata Dindo delle complicanze chirurgiche.

Nel 2002 Martin et al. hanno identificato dieci criteri per definire in maniera accurata e completa le complicanze chirurgiche. Tuttavia, la mancanza di coerenza nella definizione e l'assenza di principi accettati di raccolta, di dimostrazione e di analisi dei dati sulle complicanze, si schiera a favore della creazione e dell'utilizzo di criteri standardizzati per definire meglio queste informazioni [66].

Infine, nel 2012 è stato proposto dalla European Association of Urology (EAU) un sistema standardizzato per la definizione degli *outcomes* e delle complicanze degli interventi chirurgici urologici [67].

2.5 Risultati ed efficacia della chirurgia renale conservativa: lo score Trifecta

Al termine “Trifecta” è stata data differente definizione da numerosi autori. In generale, si intende il raggiungimento contemporaneo di tre outcomes postoperatori dopo intervento di nefrectomia parziale. Secondo Hung et al. sono 3 gli aspetti che caratterizzano il Trifecta [52]:

1. tempo di ischemia calda inferiore a 25 minuti;
2. presenza di margini chirurgici negativi all’esame istopatologico;
3. assenza di complicanze postoperatorie mediche e chirurgiche entro trenta giorni dall’intervento.

Questi tre outcomes costituiscono gli obiettivi ultimi della nefrectomia parziale: vale a dire radicalità oncologica, massima preservazione del parenchima renale sano dal danno ischemico e assenza di complicanze chirurgiche. L’introduzione di questo concetto nella chirurgia conservativa renale nasce come tentativo di standardizzare i risultati postoperatori.

Analogamente Buffi et al. hanno descritto il Margin, Ischemia and Complications (MIC) score come un nuovo sistema per valutare il raggiungimento degli outcomes postoperatori dopo chirurgia conservativa renale [68]. Secondo il sistema MIC, l’obiettivo della nefrectomia parziale è raggiunto quando:

1. i margini chirurgici risultano negativi all’esame istopatologico;
2. il tempo di ischemia calda è inferiore a 20 minuti;
3. non vi sono complicanze postoperatorie maggiori (grado 3 e 4 secondo il sistema di Clavien).

Successivamente diversi sono state le formulazioni proposte per definire il concetto di “Trifecta” [69-71]. Se da un lato la radicalità oncologica è stata sempre espressa come negatività dei margini chirurgici all’analisi istopatologica, i parametri surrogati di valutazione della morbilità perioperatoria e della preservazione della funzionalità renale non sono risultati univoci nelle varie definizioni. In particolare, ancora oggetto di discussione è se includere le complicanze Clavien-Dindo II come eventi “maggiori” e se la perdita nefronica possa essere meglio espressa come differenza di filtrazione glomerulare tra i valori baseline e quelli postoperatori o dall’incidenza dell’evento AKI.

3. SCOPI DELLO STUDIO

Gli scopi di tale studio sono stati:

1. Analizzare la distribuzione della nefrectomia radicale (RN) e della nefrectomia parziale (PN) nei centri aderenti al progetto RECORD 2 per pazienti con diagnosi di neoplasia renale non metastatica (cT1-4N0M0)

2. Valutare gli outcomes peri- e post-operatori in pazienti trattati con nefrectomia parziale per tumore del rene localizzato (cT1-T2N0M0).

In particolare, abbiamo valutato a) incidenza di complicanze intra- e post-operatorie a medio e lungo termine, analizzando i possibili *drivers* e costituendo un nomogramma di predizione di possibili eventi avversi; b) incidenza di insufficienza renale acuta (AKI) postoperatoria ed i suoi possibili predittori; c) incidenza di margini chirurgici positivi all'analisi istopatologica finale analizzando i possibili predittori e costituendo un nomogramma di predizione di possibili eventi avversi.

3. Confrontare i risultati peri- e postoperatori ad un follow-up a lungo termine in pazienti sottoposti a PN e RN per neoplasie renali in stadio clinico T1N0M0.

4. MATERIALI E METODI

4.1. Variabili analitiche e metodo di raccolta dati

L'Italian REgistry of COnservative and Radical surgery for cortical renal tumor Disease (RECORD 2 project) è un progetto multicentrico, osservazionale prospettico promosso dalla Società Italiana di Urologia (SIU). Questo studio è stato approvato dal comitato etico locale e il consenso informato è stato raccolto per tutti i pazienti. Nello studio sono stati inclusi 4325 pazienti sottoposti, tra il 1 gennaio 2013 e il 31 dicembre 2016, a chirurgia per tumori renali corticali in 34 centri urologici italiani. Di questi, 2584 pazienti sono stati trattati con nefrectomia parziale e 1712 con nefrectomia radicale. Ventinove pazienti sono stati esclusi dallo studio a causa di dati non sufficienti.

Un database online è stato creato per la raccolta dati, controllato centralmente per limitare l'esclusione di dati o l'immissione di dati errati (**Figura 9-10**). Tutti i dati dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico durante il periodo di riferimento sono stati prospetticamente registrati da medici dedicati. Il volume del centro è stato definito in relazione al numero di PN/anno. Sono stati definiti centri ad alto volume quei centri con una casistica di $PN \geq 50$ procedure/anno.

Il database online ha compreso 6 cartelle principali:

1. Dati antropometrici e dati preoperatori:

- **Genere**
- **Età**
- **BMI** (kg/m²)
- **Sintomatologia** (asintomatico; locale: ematuria, dolore al fianco; sistemico: astenia, dimagrimento, febbre)
- **Diagnosi incidentale**
- **ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)** (Performance Status 0-5)
- **Hb** (g/dl)
- **Ematocrito** (%)

- **Creatininemia** (mg/dl)
- **eGFR** (mL/min/1,73 m² mediante calcolo con equazione di Collaborazione dell'Epidemiologia della Malattia Renale Cronica (CKD-EPI).

È stato inoltre valutato il carico di comorbidità preoperatoria utilizzando il Charlson Comorbidity Index (CCI) ed il rischio anestesiológico tramite l'ASA (American Society of Anesthesiologists) score.

2. Imaging, indicazione e comorbidità:

- **Numero lesioni** (singole; multiple)
- **Lato** (destro; sinistro; bilaterale)
- **Sede** (superiore; mediorenale; inferiore)
- **Localizzazione** (perilare; faccia anteriore; faccia posteriore; margine mediale; margine laterale)
- **Sviluppo** (prevalentemente esofitico (>50%); prevalentemente intrarenale (>50%); completamente intrarenale)
- **Dimensioni massa** (dimensioni cliniche massa in cm)
- **PADUA score**
- **TNM preoperatorio**
- **Biopsia preoperatoria** (istotipo)
- **Indicazione** (elettiva, necessità relativa, necessità assoluta)

L'indicazione elettiva è stata definita sulla base della presenza di lesione unilaterale con rene controlaterale sano; necessità relativa se il paziente presentava diabete, ipertensione o litiasi che potrebbero potenzialmente influenzare la funzione renale in futuro; necessità assoluta in caso di tumori bilaterali, tumori multipli, malattia renale cronica in stadio moderato-grave o tumori che coinvolgono un rene anatomicamente o funzionalmente solitario.

3. Dati intraoperatori:

- **Tipo di intervento conservativo** (enucleazione; enucleoresezione; resezione polare)

- **Approccio** (open; mininvasivo: VPL/robot assisted)
- **Incisione** (lombotomica; longitudinale mediana; Chevron/Emichevron)
- **Accesso** (transperitoneale; retroperitoneale)
- **Risultati chirurgici** (clampaggio: manuale, *en bloc*, solo arterioso, *clampless*; ischemia: assente, calda, fredda; tempo ischemia in min; biopsie del letto chirurgico; ecografia intraoperatoria; perdita di sangue stimata; tempo operatorio in minuti)
- **Emostasi**
- **Complicanze intraoperatorie** (nessuna; lesione di organi adiacenti; cardiocircolatorie).

4. Dati postoperatori:

- **Complicanze postoperatorie** Sono state riportate specificatamente tutte le complicanze mediche e chirurgiche, che hanno alternato il normale decorso postoperatorio, occorse nel primo mese dopo l'intervento (*early*) e dopo il 30esimo giorno (*late*).

La gravità delle complicanze è stata classificata secondo la classificazione Clavien – Dindo [63].

Per l'emorragia postoperatoria abbiamo definito il seguente *score* di gravità della complicanza.

Grado 1 Clavien: riduzione dell'emoglobina > 2.5 g/dL, ma il trattamento è il riposo a letto e l'alimentazione o ferro e folati.

Grado 2 Clavien: sono state effettuate emotrasfusioni.

Grado 3 Clavien: sono state eseguite embolizzazioni superselettive dell'arteria sanguinante o revisione chirurgica dell'emostasi con salvataggio del rene.

Grado 4 Clavien: non è stato possibile salvare il rene per l'emorragia postoperatoria.

Grado 5 Clavien: il paziente è deceduto per l'emorragia postchirurgica; fistola urinaria:

Per la fistola urinosa abbiamo definito il seguente *score* di gravità della complicanza.

Grado 1 Clavien: perdita di liquido trasparente oltre la 6 giornata postoperatoria dal tubo di drenaggio, analisi biochimica del fluido compatibile con urina (rapporto di creatinina in liquido drenato/siero > 2). Nessun trattamento a parte l'attesa.

Grado 3a Clavien: posizionamento di nefrostomia in anestesia locale.

Grado 3b Clavien: posizionamento di catetere ureterale tipo *pig-tail* in anestesia generale.

- **Dati laboratoristici postoperatori**: In particolare emoglobinemia (Hb), ematocrito, creatininemia e filtrazione glomerulare (eGFR) in I e III giornata e successivamente a 30 giorni postoperatori e alle visite di follow-up fino al quinto anno.

Il danno renale acuto (AKI) è stato definito come un aumento delle GFR >25% rispetto al valore basale, in accordo con i criteri Risk-Injury-Failure-Loss-Esrd (RIFLE)

- **Data rimozione drenaggi**
- **Farmaci utilizzati nel postoperatorio** (standard: antibiotici, eparina, gastroprotettore; aggiuntivi per una complicanza: antibiotici, cardiologici, altro)
- **Numero dei giorni di degenza**

5. Analisi istopatologica:

- **Istotipo** (carcinoma renale (a cellule chiare) convenzionale; carcinoma renale papillare (cromofilo); carcinoma renale cromofobo; carcinoma renale sarcomatoide; oncocitoma; carcinoma midollare renale; carcinoma dei dotti collettori (del Bellini); carcinoma renale non classificabile; angiomiolipoma; altro)
- **Dimensioni neoplasia** (dimensione patologica neoplasia in cm)
- **Grado nucleare** (grado nucleare di Furhman I-IV)
- **pTNM**
- **Necrosi istologica** (assente; presente in %)
- **Aree di differenziazione**
- **Sarcomatoide**
- **Margini chirurgici** (negativi; positivi)

Tutti i campioni chirurgici sono stati refertati secondo le procedure patologiche standard per ogni centro, da uro-patologi esperti. Per la valutazione dei margini chirurgici i campioni sono stati fissati in formalina tamponata al 10% e analizzati macroscopicamente. Sono stati registrati le dimensioni, il colore, l'aspetto grossolano (da solido a cistico) e il margine chirurgico è stato contrassegnato con inchiostro. Dopo la dissezione del tumore, sono stati eseguiti campionamenti per ottenere blocchi di tessuto in cui erano compresi tumore, parenchima renale e bordi chirurgici e ulteriori blocchi in cui erano racchiusi tumore, capsula renale e grasso peritumorale.

Il margine è stato considerato positivo in presenza di tessuto tumorale contrassegnato con inchiostro. Il margine è stato considerato negativo quando è stato osservato tessuto renale non neoplastico tra il tessuto tumorale e la linea di inchiostro.

È stato utilizzato il sistema di classificazione adottato dall'International Society of Urological Pathology (ISUP) illustrato nella quarta edizione della classificazione OMS dei tumori del sistema urinario e degli organi genitali maschili (2016). Non è stata eseguita alcuna revisione patologica centralizzata dei vetrini.

6. Follow up:

- A 1, 6, 12, 24, 48 e 60 mesi il paziente è stato valutato durante visite condotte da medici dedicati valutando esami ematochimici di laboratorio, esame obiettivo, esami di imaging. Le valutazioni con indagini diagnostiche (ecografia, TC, RX torace, RM, scintigrafia ossea) sono state condotte seguendo lo schema indicato dalle linee guida Europee [20] ed, eventualmente, modulato in relazione a fattori clinici di sospetto per ripresa di malattia.

Lo stato del paziente è stato valutato come: paziente in vita libero da malattia, paziente in vita con recidiva di malattia locale o sistemica, paziente deceduto per RCC, paziente deceduto per altre cause.

La recidiva locale (LR) è stata definita come qualsiasi recidiva localizzata nel rene omolaterale. La sopravvivenza libera da recidiva del letto di resezione tumorale (TRB-RFS) è stata definita come rilevamento di una nuova lesione in espansione sul sito di resezione chirurgica. La recidiva sistemica (SR) è stata definita come qualsiasi altra recidiva lontano dal rene ipsilaterale, inclusi i linfonodi

retroperitoneali ipsi- o controlaterali, il rene controlaterale o gli organi distanti. La recidiva della malattia è stata segnalata in caso di: 1) nuove lesioni dimostrate mediante imaging e una conferma istopatologica definitiva attraverso una biopsia o 2) la rimozione chirurgica della sospetta recidiva.

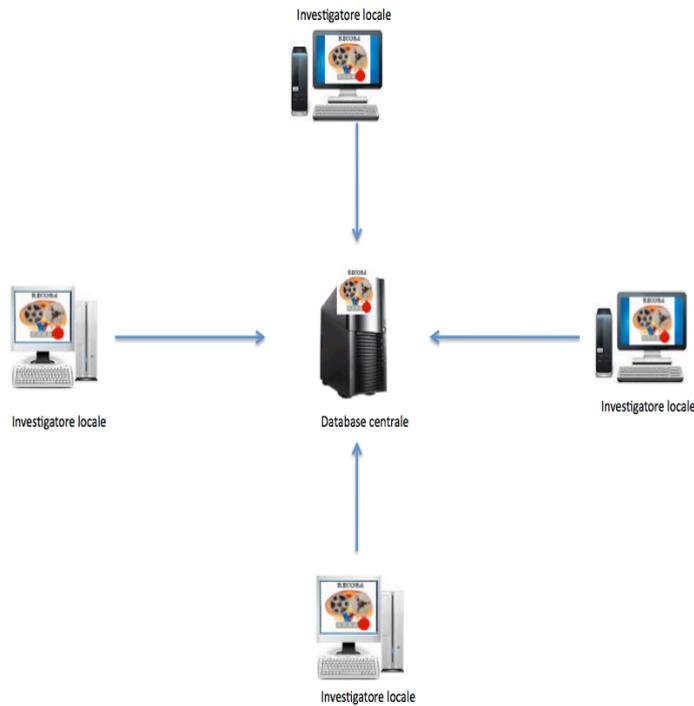


Figura 9. Architettura del database centralizzato impiegato per l’immagazzinamento dei dati provenienti dai vari centri coinvolti nello studio.



Takeda Italia S.p.A.
Via Elio Vittorini 129
00144 Roma
tel. +39 06 502601, fax 39 06 5001731



e-Form 3.2 - CLINICAL STUDY MANAGEMENT SYSTEM

Studio clinico: RECORD2 | Nazione: Italy | Centro: 01 | Utente: [] | Ruolo: Investigator

Studio clinico | Sommario | Pazienti | Cerca | Utenti | Profilo | Audit Trail | Eventi | Documenti | Messaggi | Help | Esci

FORMS Form totali: 6 [Torna alle visite](#) [Successiva](#)

PAZIENTE
Codice: 01_4550 | Iniziali: FP | Nato il: 09/09/1966 | Sesso: maschile | Razza: caucasica | Stato: in corso

VISITA
Visita: Screening | Stato: completata | Istanza: 1 | Ultimo aggiornamento: 19/09/2018 11:08:00 | Utente:

Funzioni	Codice	Form	Num.	Stato form	Ultimo aggiornamento	Utente
	PREOP	Dati antropometrici e preoperatori	1	<input checked="" type="checkbox"/> completo		
	IMAGING	Imaging, indicazione e comorbidità	1	<input checked="" type="checkbox"/> completo		
	INTRAOP	Dati intraoperatori	1	<input checked="" type="checkbox"/> completo		
	POSTOP	Dati postoperatori	1	<input checked="" type="checkbox"/> completo		
	ISTOPAT1	Analisi istopatologica	1	<input checked="" type="checkbox"/> completo		
	ISTOPAT2	Analisi istopatologica (lesioni satellite)	1	<input checked="" type="checkbox"/> completo		

© 2019 Dreams Lab srl. | Termini e Condizioni | sviluppato da Dreams Lab s.r.l.

Figura 10. Struttura del database centralizzato basato sul sistema e-Form 3.2. I dati relativi a tutti i pazienti inclusi nello studio sono registrati sulla piattaforma on-line sviluppata specificatamente e costituita da 6 sottocartelle. Le 6 sottocartelle sono le seguenti: Dati antropometrici e preoperatori; Imaging, indicazione e comorbidità; Dati intraoperatori; Dati postoperatori; Analisi istopatologica; Follow-up

4.2 Analisi statistica

Le variabili continue parametriche sono presentate come media \pm deviazione standard (DS), mentre le variabili continue non parametriche come mediana e range interquartile (IQR). Le variabili nominali e ordinali sono presentate in stratificazione (numero e percentuale).

Il test t di Student e il test di Mann–Whitney-U sono stati utilizzati per confrontare variabili continue e continue con categoriali, mentre il test Chi quadro di Pearson è stato utilizzato per confrontare due variabili categoriali.

Sono state eseguite regressioni logistiche univariate e multivariate per valutare i possibili predittori di outcomes perioperatori e funzionali, nel caso in cui gli outcomes fossero valutati come variabile nominale ad un tempo predefinito per ogni paziente.

Sono state effettuate analisi di sopravvivenza mediante l'utilizzo di curve di Kaplan-Meier. Il confronto tra diverse curve di sopravvivenza è stato effettuato mediante il test di "pairwise comparison". La valutazione di possibili predittori di outcomes di sopravvivenza è stata effettuata mediante l'utilizzo di analisi univariate e multivariate secondo Cox.

Per l'analisi post-hoc per quantificare la discriminazione predittiva di modelli multivariati logistici è stata utilizzata l'area sotto la curva (area under the curve, AUC) del receiving operator characteristic (ROC). Diverse curve ROC, utilizzando lo stesso insieme di osservazioni, sono state confrontate usando la funzione roccomp per valutare come le comorbidità, i parametri nefrometrici e chirurgici possano influenzare l'esito all'interno del modello multivariato.

Sono stati generati nomogrammi come rappresentazione grafica di modelli di regressione logistica multivariata. I processi di validazione interni sono stati eseguiti utilizzando il bootstrap con 1000 ripetizioni. La calibrazione dei nomogrammi è stata valutata e rappresentata graficamente al fine di valutare la prestazione del nomogramma confrontando le probabilità previste con le proporzioni effettive osservate. Le decision curve analysis dei nomogrammi sono state effettuate per valutare il beneficio netto dell'utilizzo del modello per la predizione dell'outcome rispetto all'eventualità di effettuare o meno il trattamento in oggetto.

In caso di analisi di confronto tra gruppi con caratteristiche statisticamente significative al baseline è stato effettuato un propensity score matching analysis. In particolare, il propensity score consente di

ottenere due gruppi di pazienti relativamente ben bilanciati per quanto riguarda le caratteristiche al baseline; esso si sostituisce ad una collezione di variabili "confondenti" con un'unica funzione

covariata che include tutte le variabili riassumendo le caratteristiche intrinseche che potrebbero generare distorsione (ad es. età, sesso, grado del carcinoma, stadio clinico del tumore ecc.), il propensity score consente di comparare attraverso una procedura di abbinamento (matching) i soggetti trattati e i “controlli”. Le differenze per quanto riguarda le caratteristiche delle variabili prima e dopo il propensity matching è stato illustrato graficamente.

In tutte le analisi eseguite la significatività statistica è stata impostata come $p < 0,05$. Le analisi sono state eseguite usando STATA v.14.1 (StataCorp LP, College Station, TX) e R Studio.

5. RISULTATI

5.1. Distribuzione di PN e RN nei centri aderenti al RECORD 2

Complessivamente, 34 centri urologici italiani hanno partecipato al progetto RECORD 2 collezionando i dati di tutti i pazienti sottoposti a chirurgia renale per patologia maligna tra il 2013 e il 2016. La localizzazione dei centri aderenti sul suolo Italiano è raffigurata in **Figura 11**.

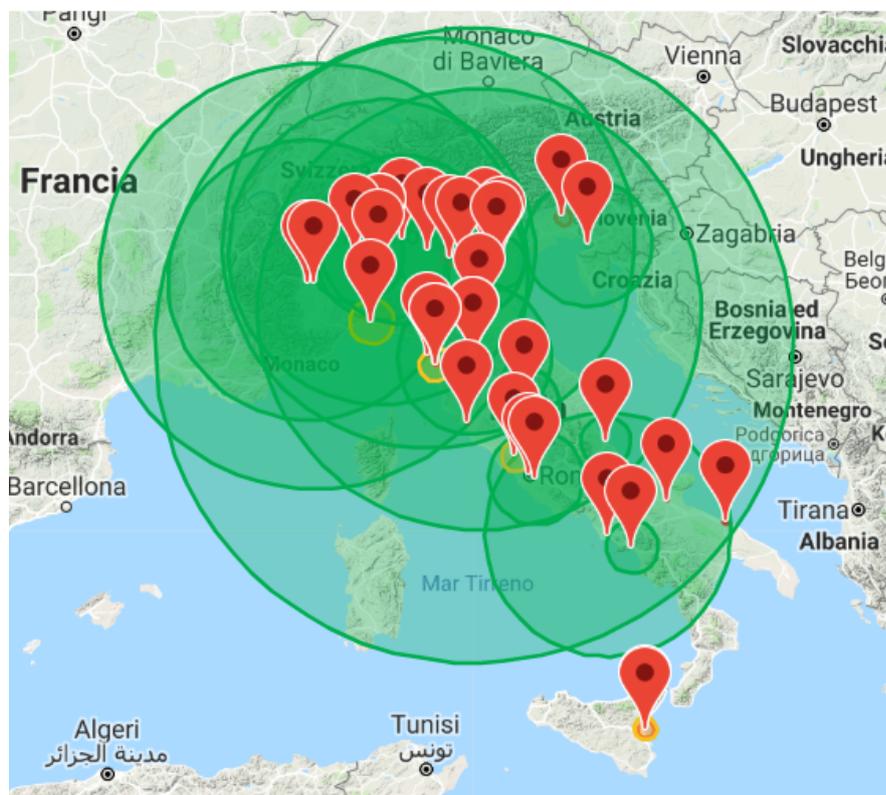


Figura 11: Georeferenziazione dei 34 centri partecipanti al progetto RECORD2. I segnaposti rossi indicano la posizione dei centri, i cerchi verdi sono proporzionali al numero di pazienti trattati per centro.

Come è possibile notare, la distribuzione dei centri ha interessato in maniera pressoché completa tutte le regioni italiane, con limitate eccezioni. Il numero dei centri appartenenti all'area centro-nord è stato in numero superiore rispetto a quelli provenienti dal meridione.

Il numero di pazienti arruolati per centro è invece raffigurato in **Figura 12**

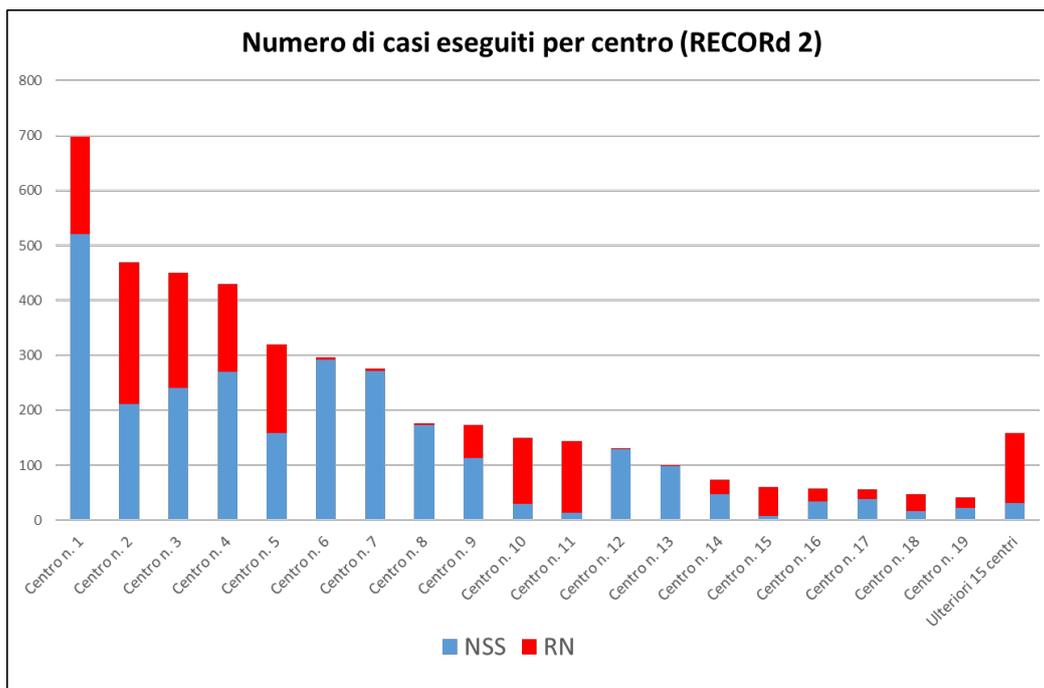


Figura 12: Numero di casi di nefrectomia parziale e radicale eseguiti nei centri partecipanti al progetto RECORD2.

L'intervento conservativo è stato largamente più utilizzato rispetto a quello radicale (2584 vs 1712). Se però ci soffermiamo ad analizzare la distribuzione dei due approcci in relazione al centro di provenienza, osserviamo che in alcuni centri il numero di nefrectomie radicali ha raggiunto o superato quello delle nefrectomie parziali. Questo è maggiormente vero in centri a basso volume.

In **Tabella 5** sono riassunte le caratteristiche preoperatorie dei pazienti con tumore del rene non metastatico (cT1-4N0M0) inclusi nel progetto RECORD 2 stratificate in base al tipo di trattamento (nefrectomia parziale e radicale). I pazienti sottoposti a nefrectomia radicale rispetto a quelli sottoposti a nefrectomia parziale presentavano un ASA score (3 (2-4) vs 2 (2-3)) significativamente maggiore, valori di emoglobina e di eGFR significativamente minori, casi di indicazione elettive significativamente maggiori. Al contrario, il tasso di sesso, età, BMI, CCI score risultavano confrontabili tra i due gruppi.

I pazienti sottoposti a nefrectomia radicale presentavano tumori bilaterali significativamente minori, con uno stadio T clinico significativamente maggiore, con caratteristiche nefrometriche (sviluppo, sede, compressione del seno renale) significativamente peggiori e con PADUA score significativamente maggiore.

Preoperative characteristics (n=2584)		PN (n=2614)		RN (n=1139)		p-value
Gender, n. %	Male	1697	64,9%	730	64,1%	0,62
	Female	917	35,1%	409	35,9%	
Age (years), median IQR		64,4	54,7-72,1	64,8	53,6-74,0	0,21
BMI (kg/m ²), median IQR		25,8	23,7-28,7	26,2	23,8-29,3	0,46
ASA Score, median IQR		2	2-3	3	2-4	<0,0001
CCI PS score, median IQR		1	0-2	1	0-2	0,24
AA-CCI PS score		4	2-5	4	2-5	0,37
Hemoglobin (mg/dL), median (IQR)		14,2	13,2-15,1	13,6	12,3-14,9	0,0001
Creatinine (mg/dL), median (IQR)		0,9	0,8-1,0	0,9	0,8-1,1	0,001
eGFR (mL/min), median IQR		85,9	69,9-100,4	78,7	63,3-94,3	<0,0001
Surgical indication, n. %	Elective	2216	84,8%	944	83,8%	<0,0001
	Relative	312	11,9%	161	14,1%	
	Imperative	86	3,3%	24	2,1%	
Tumor side, n. %	Right	1315	50,3%	581	51,0%	<0,0001
	Left	1254	48,0%	549	48,2%	
	Bilateral	45	1,7%	9	0,8%	
Clinical T, n. %	T1a	1892	72,4%	208	18,3%	<0,0001
	T1b	635	24,3%	398	34,9%	
	T2a	78	3,0%	236	20,7%	
	T2b	9	0,3%	94	8,3%	
	T3a	-	-	146	12,8%	
	T3b-c	-	-	46	4,0%	
	T4	-	-	11	1,0%	
Tumor growth pattern, n. %	≥50% Exophytic	1491	57,0%	498	43,7%	<0,0001
	<50% Exophytic	917	35,1%	471	41,4%	
	Entirely endophytic	206	7,9%	170	14,9%	
Tumor site, n. %	Polar	1711	65,5%	705	61,9%	0,03
	Mediorenal	903	34,5%	434	38,1%	
Renal sinus involved, n. %	Not involved	2209	84,5%	698	61,3%	<0,0001
	Involved	405	15,5%	441	38,7%	
PADUA score, median IQR		7	7-9	10	8-11	0,0001

Tabella 5. Analisi delle caratteristiche preoperatorie dei pazienti sottoposti a nefrectomia parziale e radicale con tumore del rene non metastatico (cT1-4N0M0) inclusi nel progetto RECORD 2.

L'analisi del tasso di pazienti sottoposti ad intervento di nefrectomia parziale e radicale non ha mostrato un trend in aumento o diminuzione nel corso degli anni di arruolamento. Tuttavia, il numero di nefrectomie radicali rispetto al numero di nefrectomie parziali per tumori renali con caratteristiche cliniche cT1-4N0M0 è risultato superiore (**Figura 13**)

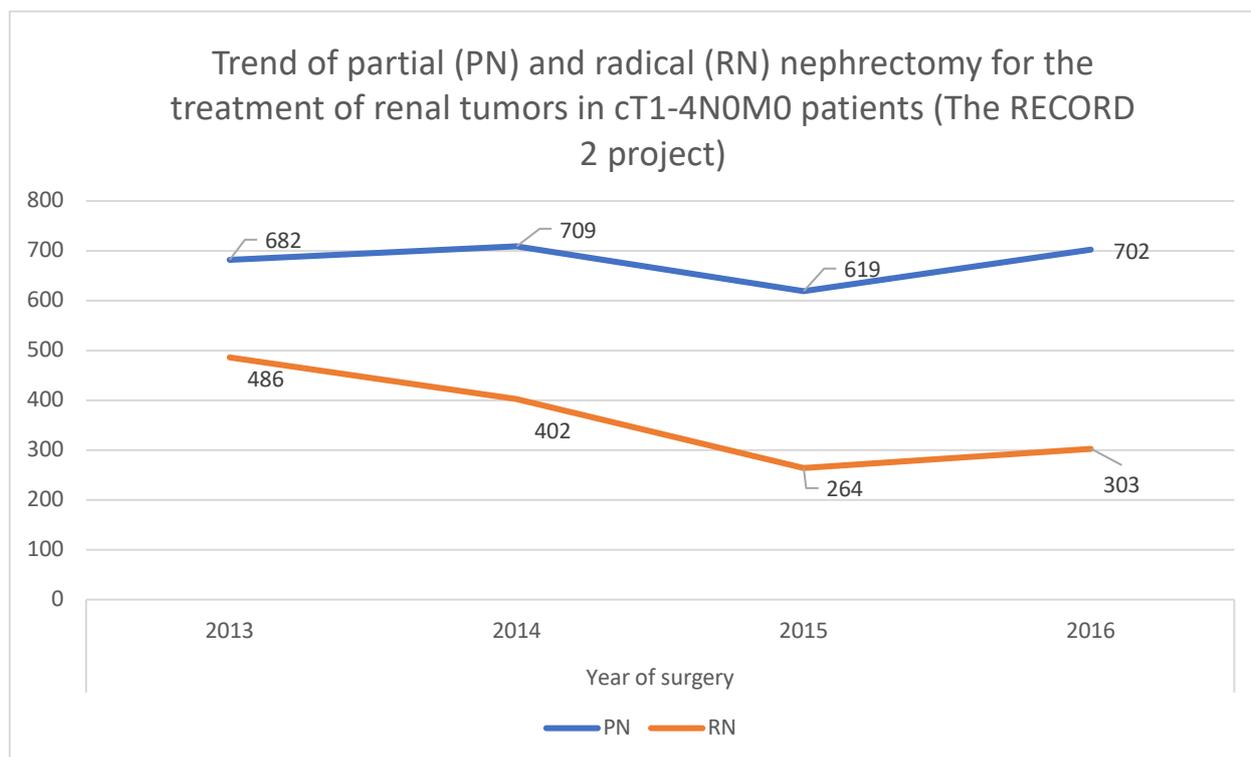


Figura 13. Numero di procedure eseguite per tumori del rene cT1-4N0M0 nei centri aderenti al RECORD2 negli anni 2013-2016

Il tipo di approccio eseguito per chirurgia conservativa e radicale per tumori del rene nel corso degli anni di inclusione ha mostrato, invece, i seguenti trends: l'approccio open è progressivamente diminuito, quello laparoscopico è rimasto pressoché costante, l'approccio robotico è progressivamente aumentato nell'intervallo di tempo analizzato (**Figura 14**)

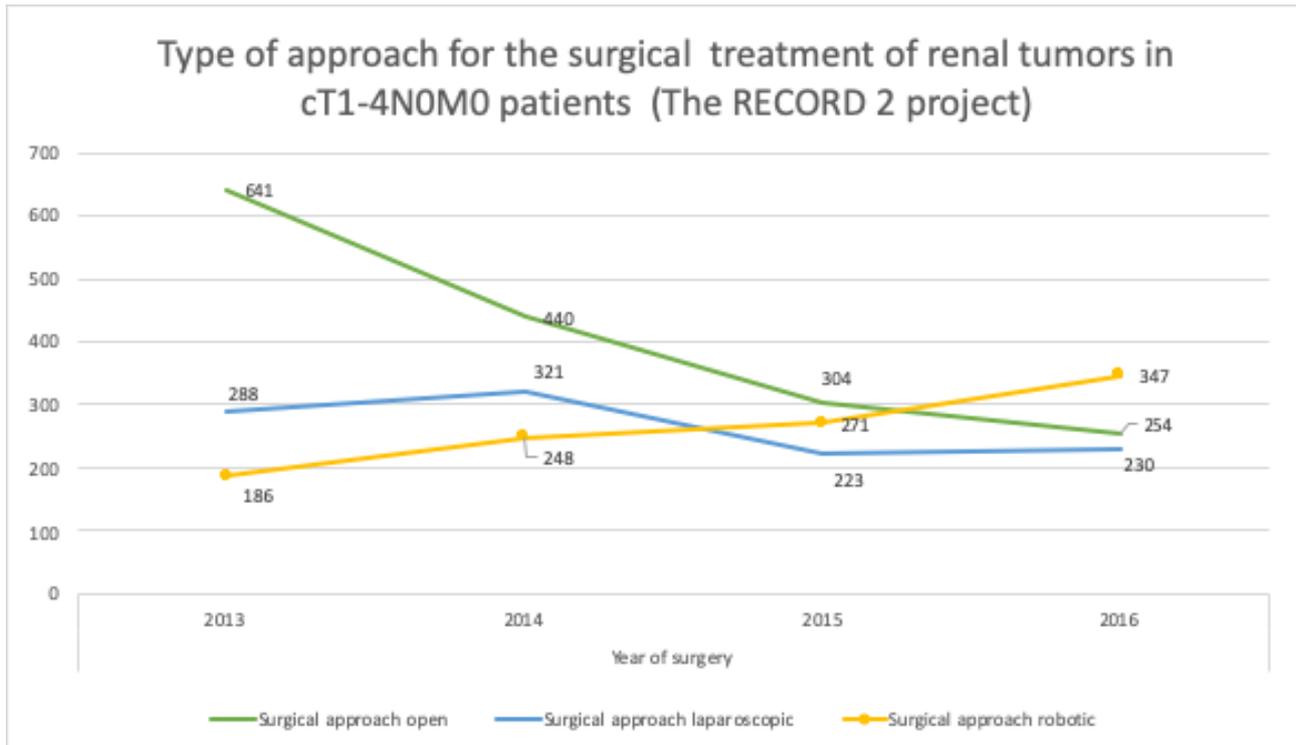


Figura 14: Tipo di approccio per il trattamento chirurgico dei tumori renali nei pazienti cT1-4N0M0 (progetto RECORD 2)

Con particolare riferimento invece al tipo di approccio utilizzato in caso di intervento radicale, abbiamo osservato che la scelta di una tecnica open ha subito un decremento negli anni ma si è comunque mantenuto il tipo di approccio maggiormente utilizzato tra i centri italiani inclusi. Al contrario, non si sono verificate sostanziali differenze nel tasso di utilizzo di procedure mini-invasive dove l'approccio robotico è stato complessivamente meno impiegato (**Figura 15**).

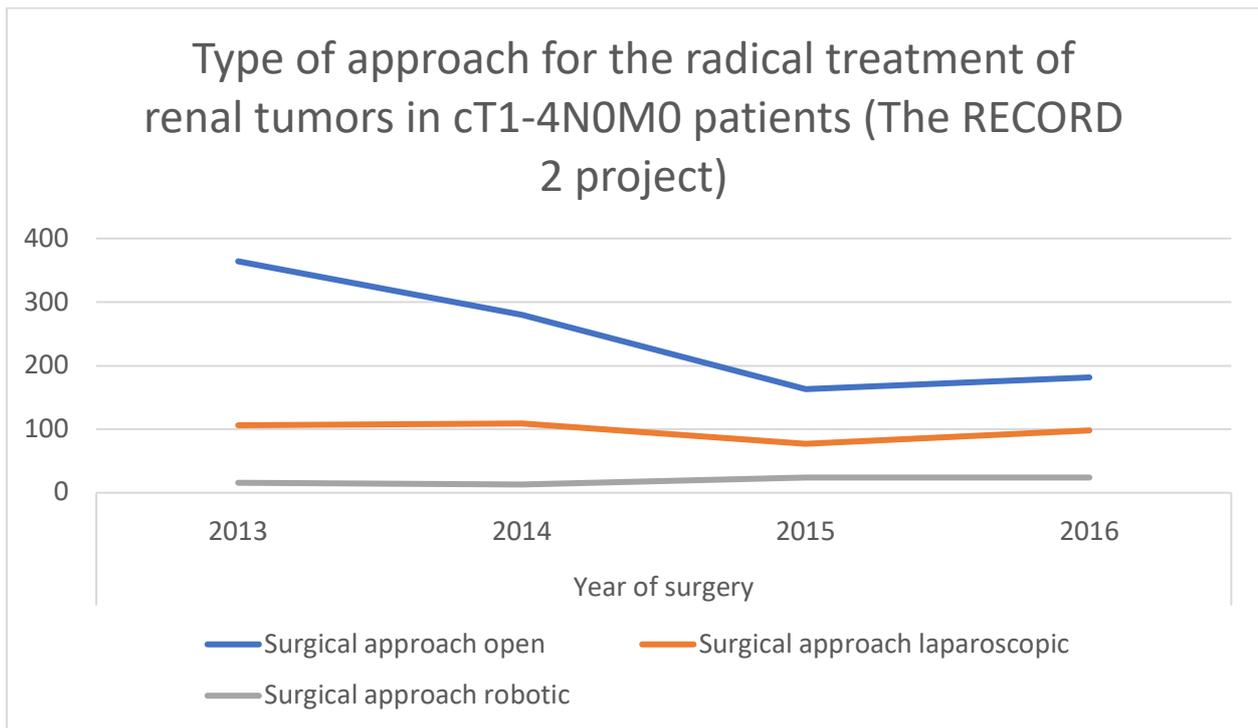


Figura 15: Tipo di approccio per il trattamento radicale dei tumori renali nei pazienti cT1-4N0M0 (progetto RECORD 2)

5.2. Analisi delle caratteristiche dei pazienti sottoposti a nefrectomia parziale

Con particolare riferimento ai pazienti sottoposti a nefrectomia parziale, la distribuzione delle variabili nei quattro anni di inclusione è riportata in **Tabella 6** e **Tabella 7**.

RECORD2		Single year evaluation								p		
		2013		2014		2015		2016		Multiple comparison	2013 vs 2016	2013/14 vs 2015/16
Male Gender, n. (%)		213	68,3%	176	64,9%	142	63,7%	106	59,9%	0,20	0,27	0,63
Age (years), median (IQR)		65,0	55,5-71,7	63,4	53,8-72,1	64,2	54,8-72,2	65,3	55,7-72,5	0,24	0,51	0,67
BMI (kg/m ²), median (IQR)		26,1	23,9-28,8	25,8	23,7-28,6	25,7	23,5-28,4	25,8	23,8-28,7	0,32	0,20	0,55
Symptoms at diagnosis, n. %	Asymptomatic	601	88,0%	588	85,3%	510	85,1%	539	87,9%	0,43	0,38	0,55
	Local sympt.	72	10,5%	88	12,8%	82	13,7%	67	10,9%			
	Systemic sympt.	10	1,5%	13	1,9%	7	1,2%	7	1,1%			
Indication, n. (%)	Elective	600	87,8%	545	79,1%	496	82,8%	481	78,5%	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	Relative	61	8,9%	116	16,8%	83	13,9%	112	18,3%			
	Imperative	22	3,2%	28	4,1%	20	3,3%	20	3,3%			
ECOG ≥1, n. (%)		211	30,9%	137	19,9%	160	26,7%	229	37,4%	<0,0001	0,01	<0,0001
ASA PS score, median IQR		2	2-3	2	2-3	2	2-3	2	2-3	0,07	0,01	0,04
CCI (continuous), median IQR		1	0-2	0	0-2	2	0-2	1	0-2	0,14	0,35	0,61
AA-CCI (continuous), median IQR		4	3-5	4	2-5	4	2-5	4	3-5	0,26	0,96	0,86
Haemoglobin (mg/dL), median IQR		14,2	13,1-15,1	14,3	13,3-15,1	14,2	13,1-15,2	14,2	13,2-15	0,49	0,62	0,61
eGFR (mL/min/1.73 m ²), median IQR		85,1	70,3-100,7	85,9	69,5-100,4	85,1	69,9-100,5	85,9	70,3-99,5	0,60	0,22	0,86
Tumor side	Right	334	48,9%	341	49,5%	302	50,4%	318	51,9%	0,44	0,35	0,36
	Left	339	49,6%	332	48,2%	286	47,7%	290	47,3%			
	Bilateral	10	1,5%	16	2,3%	11	1,8%	5	0,8%			
Irregular tumor shape, n. %		101	14,8%	116	16,8%	89	14,9%	105	17,1%	0,01	0,09	0,95
Tumor growth pattern, n. (%)	≥ 50% exo	392	57,4%	376	54,6%	325	54,3%	351	57,3%	0,65	0,59	0,80
	< 50% exo	237	34,7%	253	36,7%	221	36,9%	222	36,2%			
	Entirely endo	54	7,9%	60	8,7%	53	8,8%	40	6,5%			
Medial renal rim, n. %		202	29,6%	216	31,3%	215	35,9%	191	31,2%	0,09	0,53	0,54
Renal sinus involvement, n. %		85	12,4%	132	19,2%	96	16,0%	102	16,6%	0,01	0,03	0,03
Dislocated/infiltrated UCS, n. %		105	15,4%	168	24,4%	125	20,9%	130	21,2%	<0,0001	0,01	0,01
Mediorenal lesion site, n. (%)		202	29,6%	216	31,3%	215	35,9%	191	31,2%	0,09	0,42	0,09
Clinical T , n. (%)	T1a	510	74,7%	499	72,4%	438	73,1%	425	69,3%	0,40	0,10	0,33
	T1b	151	22,1%	172	25,0%	141	23,5%	164	26,8%			
	T2	22	3,2%	18	2,6%	20	3,3%	24	3,9%			
PADUA score, median IQR		7	7-8	8	7-9	8	7-9	8	7-9	0,01	0,02	0,10
RENAL score, median IQR		5	4-7	6	5-8	6	5-8	6	5-7	<0,001	0,01	0,06
Posterior face, n. %		290	42,5%	292	42,4%	261	43,6%	259	42,3%	0,96	0,94	0,80
High volume centre (>40 NSS per year), n. (%)		353	51,7%	438	63,6%	440	73,5%	476	77,7%	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Tabella 6. Caratteristiche dei pazienti e delle masse renali trattate con PN tra il 2013 e il 2016

RECORD2		Single year evaluation								p			
		2013		2014		2015		2016		Multiple comparison	2013 vs 2016	2013/14 vs 2015/16	
Technique, n. %	Enucleation	208	30,5%	246	35,7%	218	36,4%	262	42,7%	<0,0001	<0,0001	0,0001	
	Enucleoresection	475	69,5%	443	64,3%	381	63,6%	351	57,3%				
Approach, n. %	Open	331	48,5%	232	33,7%	186	31,1%	137	22,3%	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	Laparoscopic	183	26,8%	220	31,9%	159	26,5%	155	25,3%				
	Robotic	169	24,7%	237	34,4%	254	42,4%	321	52,4%				
Approach, n. %	Open	RP	279	84,3%	198	85,3%	148	79,6%	112	81,8%	0,20	0,47	0,69
		TP	49	14,8%	34	14,7%	38	20,4%	25	18,2%			
	Laparoscopic	RP	72	39,3%	85	38,6%	51	32,1%	66	42,6%	0,27	0,63	0,37
		TP	111	60,7%	135	61,4%	108	67,9%	89	57,4%			
	Robotic	RP	31	18,3%	32	13,5%	32	12,6%	39	12,1%	0,26	0,42	0,16
		TP	138	81,7%	205	86,5%	222	87,4%	282	87,9%			
Pedicle clamping, n. %	Not clamped	365	53,4%	354	51,4%	264	44,1%	248	40,5%	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	Clamped	"En bloc"	81	11,9%	71	10,3%	37	6,2%	112				18,3%
			Artery	237	34,7%	264	38,3%	298	49,7%				253
Ischemia time (min), median IQR		16	12-20	16	13-20	15	13-20	15	12-21	0,53	0,76	0,46	
Haemostatic material used, n. %	Yes	579	84,8%	614	89,1%	495	82,6%	488	79,6%	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	No	104	15,2%	75	10,9%	104	17,4%	125	20,4%				
EBL, median IQR		150	100-200	100	50-200	100	100-200	100	70-200	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Operative time, median IQR		150	120-200	150	110-190	155	120-200	160	125-208	0,80	0,86	0,57	

Tabella 7. Caratteristiche chirurgiche e perioperatorie dei pazienti trattati con PN tra il 2013 e il 2016

Le suddette tabelle mostrano come negli ultimi anni sia stato riscontrato un incremento delle NSS eseguite per indicazioni di necessità relativa ed assoluta, se confrontate con i primi anni di inclusione dove invece l'approccio conservativo era limitato a pazienti con masse singole e rene controlaterale sano (indicazione elettiva) ($p < 0,001$). Parallelamente la selezione dei pazienti candidabili a NSS è cambiata nel corso degli anni. In particolare, l'ECOG performance status e l'ASA score dei pazienti sottoposti a PN si è attestato a valori mediani significativamente più alti ($p < 0,0001$) se confrontati con quelli dei pazienti arruolati nei primi anni. Tuttavia, il CCI ed il CCI corretto per età rimangono costanti nel periodo in esame. Anche la selezione dei tumori ha subito una progressiva mutazione, portando ad eseguire NSS per masse più complesse. Lo testimoniano i punteggi PADUA e RENAL il cui incremento risulta significativo al passare degli anni ($p = 0,01$ e $p < 0,0001$, rispettivamente). Inoltre, il tasso di neoplasie con infiltrazione/dislocazione del sistema caliceale e con interessamento del seno renale è ugualmente aumentato ($p < 0,0001$ e $p < 0,01$, rispettivamente).

Complessivamente, l'enucleoresezione è stata la tecnica più adottata (57-69%) (**Figura 16**). Tuttavia, l'enucleazione è stata significativamente più utilizzata negli ultimi anni ($p < 0,0001$).

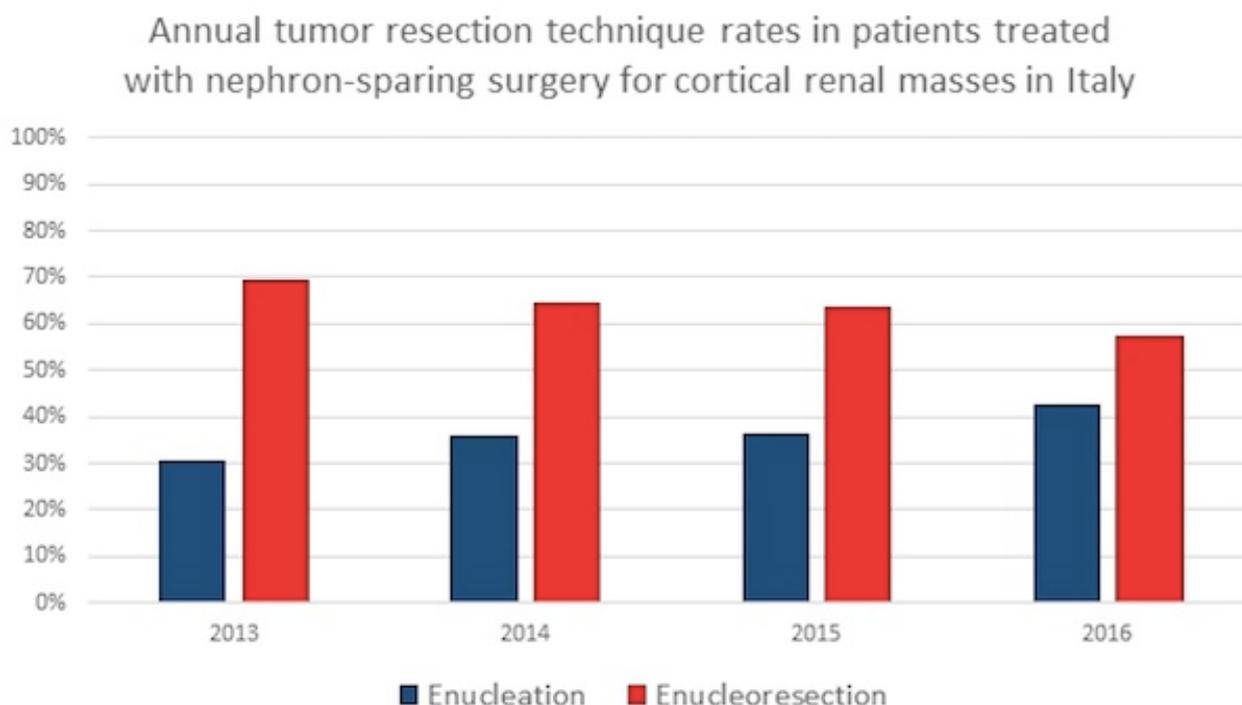


Figura 16. Trend dell'utilizzo della tecnica di enucleazione ed enucleo-resezione nei pazienti sottoposti a PN

L'approccio open (OPN) è anche diminuito costantemente nel corso degli anni mentre l'approccio laparoscopico (LPN) è rimasto pressoché costante e l'approccio robotico è aumentato significativamente (RAPN) (**Figura 17-18**).

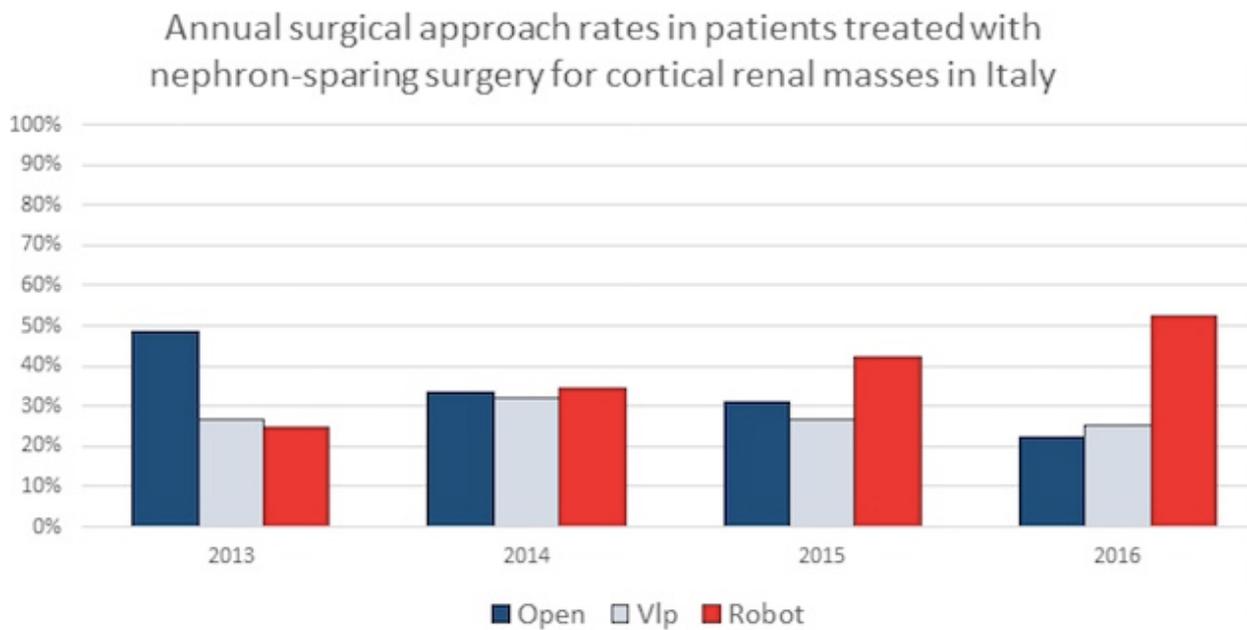


Figura 17.: Trend dell'approccio OPEN, LAPAROSCOPICO e ROBOTICO nei pazienti sottoposti a PN

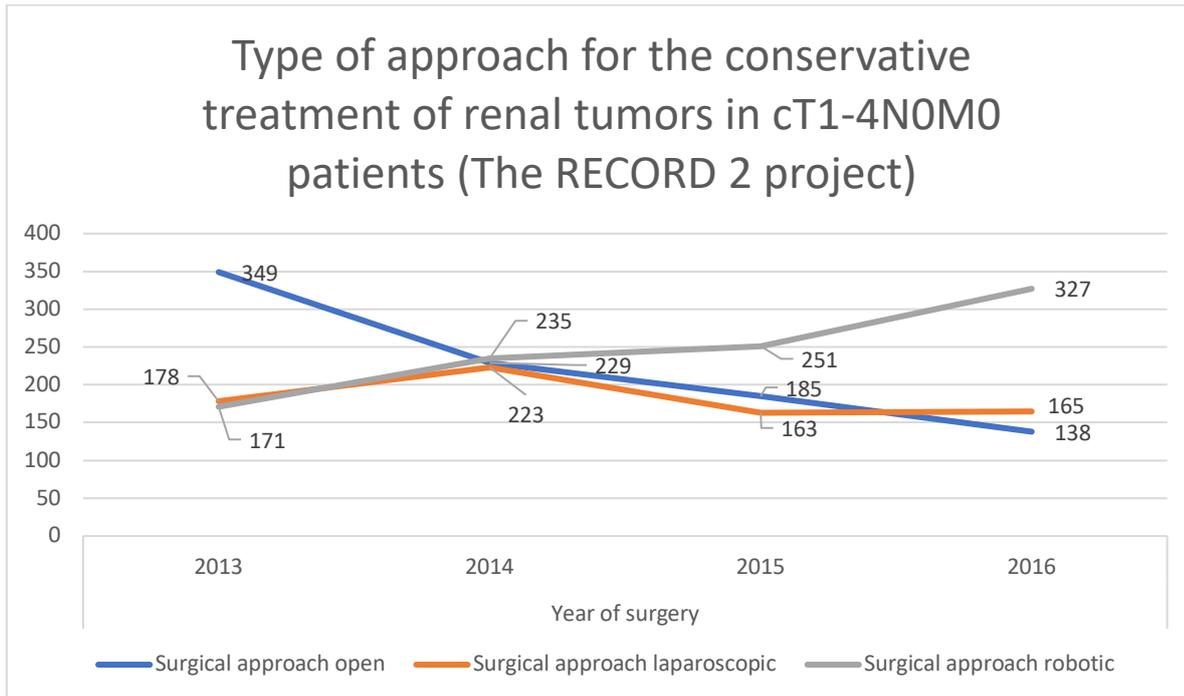


Figura 18: Tipo di approccio per il trattamento conservativo dei tumori renali nei pazienti cT1-4N0M0 (progetto RECORD 2).

Per quanto riguarda la gestione del peduncolo, è stato visto che il numero di procedure condotte off-clamp è diminuito significativamente nel tempo ($p < 0,0001$), a fronte di un tempo di ischemia (WIT) che è rimasto costante (**Figura 19**).

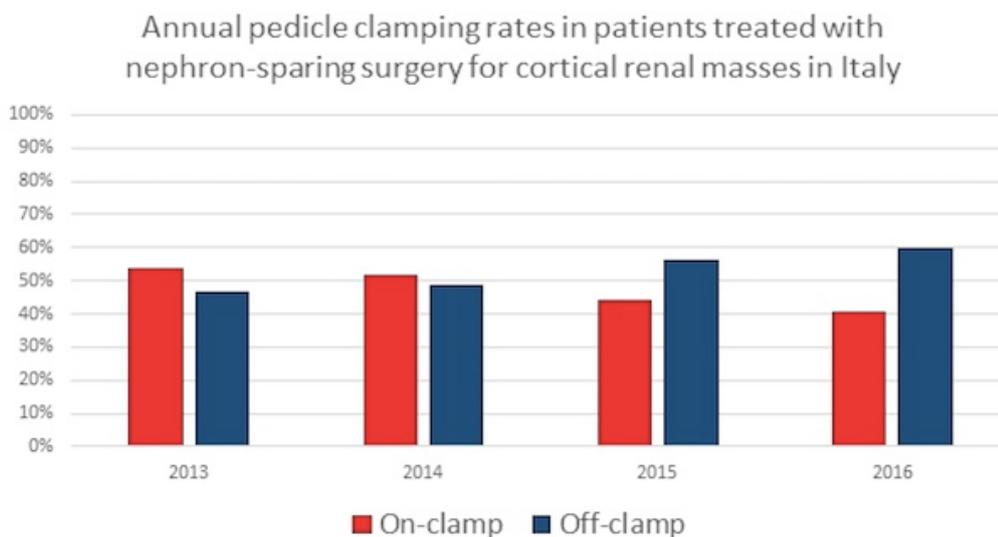


Figura 19: Trend delle procedure on-clamp e off-clamp nei pazienti sottoposti a PN

L'uso di agenti emostatici si è ridotto significativamente nell'ultimo biennio (2015-2016) ($p < 0,0001$) (**Figura 20**).

Complessivamente il numero di pazienti trattati in centri ad alto volume è progressivamente cresciuto. Infatti, il 51,7%, il 63,6%, il 73,5% e il 77,7% dei pazienti sono stati trattati in centri di riferimento nel 2013-2014-2015-2016, rispettivamente ($p < 0,0001$).

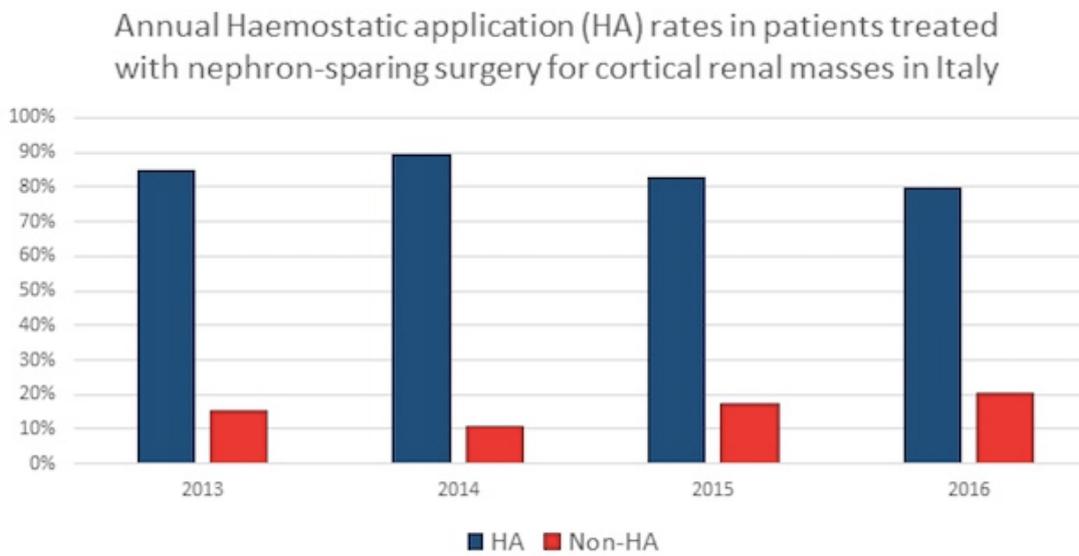


Figura 20: Trend dell'utilizzo degli agenti emostatici nei pazienti sottoposti a PN

5.3 Analisi degli outcomes in pazienti trattati con PN per tumori clinicamente localizzati T1-2N0M0

5.3.1 Analisi complessiva delle complicanze e sviluppo di un nomogramma predittivo di rischio di complicanze chirurgiche postoperatorie

Le caratteristiche cliniche preoperatorie e l'analisi univariata per le complicanze chirurgiche postoperatorie nei pazienti trattati con PN sono riportate e riassunte nella **tabella 8**. I pazienti maschi sono stati il 64,7%. L'età mediana è stata di 64,6 anni (IQR 55-72). Il BMI mediano è stato di 25.8 (IQR 23,7-28,7), mentre il punteggio mediano del CCI e l'ASA score sono stati 1 (IQR 0-2) e 2 (IQR 2-3), rispettivamente.

Complessivamente 1316 tumori (50,9%) erano destri. Lo stadio clinico alla diagnosi era T1a in 1872 (72,4%) casi, T1b in 628 (24,3%) casi e T2 in 84 (3,3%) casi. Il PADUA score mediano è risultato 7 (IQR 6-8) ed un punteggio ≥ 10 è stato registrato nel 15,9% dei casi. I pazienti sono stati sottoposti a PN per l'indicazione relativa ed assoluta nel 12,1% e nel 3,4% dei casi, rispettivamente.

All'analisi univariata di predizione delle complicanze postoperatorie chirurgiche le seguenti variabili preoperatorie sono risultate significative: età, ECOG score, ASA score, CCI score, age-adjusted CCI score, indicazione chirurgica, stadio clinico, localizzazione tumorale relativamente alla linea polare del rene, vicinanza del tumore al sistema collettore, PADUA score, anemia preoperatoria, creatinina preoperatoria, tasso stimato di filtrazione glomerulare.

Caratteristiche preoperatorie (n=2584)	Analisi descrittiva		Analisi univariata per le complicanze chirurgiche postoperatorie		
	No. of patients*		Odd ratio (95% CI)	p	
Sesso	Maschile	1671	64.7%	1.27 (0.97-1.65)	0.08
	Femminile	913	35.3%	1.00 (reference)	
Età (anni)		64.6	54.9-72.2	1.03 (1.02-1.04)	<0.001
BMI (kg/m ²)		25.8	23.7-28.7	0.98 (0.95-1.01)	0.19
ECOG	median IQR	0	0-1	1.14 (1.08-1.13)	<0.001
Score	• ≥1	737	28.5%	1.73 (1.33-2.27)	<0.001
ASA	median IQR	2	2-3	1.97 (1.61-2.42)	<0.001
Score	• ≥3	700	27.1%		
CCI score		1	0-2	1.19 (1.10-1.29)	<0.001
AA-CCI score		4	2.5-5	1.18 (1.11-1.26)	<0.001
Indicazione chirurgica					0.02
	• Elettiva	2122	82.1%	1.00 (reference)	
	• Relativa	372	14.4%	1.12 (0.78-1.60)	0.55
	• Assoluta	90	3.5%	2.27 (1.27-4.07)	0.006
Lato del tumore, n. %	• Destra	1316	50.9%	1.12 (0.87-1.45)	0.39
	• Sinistra	1268	49.1%	1.00 (reference)	
T clinico, n. %					0.001
	• T1a	1872	72.4%	1.00 (reference)	
	• T1b	628	24.3%	1.17 (0.87-1.58)	0.29
	• T2	84	3.3%	2.78 (1.61-4.81)	<0.001
Lesioni multiple ispilaterali n. %		152	5.9%	1.61 (0.94-2.73)	0.08
Pattern di crescita del tumore					0.54
	• ≥50% Esofitico	1444	55.9%	1.00 (reference)	
	• <50% Esofitico	933	36.1%	1.14 (0.87-1.50)	0.34
	• Interamente endofitico	207	8.0%	1.21 (0.76-1.94)	0.42
Localizzazione del tumore relativamente alla linea polare (PL)					0.009
	• Interamente sopra PL	1505	58.2%	1.00 (reference)	
	• ≤50% incrocia PL	616	23.8%	1.32 (0.90-1.95)	0.15
	• >50% incrocia PL	463	17.9%	1.55 (1.17-2.05)	0.002
Vicinanza al sistema collettore					<0.0001
	• ≥7	1332	51.5%	1.00 (reference)	
	• >4 but <7	884	34.2%	2.16 (1.57-2.96)	<0.0001
	• ≤4	368	14.2%	1.58 (1.10-2.27)	0.01
PADUA score, mediana IQR		7.0	6.0-8.0	1.16 (1.07-1.26)	<0.0001

PADUA score indice di complessità				0,001
• 6-7	1274	49.3%	1.00 (reference)	
• 8-9	900	34.8%	1.37 (1.02-1.84)	0.035
• ≥10	410	15.9%	1.91 (1.35-2.69)	<0.0001
Emoglobina basale (g/dL), mediana (IQR)	14.2	13.2-15.1	0.72 (0.66-0.78)	<0.0001
Anemia preoperatoria ^ n. %	326	12.0%	3.06 (2.28-4.13)	<0.0001
Creatinina basale (mg/dL), mediana (IQR)	0.9	0.8-1.0	1.81 (1.39-2.39)	<0.0001
eGFR basale (mL/min), mediana IQR	85.8	69.9-100.4	0.99 (0.98-0.99)	<0.0001
*Numero e percentuale ed intervallo mediano e interquartile sono riportati per le variabili nominali e continue.				
^L'anemia è stata definita come emoglobina sotto la soglia di 12 g/dl e 13 g/dl nelle donne e negli uomini, rispettivamente.				

Tabella 8: Caratteristiche preoperatorie di 2584 pazienti trattati con nefrectomia parziale per tumori renali ed analisi univariata per le complicanze chirurgiche postoperatorie.

Le caratteristiche chirurgiche sono riassunte in **tabella 9**. Complessivamente, 1876 (72,6%) pazienti sono stati trattati in centri che eseguono più di 50 PN/anno, 468 (18,1%) in centri con un PN/anno compreso tra 25 e 50 e 240 (9,3%) in centri con PN/anno inferiore a 25. La mediana di procedure/anno nei centri urologici presi in considerazione risulta essere pari a 63 (IQR 41-84). Sono stati pianificati approcci open in 886 (34,4%) casi, laparoscopici in 717 (27,7%) e robotici in 981 (38%). Nel 47,6% dei casi sono state eseguite procedure off-clamp. Nel 36,1% dei casi è stata adottata una tecnica di resezione tramite enucleazione. La conversione ad approccio open è stata registrata in 7/717 (0,9%) per quanto riguarda gli interventi di PN svolti con tecnica laparoscopica e 3/981 (0,3%) per quanto riguarda quelli eseguiti con tecnica robotica.

All'analisi univariata di predizione delle complicanze postoperatorie chirurgiche le seguenti variabili chirurgiche sono risultate significative: approccio chirurgico, volume chirurgico (calcolato come numero di NSS per anno), tipo di intervento chirurgico.

Caratteristiche intraoperatorie (n=2584)	Analisi descrittiva		Analisi univariata per le complicanze postoperatorie	
	No. di pazienti*		Odd ratio (95% CI)	p
Open	886	34.3%	3.74 (2.67-5.23)	<0.0001
• Transperitoneale	146	16.5%		
• Retroperitoneale	740	83.5%		
Laparoscopica	717	27.7%	1.71 (1.16-2.52)	0.01
• Transperitoneale	443	61.8%		
• Retroperitoneale	274	38.2%		
Robotica	981	38.0%	1.0 (reference)	
• Transperitoneale	847	86.3%		
• Retroperitoneale	134	13.7%		
Volume del centro (PN/anno)	63	41-84	1.02 (1.01-1.03)	<0.0001
Tipo di resezione	934	36.1%	1.00 (reference)	
• Enucleazione				
• PN standard	1650	63.9%	1.95 (1.45-2.64)	<0.0001
Clampaggio del peduncolo vascolare, n. %				
• Off-clamp	1231	47.6%	1.11 (0.85-1.43)	0.45
• On-clamp	1353	52.4%	1.00 (reference)	
• En bloc	301	22.2%		
• Arterioso	1052	87.8%		

*Numero e percentuale ed intervallo mediano e interquartile sono riportati per le variabili nominali e continue.

Tabella 9: Caratteristiche intraoperatorie di 2584 pazienti trattati con nefrectomia parziale per tumori renali e analisi univariata per le complicanze chirurgiche postoperatorie.

In 264 (10,2%) pazienti sono state riportate complicanze chirurgiche postoperatorie. Di questi, l'1,9% è classificabile come Clavien 1, il 5,9% come Clavien 2, l'1,1% come Clavien 3a, l'1,2% come Clavien 3b e lo 0,2% come Clavien 4a. Complessivamente, l'8,5% dei pazienti ha richiesto un trattamento postoperatorio per il sanguinamento: il 7,1% è stato trattato con trasfusioni (unità mediane trasfuse 2 [IQR 1-2]), lo 0,9% con embolizzazione superselettiva e nello 0,5%, invece, si è reso necessario il reintervento chirurgico. Una perdita urinaria persistente è stata diagnosticata nell'1,1% dei casi, il trattamento dei suddetti pazienti ha richiesto un prolungato mantenimento del drenaggio e la sua manipolazione nello 0,2%, mentre lo 0,9% ha richiesto l'inserimento di uno stent urinario o nefrostomia. In due (0,1%) e quattro (0,2%) casi di

nefrectomia parziale open è stato necessario il reintervento per ostruzione intestinale. Il drenaggio di pneumotorace postoperatorio è stato effettuato in quattro (0,2%) casi di PN open. L'AKI postoperatorio, gestito con trattamento farmacologico, è stato registrato nel 2,2% dei casi. Secondo il modello multivariato completo, età (OR 1,01, IC 95% 1.00-1.03, $p = 0.03$), ASA score (OR 1.281, IC 95% 1.00-1.62, $p = 0.046$), stadio T2 rispetto allo stadio T1a (OR 2.03, IC 95% 1,13-3,67, $p = 0,01$), PADUA score (OR 1,16, IC 95% 1,05-1,25, $p = 0,001$), anemia preoperatoria (OR 2,20, IC 95% 1,58-3,05, $p < 0,001$), approccio open (O 2,87, IC 95% 1,94-4,27, $p < 0,001$) e laparoscopico (OR 1,73, IC 95% 1,13-2,64, $p = 0,01$) rispetto al robotico sono risultati essere fattori predittivi di complicanze chirurgiche postoperatorie; mentre i punteggi CCI ed ECOG, l'indicazione chirurgica, la creatinina preoperatoria, il volume del centro in esame e la strategia di enucleazione non sembrano avere valore predittivo in tal senso (**Tabella 10**).

		Analisi della regressione logistica multivariate per le complicanze chirurgiche postoperatorie														
		Modello completo			Modello ridotto n. 1			Modello ridotto n. 2			Modello ridotto n. 3			Modello ridotto n. 4		
		OR	95%CI	p-value	OR	95%CI	p-value	OR	95%CI	p-value	OR	95%CI	p-value	OR	95%CI	p-value
Età (continua)		1.01	1.00-1.03	0.034	1.02	1.01-1.03	0.001	1.01	0.99-1.02	0.11	1.01	1.00-1.02	0.02	1.01	1.00-1.03	0.02
ASA score (continuo)		1.28	1.00-1.62	0.046				1.28	1.00-1.62	0.04	1.48	1.17-1.86	<0.001	1.44	1.13-1.81	0.002
ECOG score (continuo)		1.21	0.98-1.47	0.071				1.21	0.99-1.47	0.07	1.13	0.93-1.38	0.19	1.15	0.94-1.41	0.15
CCI score (continuo)		1.01	0.92-1.12	0.733				1.02	0.92-1.11	0.80	1.03	0.93-1.14	0.59	1.03	0.93-1.13	0.56
Indicazione Chirurgica																
Elettiva		1.00 (ref.)			1.00 (ref.)			1.00 (ref.)			1.00 (ref.)			1.00 (ref.)		
Relativa		0.79	0.51-1.21	0.28	0.82	0.54-1.25	0.36	0.87	0.57-1.32	0.52	0.70	0.47-1.07	0.11	0.74	0.52-1.14	0.17
Assoluta		1.48	0.80-2.73	0.22	2.11	1.18-3.78	0.01	1.49	0.81-2.75	0.19	1.56	0.85-2.87	0.15	1.59	0.86-2.93	0.13
T clinico																
T1a		1.00 (ref.)			1.00 (ref.)						1.00 (ref.)			1.00 (ref.)		
T1b		1.17	0.85-1.58	0.33	1.18	0.86-1.60	0.30				1.16	0.85-1.58	0.76	1.17	0.86-1.60	0.30
T2		2.03	1.13-3.67	0.01	2.12	1.18-3.79	0.01				2.23	1.24-4.00	0.01	2.22	1.24-3.98	0.01
PADUA Score (continuo)		1.16	1.05-1.25	0.001	1.15	1.03-1.25	0.002				1.18	1.08-1.28	<0.001	1.17	1.07-1.27	<0.001
Anemia preoperatoria		2.20	1.58-3.05	<0.001	2.34	1.69-3.24	<0.001	2.29	1.66-3.16	<0.001	2.29	1.66-3.16	<0.001	2.27	1.64-3.14	<0.001
Creatinina Basale (continua)		1.26	0.92-1.72	0.14	1.36	1.00-1.83	0.04	1.23	0.90-1.67	0.19	1.19	0.87-1.61	0.27	1.28	0.87-1.75	0.12
N. casi per centro (PN/year)		0.99	0.98-0.997	0.278	0.99	0.99-1.00	0.27	0.99	0.99-1.00	0.57	0.99	0.99-1.00	0.001			
Approccio chirurgico																
OPN		2.87	1.94-4.27	<0.001	3.10	1.20-2.76	<0.001	3.08	2.07-4.58	<0.001						
LPN		1.73	1.13-2.64	0.01	1.81	1.20-2.75	0.005	1.72	1.12-2.63	0.01						
RAPN		1.00 (ref.)			1.00 (ref.)			1.00 (ref.)								
Standard PN vs SE		1.02	0.72-1.45	0.91	1.04	0.73-1.47	0.53	1.12	0.79-1.60	0.52						

Tabella 10: Analisi della regressione logistica multivariata per le complicanze chirurgiche postoperatorie adattate alle variabili preoperatorie e chirurgiche in 2584 pazienti trattati con PN per tumori renali. Il modello ridotto n. 1 esclude i punteggi di comorbilità/stato fisico (ASA, ECOG, Charlson score) dall'analisi di regressione. Il modello ridotto n. 2 esclude il PADUA score e lo stadio T clinico dall'analisi di regressione. Il modello ridotto n. 3 esclude l'approccio chirurgico e la tecnica dall'analisi di regressione. Il modello ridotto n. 4 esclude l'approccio chirurgico dall'analisi di regressione.

Il modello completo ha mostrato un'area sotto la curva ROC del 73,1%. L'area sotto la curva ROC diminuisce lievemente se si rimuovono dal modello completo i punteggi di comorbidità e di performance status (72,4%, $p = 0,15$), lo stadio clinico del tumore clinico ed il PADUA score (71,1%, $p = 0,09$) (**Figura 21 a-b**). Rispetto al modello completo, un modello ridotto -che non preveda l'approccio chirurgico e la strategia di resezione- riduce l'area sotto la curva ROC al 69,6% ($p < 0,001$); se, invece si omette il volume del centro in esame l'area sotto la curva ROC risulta diminuita al 68,7% ($p < 0,001$) (**Figura 21 c-d**).

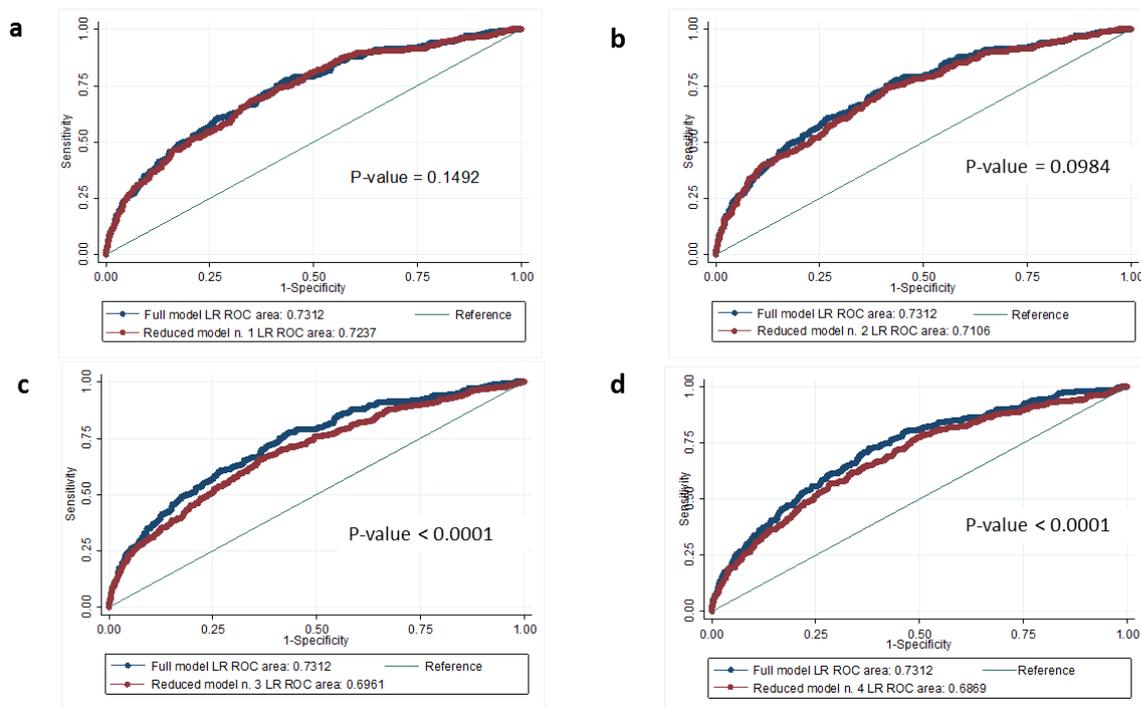


Figura 21 a-d. Confronto tra modelli di regressione logistica di aree ROC. Il modello ridotto n. 1 esclude i punteggi Charlson, ASA ed ECOG dall'analisi di regressione. Il modello ridotto n. 2 esclude il PADUA score e lo stadio T clinico dall'analisi di regressione. Il modello ridotto n. 3 esclude l'approccio chirurgico dall'analisi di regressione. Il modello ridotto n. 4 esclude l'approccio chirurgico e la tecnica dall'analisi di regressione.

Il nomogramma finale include età, ASA score, anemia preoperatoria, indicazione chirurgica, stadio T clinico, PADUA score, approccio chirurgico (**Figura 22**). L'area sotto la curva ROC del modello è del 72,4%.

Dopo aver eseguito un bootstrap con 1000 ripetizioni, il modello ha riportato un bias di -0,05 e un errore standard 0,607 (95% CI -7,13, -4,75).

Il grafico di calibrazione, che illustra le prestazioni del nomogramma, mostra una leggera sottostima del modello quando il rischio di complicanze chirurgiche postoperatorie previsto venga confrontato con più del 50% degli eventi osservati (**Figura 23**).

La decision curve analysis dimostra che l'utilizzo del modello multivariato per guidare l'iter terapeutico porterà ad un migliore outcome per qualsiasi decisione associata ad un valore soglia superiore al 5%. Inoltre, il grafico dimostra come il modello predittivo del nomogramma abbia un valore clinicamente superiore rispetto al PADUA score per la scelta della decisione clinica nell'intervallo di predizione del rischio dal 5% al 30% (**Figura 24**).

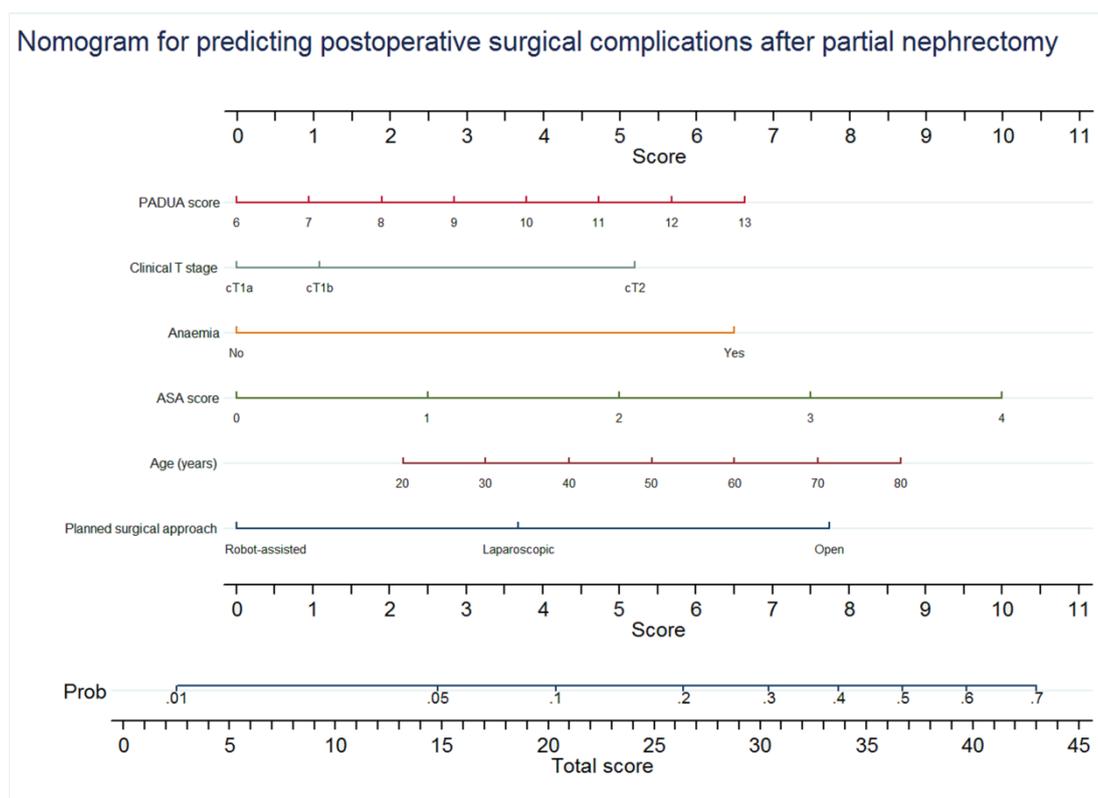


Figura 22: Nomogramma per la previsione delle complicanze chirurgiche postoperatorie in pazienti sottoposti a nefrectomia parziale per tumori renali.

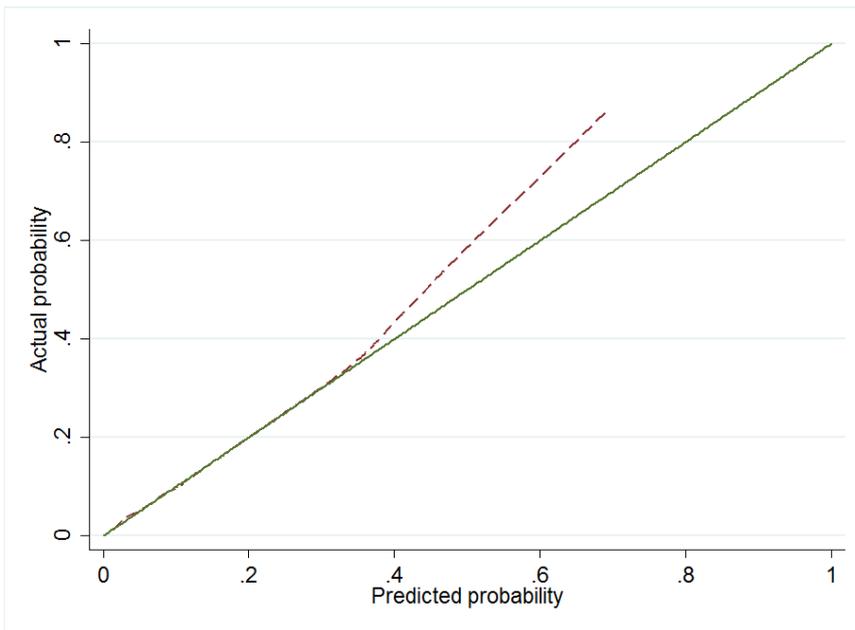


Figura 23: Grafico di calibrazione della probabilità effettiva rispetto a quanto predetto dal nomogramma chirurgico per la previsione delle complicanze chirurgiche postoperatorie.

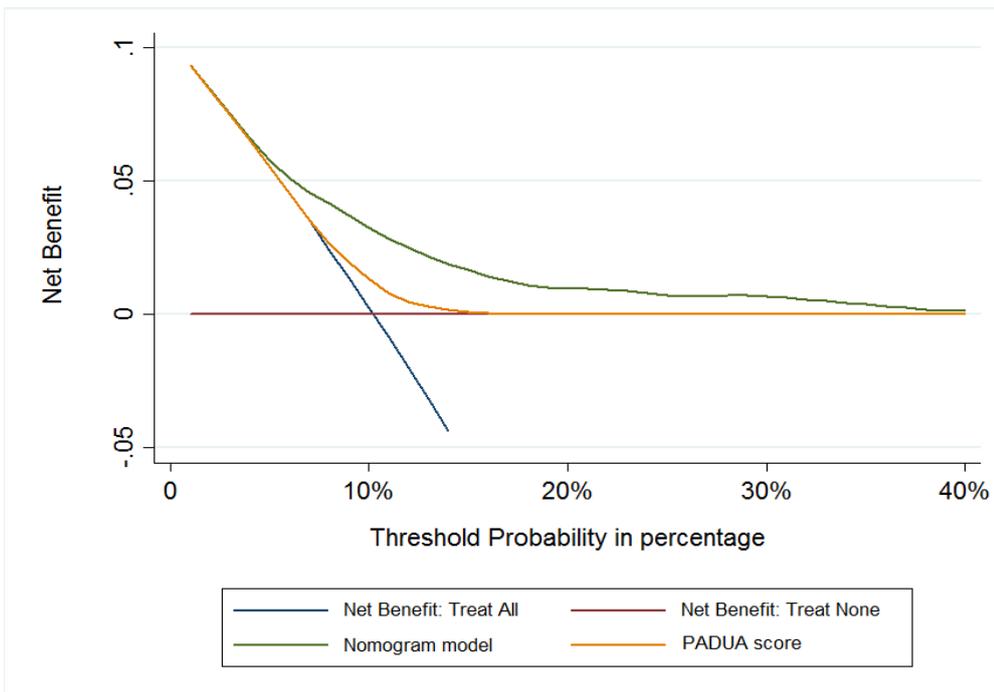


Figura 24: Decision curve analysis per la valutazione del beneficio netto clinico nell'utilizzare il modello prognostico del nomogramma ed il PADUA score.

5.3.2 Analisi specifica delle complicanze, outcomes perioperatori e a medio termine nei pazienti trattati con PN mini-invasiva con accesso transperitoneale vs retroperitoneale

Il confronto delle due coorti di pazienti sottoposti a PN mini-invasiva (MI-PN) con accesso transperitoneale (TP) vs retroperitoneale (RP) è stato preventivamente validato eseguendo una propensity score matching analysis (Figura 25b). L'abbinamento è stato effettuato con un rapporto 1:1 rispetto all'accesso chirurgico (413 TP vs 413 RP MI-PN) con una statistica C di 0,67aggiustando per le variabili: età, sesso, eGFR basale, indicazione chirurgica, diametro clinico, Punteggi ECOG e ASA, PS e punteggio PADUA.

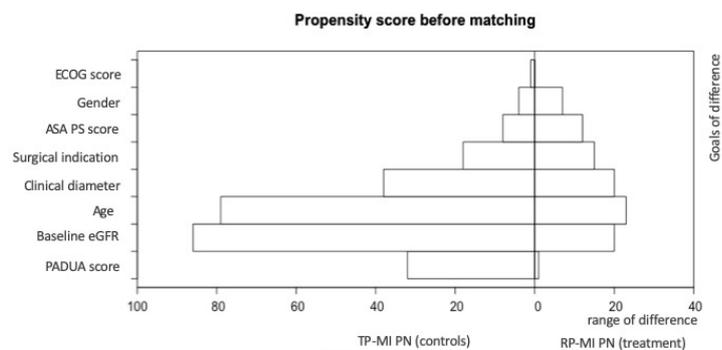


Figura 25a

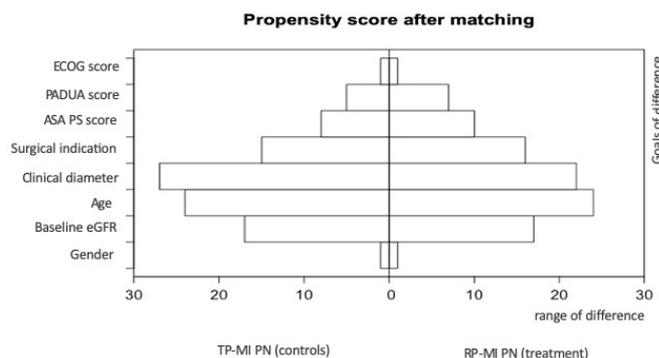


Figura 25b

Figura 25: Rappresentazione grafica prima (Fig. 25a) e dopo (Fig. 25b) l'analisi di matching effettuata mediante propensity score analysis effettuata per il confronto di pazienti trattati con nefrectomia parziale laparoscopica e robotica con accesso transperitoneale vs retroperitoneale.

Le caratteristiche tumorali e dei pazienti selezionati, dopo aver eseguito la propensity score matching analysis è riportato in **Tabella 11**. Tutte le variabili sono state trovate comparabili tra i due gruppi. In dettaglio, i pazienti inclusi nelle coorti TP e RP erano maschi nel 65,6% e 61,8% dei casi, rispettivamente. I pazienti avevano un'età mediana di 64,8 (IQR 56,2-72,4) e 64,6 (IQR 55,9-72,3) anni e un BMI mediano di 25,9 (IQR 23,9-28,7) e 25,8 (IQR 23,7-28,4) rispettivamente. Il punteggio CCI e ASA è stato 1 (0-2) e 2 (2-3) nei due gruppi. I pazienti hanno presentato un'indicazione relativa e assoluta per NSS in 20,8% e 3,7% del gruppo TP e 24,9% e il 5,5% nel gruppo gruppo RP ($p = 0,24$). Sono stati riportati uno stadio clinico T1a e T1b pari al 79,9% e 20,1% nei pazienti trattati con TP-PN mentre nell'80,1% e 19,9%, nei pazienti trattati con RP-PN ($p = 0,82$). Il PADUA score mediano era 7 (IQR 7-8) per entrambi i gruppi con masse PADUA ≥ 10 nel 3,4% e 3,9%, nei due gruppi. I valori preoperatori mediani di creatininemia erano 0,9 mg/dl (IQR 0,8-1) in entrambi i gruppi con un eGFR mediano di 85,1 ml/min/m² (IQR 70,3-96,6) e 82,8 ml/min/m² (IQR 66,8-99,5), rispettivamente.

RECORD 2 Project – Preoperative tumor and patient data		SURGICAL ACCESS		p-value
		TRANSPERITONEAL (n=413)	RETROPERITONEAL (n=413)	
Gender, n. %	Male	271 (65.6%)	280 (61.8%)	0.67
	Female	142 (34.4%)	133 (32.2%)	
Age (yrs), median IQR		64.8 (56.2-72.4)	64.6 (55.9-72.3)	0.71
BMI, median IQR		25.9 (23.9-28.7)	25.8 (23.7-28.4)	0.95
ECOG score, n. %	0	311 (75.3%)	315 (76.3%)	0.69
	≥1	92 (24.6%)	98 (23.7%)	
CCI score, median IQR		1 (0-2)	1 (0-2)	0.71
ASA PS score, median IQR		2 (2-3)	2 (2-3)	0.82
Indication, n. %	Elective	312 (75.5%)	287 (69.6%)	0.24
	Relative	86 (20.8%)	103 (24.9%)	
	Absolute	19 (3.7%)	23 (5.5%)	
Clinical T, n. %	T1a	330 (79.9%)	331 (80.1%)	0.82
	T1b	83 (20.1%)	82 (19.9%)	
Tumor side, n. %	Right	202 (48.9%)	194 (47.0%)	0.93
	Left	211 (51.1%)	219 (53.0%)	
Clinical diameter, median IQR		3.2 (1.9-4.6)	3.1 (1.8-4.5)	0.63
Tumor longitudinal site, n. %	Mesorenal	271 (65.6%)	278 (67.3%)	0.18
	Polar	142 (34.4%)	135 (32.7%)	
Tumor growth pattern, n. %	≥50%Exophytic	229 (55.4%)	240 (58.1%)	0.41
	<50%Exophytic	160 (38.7%)	147 (35.6%)	
	Entirely endophytic	24 (5.8%)	26 (6.3%)	
PADUA Score, median IQR		7 (7-8)	7 (7-8)	0.69
PADUA complexity group, n. %	Low (6-7)	244 (59.1%)	251 (60.8%)	0.78
	Medium (8-9)	155 (37.5%)	146 (35.4%)	
	High (≥10)	14 (3.4%)	16 (3.9%)	
Tumor localization, n. %	Lateral margin	139 (33.7%)	143 (34.6%)	0.26
	Medial margin	49 (11.8%)	46 (11.3%)	
	Anterior face	41 (9.9%)	37 (9.0%)	
	Posterior face	183 (44.3%)	187 (45.0%)	
	Peri-hilar	1 (0.2%)	0 (0%)	
Preoperative haemoglobin, median (IQR)		14.5 (13.4-15.3)	14.2 (13.3-15.2)	0.83
Preoperative creatinine (mg/dl), median (IQR)		0.9 (0.8-1)	0.9 (0.80-1.10)	0.19
Preoperative eGFR, median (IQR)		85.1 (70.3-96.6)	82.8 (66.8-99.5)	0.67

Tabella 11. Caratteristiche preoperatorie dei pazienti trattati con PN mini-invasiva retroperitoneale e transperitoneale

Gli outcomes perioperatori delle due coorti, dopo aver eseguito il propensity score matching, sono riassunti in **Tabella 12**. Complessivamente, 12/21 (57,1%) e 6/21 (28,6%) centri hanno eseguito un numero di MI-PN >30 e >50 /anno, rispettivamente. Una overview della distribuzione degli accessi chirurgici per ciascun centro è mostrata in **Figura 26**. I pazienti sottoposti a RP-PN sono stati trattati in centri che eseguono una mediana di 71 (IQR 44-84) procedure/anno, mentre i pazienti sottoposti a TP-PN in centri con una mediana di 56 (IQR 35-79) procedure/anno ($p < 0,0001$). In particolare, nella coorte RP, 331 (80,2%) e 315 (76,3%) pazienti sono stati trattati in centri con volume >30 e > 50 PN/anno, mentre della coorte TP solo 313 (75,8%) e 256 (62,0%) pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico nei suddetti centri. L'approccio laparoscopica e robotico sono stati eseguiti in 281 (68,0%) e 132 (32,0%) casi di PN con accesso TP contro 279 (67,5%) e 134 (33,5%) casi con accesso RP ($p = 0,67$). Invece, considerando la scelta di management del peduncolo, una strategia off-clamp è stata condotta nel 47,9% delle TP-PN e nel 51,6% delle RP-PN. In caso di clampaggio vascolare, la mediana di ischemia è stata di 19 (IQR 14–24) e 20 (IQR 15–25) minuti per i due gruppi ($p = 0,14$). È stata condotta un'enucleazione semplice nel 41,9% delle PN-TP e nel 40,9% delle RP, rispettivamente ($p = 0,77$). L'EBL mediano per i due gruppi è risultato simile (100 ml e 150 ml, $p = 0,10$). Al contrario, nel gruppo RP è stato riscontrato un tempo operatorio complessivo mediano più corto rispetto al gruppo di confronto (115 vs 150 min, $p < 0,0001$). Il tasso di complicanze complessive intraoperatorie (5% vs 2,1%, $p = 0,03$) e quello di complicanze chirurgiche intraoperatorie (4,3% vs 1,7%, $p = 0,04$) sono risultati significativamente più alti nel gruppo TP-PN rispetto al gruppo RP.

RECORD 2 Project – Intraoperative center and surgical data		SURGICAL ACCESS		p-value
		TRANSPERITONE AL (n=413)	RETROPERITONE AL (n=413)	
PN/RN ratio, median (IQR)		66.6% (50.6%-78%)	74.0% (66.6%-87.9%)	<0.0001
Number of PN/year of the center of treatment, median (IQR)		56 (35-79)	71 (44-84)	<0.0001
Centre volume, n. (%)	>30 PN year	313 (75.8%)	331 (80.1%)	0.001
	>50 PN year	256 (62.0%)	315 (76.3%)	
Surgical approach	Laparoscopic	281 (68.0%)	279 (67.5%)	0.67
	Robotic	132 (32.0%)	134 (33.5%)	
Technique, n. (%)	Enucleation	173 (41.9%)	169 (40.9%)	0.77
	Standard PN	240 (58.1%)	244 (59.1%)	
Hilar clamping, n. (%)	Not performed	198 (47.9%)	213 (51.6%)	0.29
	Performed	215 (52.1%)	200 (48.4%)	
Ischemia time(min), median (IQR)		19 (14-24)	20 (15-25)	0.14
EBL (cc), median (IQR)		100 (100-200)	150 (100-143)	0.10
Extended peritoneum opening, n. (%)		32 (7.7%)	-	-
Intraoperative time, median (IQR)		115 (96-130)	150 (120-180)	<0.0001
Intraoperative overall complications, n (%)		21 (5.0%)	9 (2.1%)	0.03
Intraoperative surgical complications, n (%)		18 (4.3%)	7 (1.7%)	0.04
▪ Vascular lesion, n. (%)		9 (2.1%)	4 (0.8%)	-
▪ Spleen injury, n. (%)		2 (0.4%)	-	-
▪ Conversion to open procedure, n. (%)		4 (0,8%)	2 (0.4%)	-
▪ Bleeding from renal resection bed, n. (%)		3 (0.2%)	1 (0.2%)	-
Intraoperative medical complications, n (%)		3 (0.7%)	2 (0.5%)	0.64
▪ Miocardial infarction, n. (%)		2 (0.4%)	1 (0.2%)	-
▪ Arrythmias, n. (%)		1 (0.2%)	1 (0.2%)	-

Tabella 12: Confronto del volume dei centri e delle caratteristiche perioperatorie dei pazienti trattati con MI-PN con accesso RP e TP

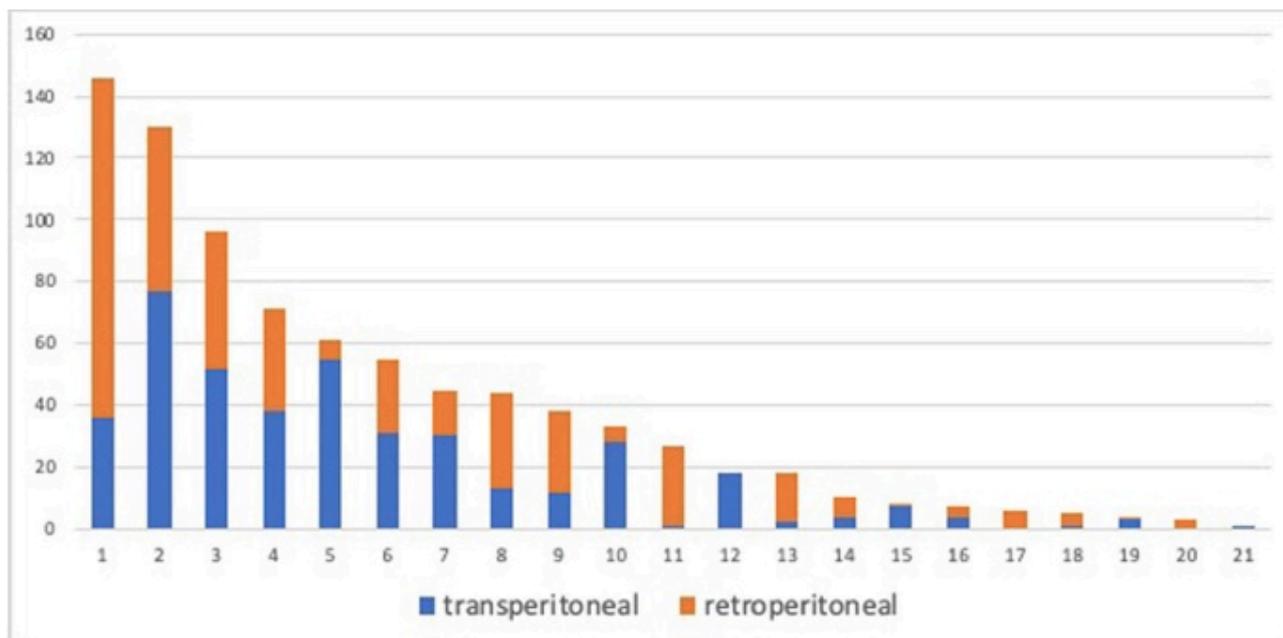


Figura 26: Distribuzione delle procedure chirurgiche transperitoneali e retroperitoneali in ogni singolo centro dopo propensity score matching

Risultati postoperatori e funzionali delle due coorti sono mostrati nella **Tabella 13**. Nessuna differenza è stata riscontrata in termini di incidenza di complicanze postoperatorie tra i gruppi, considerando sia gli eventi chirurgici sia quelli medici (7% vs 6,1% e 3,9% vs 3,4% in TP e RP, $p=0,57$ e $p=0,48$, rispettivamente). In base alla classificazione Clavien-Dindo, il 4,1% e il 3,4% degli eventi erano Clavien >2 nei gruppi TP e RP, rispettivamente ($p=0,57$).

Il tempo mediano fino alla rimozione del drenaggio addominale è stato più lungo nel TP rispetto al gruppo RP (3 (2–4) vs 2 (1–2), $p<0,0001$) così come il tempo per il raggiungimento della canalizzazione (3 (2–5) vs 2 (1–3), $p<0,0001$) e la durata della degenza ospedaliera [3 (3–4) vs 2 (2–3) giorni, $p<0,0001$]. Al contrario, non sono state registrate differenze considerando la percentuale di tumori maligni e il tasso di margini chirurgici positivi (74,6% vs 75,1% e 5,1% vs 5,6% per TP e RP, rispettivamente). Per quanto riguarda i risultati funzionali, i due gruppi sono risultati comparabili in termini di creatininemia postoperatoria precoce (mediana 1 mg / dl, $p=0,18$) ed eGFR (76 ml/min/m² per entrambi i gruppi). Inoltre, se si considera la variazione mediana di eGFR tra il valore di base e le misurazioni condotte ai mesi 3-6-12 e 24 dopo l'intervento, i valori si sono confermati comparabili tra i due gruppi di pazienti.

RECORD 2 Project – Report of early post-operative and functional follow-up outcomes	SURGICAL ACCESS		p-value
	TRANSPERTION EAL (n=413)	RETROPERITONEAL (n=413)	
Surgical postoperative complications, n (%)	29 (7%)	25 (6.1%)	0.57
• Surgical Clavien 2 postop complications, n. (%)	12 (2.9%)	11 (2.7%)	-
• Surgical Clavien 3a, postop complications, n. (%)	11 (2.7%)	10 (2.4%)	
• Surgical Clavien 3b, postop complications, n. (%)	3 (0.7%)	4 (1%)	
• Surgical Clavien 4a, postop complications, n. (%)	3 (0.7%)	0	
▪ <i>Transfusions, n. (%)</i>	21 (5.1%)	15 (3.6%)	
▪ <i>Deep Vein Thrombosis, n. (%)</i>	1 (0.2%)	0	
▪ <i>Superselective embolization, n. (%)</i>	8 (2.0%)	7 (1.7%)	
▪ <i>Urinary fistula treated without stenting, n. (%)</i>	4 (0.8%)	4 (0.8%)	
▪ <i>Urinary fistula treated with stenting or nephrostomy tube, n. (%)</i>	2 (0.4%)	1 (0.2%)	
Medical postoperative complications, n (%)	16 (3.9%)	14 (3.4%)	0.48
▪ <i>Respiratory complications, n. (%)</i>	8 (2.0%)	8 (2.0%)	
▪ <i>Cardiologic complications, n. (%)</i>	7 (1.7%)	5 (1.2%)	
▪ <i>Acute pulmonary embolism, n. (%)</i>	1 (0.2%)	1 (0.2%)	
Drainage duration (days), median (IQR)	3 (2-4)	2 (1-2)	<0.0001
Hospital length of stay (days), median (IQR)	3 (3-4)	2 (2-3)	<0.0001
Malignant tumors, n. (%)	308 (74.6%)	310 (75.1%)	0.82
Positive surgical margins, n. (%)	21 (5.1%)	23 (5.6%)	0.73
Preoperative- 1 st post-operative day Δ hemoglobin (mg/dL), median (IQR)	1.7 (1.1 – 3.0)	1.5 (0.9 – 2.7)	0.48
Preoperative- 3 rd post-operative day Δ hemoglobin (mg/dL), median (IQR)	2.2 (1.4 – 3.1)	1.8 (1.0 – 2.9)	0.25
1 st POD creatinine (mg/dl), median (IQR)	1.0 (0.8-1.2)	1.0 (0.8-1.3)	0.18
1 st POD eGFR, median (IQR)	76 (61.0 – 89.0)	73 (57.2 – 89.0)	0.08
Preoperative - 1 st POD Δ eGFR, median (IQR)	10.3 (0.0 – 20.8)	10.4 (0.0 – 22.5)	0.69
Preoperative - 3 rd POD Δ eGFR, median (IQR)	10.1 (0.0 – 20.1)	9.0 (0.0 – 20.7)	0.53
Preoperative– 6 th month Δ eGFR, median (IQR)	8.7 (0.3 – 15.9)	8.8 (0.4 – 15.0)	0.65
Preoperative–12 th month Δ eGFR, median (IQR)	9.2 (4.1 – 21.5)	9.3 (3.4 – 20.8)	0.67
Preoperative–24 th month Δ eGFR, median (IQR)	9.6 (4.4 – 20.5)	9.8 (4.5 – 20.0)	0.68

Tabella 13: Confronto degli esiti postoperatori e funzionali dei pazienti trattati con MI-PN con accesso RP e TP

5.2.3 Analisi specifica delle complicanze, outcomes perioperatori e a medio termine nei pazienti con tumori complessi (PADUA ≥ 10)

Nel complesso 410 pazienti trattati con PN, presentavano masse renali con PADUA score ≥ 10 . Le caratteristiche preoperatorie dei pazienti sono mostrate nella **Tabella 14**. Tumori in stadio clinico T1a, T1b e T2 sono stati riportati rispettivamente nel 47%, 43,2% e 9,8% dei pazienti. Complessivamente, 68 (16,3%) e 13 (3,1%) pazienti avevano un'indicazione relativa e assoluta alla chirurgia conservativa. L'età mediana si è attestata significativamente più bassa nei pazienti trattati con RAPN rispetto a quelli trattati con LPN e OPN (60,8 vs 63,9 vs 64,1, $p < 0,03$). Il PADUA score mediano è stato di 10 (IQR 10-11) e 58 (13,9%) pazienti hanno mostrato un punteggio PADUA ≥ 12 . Di questi, 301 (73,4%) presentavano masse adiacenti al seno renale, in 334 (81,5%) il sistema caliceale risultava infiltrato/dislocato e 125 (30%) presentavano masse completamente endofitiche.

Preoperative features		Overall (n= 410)	OPN (n= 188)	LPN (n= 77)	RAPN (n=145)	P*	P**	P***
Age, median (IQR)		62.3 (53.5 – 71.3)	64.1 (54.4 –72.2)	63.9 (54.8 –72.6)	60.8 (50.8 – 67.1)	0.74	0.03	0.02
Male Gender, n. (%)		259 (62.1%)	116 (61.7%)	57 (74.0%)	86 (59.3%)	0.06	0.03	0.66
BMI, median (IQR)		25.8 (23.5 – 28.7)	25.5 (23.4 –28.4)	26.1 (24.2 – 28.7)	25.9 (23.7 – 28.4)	0.20	0.42	0.53
ECOG PS ≥ 1, n. (%)		99 (23.7%)	45 (23.9%)	16 (20.8%)	28 (26.2%)	0.67	0.36	0.60
ASA score, median (IQR)		2 (2 -3)	2 (2 - 3)	2 (2 - 3)	2 (2 - 2)	0.54	0.86	0.71
CCI, median (IQR)		0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0.39	0.68	0.23
Hb preoperative, median (IQR)		14.2 (13.0 – 15.0)	14.1 (12.9 – 15.1)	14.5 (13.3 – 15.0)	14.1 (13.1 – 15.0)	0.15	0.23	0.63
Creatinine pre-operative, median (IQR)		0.9 (0.8 – 1)	0.9 (0.7 – 1)	0.9 (0.8 – 1.1)	0.9 (0.8 – 1)	0.72	0.82	0.48
eGFR pre-operative, median (IQR)		82.5 (70 – 98)	83.7 (70.2 – 97.7)	81.9 (64.5 -99.6)	82.2 (71.6 – 96.2)	0.31	0.63	0.49
CKD Stage, n. (%)	1	160 (38.4%)	77 (41.0%)	28 (36.4%)	55 (37.9%)	0.09	0.18	0.97
	2	202 (48.4%)	92 (48.9%)	35 (45.5%)	75 (51.7%)			
	3a	35 (8.4%)	12 (6.4%)	13 (16.9%)	10 (6.9%)			
	3b	10 (2.4%)	5 (2.7%)	1 (1.3%)	4 (2.8%)			
	4	3 (0.7%)	2 (1.1%)	0 (0%)	1 (0.7%)			
PADUA score, median (IQR)		10 (10 – 11)	11 (10 -11)	10 (10 -11)	10 (10 -11)	0.49	0.65	0.83
PADUA score, n. (%)	10	209 (50.1%)	94 (50.0%)	42 (54.5%)	73 (50.3%)			
	11	143 (34.3%)	69 (36.7%)	26 (33.8%)	48 (33.1%)			
	12	55 (13.2%)	23 (12.2%)	9 (11.7%)	23 (15.9%)			
	13	3 (0.7%)	2 (1.1%)	0 (0%)	1 (0.7%)			
RENAL score, median (IQR)		9 (8 – 9)	9 (8 – 9)	9 (8 – 9)	9 (8 – 9)	0.34	0.31	0.47
Multiple tumors, n. (%)		23 (5.6%)	11 (5.9%)	3 (3.9%)	9 (6.2%)	0.76	0.47	0.89
Bilateral tumors, n. (%)		9 (2.2%)	5 (2.7%)	1 (1.3%)	3 (2.1%)	0.51	0.43	0.76
Tumor dimensions, n. (%)	< 4cm	193 (47.0%)	96 (51.1%)	36 (46.8%)	61 (42.1%)	0.72	0.78	0.17
	4-7cm	178 (43.2%)	73 (38.8%)	34 (44.2%)	71 (49.0%)			
	≥7cm	39 (9.8%)	19 (10.1%)	7 (9.1%)	13 (9.0%)			
Indications to Partial Nephrectomy, n. (%)	Elective	329 (78.9%)	154 (81.9%)	57 (74.0%)	118 (81.4%)	0.11	0.42	0.16
	Relative	68 (16.3%)	25 (13.3%)	18 (23.4%)	25 (17.2%)			
	Absolute	13 (3.1%)	9 (4.8%)	2 (2.6%)	2 (1.4%)			
Single kidney, n. (%)		7 (1.7%)	4 (2.2%)	1 (1.3%)	2 (1.4%)	0.69	0.27	0.29

Tabella 14: Caratteristiche preoperatorie dei 410 pazienti trattati con PN per neoplasie renali PADUA score ≥10

Le caratteristiche intra e post-operatorie sono riportate in dettaglio nella **Tabella 15**. Complessivamente, 310 (74,3%) procedure sono state eseguite nei centri ad alto volume e 188 (45,8%), 77 (18,8%), 145 (35,4%) pazienti sono stati sottoposti rispettivamente a PN con approccio open, laparoscopico e robotico. Una strategia clampless è stata eseguita in 118 (28,3%) casi ed è stata adottata in procedure open in numero significativamente più alto rispetto a quanto eseguito durante procedure laparoscopiche o robotiche (32,4% vs 19,5%; p = 0,03). Il tempo mediano di ischemia è stato di 19 (IQR 15 - 24) minuti con un tasso di WIT> 25 minuti pari al 13,4% delle procedure on-clamp. Nessuna differenza significativa in termini di WIT è stata registrata tra i tre approcci chirurgici. Al contrario l'EBL mediana è stata significativamente più alta nel gruppo open rispetto al

gruppo di pazienti trattati con tecnica mini-invasiva. Complicanze intraoperatorie si sono verificate in 15 (3,6%) pazienti. Si sono inoltre verificate due conversioni da chirurgia laparoscopica a chirurgia open.

Intra and postoperative features		Overall (n= 410)	OPN (n= 188)	LPN (n= 77)	RAPN (n=145)	P*	P**	P***
High Volume Centre, n. (%)		310 (74.3%)	137 (72.9%)	57 (74%)	116 (80%)	0.85	0.30	0.13
Clampless procedures, n. (%)		118 (28.3%)	61 (32.4%)	15 (19.5%)	42 (29.0%)	0.03	0.12	0.51
Warm Ischemia Time (min), median (IQR)		19 (15 – 24)	19 (15 – 23)	18 (15 – 25)	19 (15 – 25)	0.64	0.61	0.78
Warm Ischemia Time ≥ 25 mins, n. (%)		56 (13.4%)	22 (11.7%)	16 (20.8%)	20 (13.8%)	0.06	0.18	0.57
EBL, median (IQR)		150 (100 – 300)	200 (100 – 400)	150 (100 – 300)	100 (50 – 200)	0.13	0.03	<0.001
Operative Time, median (IQR)		145 (115 – 205)	138 (115 – 188)	148 (115-220)	151 (120 – 214)	<0.001	0.26	0.005
Open Conversion, n. (%)		2 (0.5%)	///	2 (2.6%)	0 (0%)	///	0.05	///
Intraoperative need for ultrasound, n. (%)		112 (26.9%)	35 (18.6%)	29 (37.7%)	48 (33.1%)	0.001	0.50	0.002
Hemostatic application on resection bed, n. (%)		79 (19.3)	47 (25%)	12 (15.6%)	20 (13.8%)	0.001	0.38	0.01
Intraoperative complications, n. (%)		15 (3.6%)	9 (4.8%)	4 (5.2%)	2 (1.4%)	0.89	0.09	0.08
Surgical technique, n. (%)	Enucleation	120 (29.3%)	22 (11.7%)	23 (29.9%)	75 (51.7%)	0.001	0.002	<0.001
	Enucleoresection	290 (70.7%)	166 (88.3%)	54 (70.1%)	70 (48.3%)			
Post-operative medical complications, n. (%)		15 (3.6%)	11 (5.9%)	2 (2.6%)	2 (1.4%)	0.10	0.68	0.08
Post-operative surgical complications, n. (%)		76 (18.5%)	47 (25.0%)	13 (16.9%)	16 (11.0%)	0.003	0.80	<0.001
Clavien score for surgical complications, n. (%)	1	17 (4.1%)	11 (5.9%)	3 (3.9%)	3 (2.1%)	0.09	0.42	0.008
	2	27 (6.7%)	18 (9.6%)	3 (3.9%)	6 (4.2%)			
	3a	19 (4.6%)	10 (5.3%)	4 (5.2%)	5 (3.5%)	0.90	0.21	0.10
	3b	13 (3.1%)	8 (4.3%)	3 (3.9%)	2 (1.4%)			
Transfusions (Cl. 2), n. (%)		38 (9.1%)	26 (13.8%)	6 (7.8%)	6 (4.1%)	0.17	0.25	0.003
Embolization (Cl. 3a), n. (%)		13 (3.1%)	6 (3.2%)	3 (3.9%)	4 (2.8%)	0.77	0.64	0.81
Re-intervention (Cl. 3b), n. (%)		5 (1.2%)	4 (2.1%)	1 (1.3%)	0 (0%)	0.65	0.17	0.08
Urinary fistulas managed with surveillance (Cl.1), n. (%)		12 (2.9%)	6 (3.2%)	3 (3.9%)	3 (2.1%)	0.77	0.42	0.53
Urinary fistulas managed with urinary stent or nephrostomy (Cl. 3a-b), n. (%)		14 (3.4%)	8 (4.3%)	3 (3.9%)	3 (2.1%)	0.89	0.42	0.27
Preoperative - 3 rd POD Δ Hb, median (IQR)		2.6 (1.8 – 3.5)	3 (2.1 – 3.8)	2.4 (1.5 – 3.3)	1.9 (1.0 – 2.9)	0.001	0.17	0.008
Preoperative - 1 st POD Δ eGFR, median (IQR)		13.3 (0.0 – 25.7)	19.2 (8 – 30.7)	10.2 (0.0- 21.1)	10.4 (0.0 - 24.7)	<0.001	0.71	<0.001
Preoperative - 3 rd POD Δ eGFR, median (IQR)		8.7 (0.0 – 20.4)	13.0 (0.0 – 25.8)	10.2 (0.0 - 20.2)	8.0 (0.0 – 21.0)	0.28	0.51	0.05
Hospital stay (days), median (IQR)		5 (3 – 5)	5 (5 – 6)	3 (3 – 4)	3 (3 – 4)	<0.001	0.13	<0.001
Malignant tumors, n. (%)		343 (82.3%)	151 (80.3%)	69 (89.6%)	116 (80.0%)	0.07	0.07	0.94
Positive Surgical Margins, n. (%)		25 (6.1%)	13 (6.9%)	5 (6.5%)	7 (4.8%)	0.81	0.79	0.27
Trifecta, n. (%)		161 (39.3%)	64 (34.0%)	29 (37.6%)	68 (46.9%)	0.61	0.02	0.01
Preoperative– 6 th month Δ eGFR, median (IQR)		10.1 (0.4 – 17.8)	10.9 (3.30 - 18.9)	9.0 (0.3 – 17.8)	9.7 (0.3 – 15.0)	0.19	0.74	0.13
Preoperative–12 th month Δ eGFR, median (IQR)		10.9 (0.2 – 22.8)	12.6 (4.1 – 23.0)	9.9 (4.2 – 23.9)	10.3 (0.1 - 20.5)	0.64	0.31	0.09
Preoperative–24 th month Δ eGFR, median (IQR)		11.8 (2.1 – 22.6)	12.9 (6.7 – 23.4)	10.9 (4.9 - 20.8)	10.8 (0.1 - 20.0)	0.33	0.31	0.07
Preoperative–48 th month Δ eGFR, median (IQR)		11.2 (4.9 - 22.1)	13.2 (6.8 – 22.9)	10.7 (4.8 - 21.4)	11.3 (0.1- 20.8)	0.06	0.81	0.20

eGFR drop \geq 25% at follow up, n. (%)	72 (17.6%)	37 (19.7%)	13 (16.9%)	22 (15.1%)	0.59	0.73	0.28
---	---------------	------------	------------	------------	------	------	------

Tabella 15: Caratteristiche intraoperatorie e postoperatorie dei 410 pazienti trattati con PN per neoplasie renali PADUA score \geq 10

Complessivamente, 76 pazienti (18,5%) hanno sviluppato complicanze chirurgiche postoperatorie: queste sono state significativamente più alte nei pazienti trattati con chirurgia open rispetto sia alla chirurgia laparoscopica che robotica (25% vs 16,9% vs 11%, rispettivamente; $p < 0,003$). Le complicanze chirurgiche Clavien III si sono verificate in 32 (7,7%) pazienti mentre non sono stati registrati eventi Clavien IV-V. La durata mediana della degenza è stata significativamente più breve in caso di approccio mini-invasivo (LPN o RAPN). Il tasso di margini chirurgici positivi è stato del 6,1% senza differenze significative tra i tre approcci. Il raggiungimento di Trifecta, definito come presenza di margini chirurgici indenni, WIT < 25 minuti e assenza di complicanze perioperatorie, è stato significativamente più alto dopo approccio robotico (46,9%) rispetto al gruppo LPN (37,6%) o al gruppo OPN (34%) ($p < 0,02$).

Una riduzione dell'eGFR $> 25\%$ rispetto al valore basale si è verificata nel 38% dei pazienti in prima giornata postoperatoria, nel 30% al primo mese e nel 17,6% a due anni dall'intervento. A un follow-up mediano di 36,4 (IQR 24,2-48,8) mesi, la sopravvivenza libera da recidiva (RFS) e la sopravvivenza libera da recidiva al letto di resezione tumorale (TRB-RFS) è stata del 92,1% (SE 1,5%) e del 97,1% (SE 0,9%), rispettivamente. Confrontando i tre approcci non è stata riportata alcuna differenza significativa per RFS e TRB-RFS ($p = 0,58$ e $p = 0,43$) (**Figura 27**). La sopravvivenza libera da metastasi a 2 anni e 3 anni è stata rispettivamente del 97,4% (0,9%) e del 96,2% (SE 1,0%).

Recurrence Free Survival (RFS)	
2-yrs RFS (SE)	97.1% (0.9%)
3-yrs RFS (SE)	92.1% (1.5%)
Metastasis Free Survival (MFS)	
2-yrs MFS (SE)	97.4% (0.9%)
3-yrs MFS (SE)	96.2% (1.0%)
Resection-Bed Recurrence Free Survival (RBRFS)	
2-yrs RBRFS (SE)	98.0% (0.8%)
3-yrs RBRFS (SE)	97.1% (0.9%)

Figura 27: Stime di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da recidiva, sopravvivenza libera da metastasi e sopravvivenza libera da recidiva al letto di resezione a 2 e 3 anni nei 343 pazienti trattati con PN per neoplasie renali PADUA ≥ 10 .

All'analisi multivariata (**Tabella 16**), bassi valori di emoglobina preoperatoria (OR: 0,673; 95% CI: 0,468-0,825; $p = 0,001$) e l'approccio chirurgico open rispetto al robotico (OR: 3,912; 95% CI: 1,744-8,771; $p = 0,001$) sono risultati essere predittivi significativi di complicanze chirurgiche postoperatorie; invece l'incremento dell'età (HR: 1,76; 95% CI: 1,02-3,03; $p = 0,04$), il sesso femminile (HR: 1,67; 95% CI: 1,02-2,75; $p = 0,04$), l'incremento del CCI (HR: 1,30; 95% CI: 1,08–1,57; $p = 0,006$) e un basso eGFR preoperatorio (HR: 0,76; 95% CI: 0,67–0,85; $p < 0,001$) sono risultati essere associati a una riduzione dell'eGFR $> 25\%$ all'ultimo follow-up. Infine, la presenza di margini chirurgici positivi (HR: 3,35; 1,35-8,32; $p = 0,009$), un elevato grado nucleolare (vs basso) (HR: 5,61; 2,22-14,22; $p < 0,001$) e lo stadio pT3a (vs pT1) (HR: 2,62; 1,02–7,14; $p = 0,05$) sono stati riscontrati come fattori predittivi di recidiva di malattia.

Multivariable Analysis for postoperative surgical complications within 3 months after surgery.		
Variable	OR (95% IC)	p
Charlson Comorbidity Index	0.887 (0.713 – 1.104)	0.28
Preoperative Hb	0.673 (0.468 – 0.825)	0.001
PADUA score (continuous)	1.255 (0.854 – 1.844)	0.25
Indication to PN		0.94
Elective	<i>Reference</i>	
Relative	1.074 (0.481 – 2.399)	0.86
Absolute	0.991 (0.235 – 4.177)	0.99
High Volume Centre	0.752 (0.377 – 1.502)	0.51
Surgical Approach		0.001
Robotic	<i>Reference</i>	
Open	3.912 (1.744 – 8.771)	0.001
Laparoscopic	1.225 (0.412 – 3.644)	0.715
Surgical technique	0.951 (0.443 – 2.040)	0.896

Multivariable Cox Regression Model for disease recurrence.		
Variable	HR (95% IC)	p
Tumor diameter	0.9 (0.69 – 1.14)	0.35
Necrosis	1.06 (0.40 – 2.79)	0.89
Positive Surgical Margins	3.35 (1.35 – 8.32)	0.009
Lymphovascular Invasion	1.46 (0.49 – 4.33)	0.49
High Grading (vs low grading)	5.61 (2.22 – 14.22)	<0.001
Pathologic Stage		0.05
pT1	<i>Reference</i>	
pT2	2.03 (0.322 – 12.48)	0.45
pT3a	2.62 (1.02 – 7.14)	0.05

Tabella 16: Regressione logistica multivariata per complicanze chirurgiche postoperatorie nei 410 pazienti trattati con PN per neoplasie renali PADUA ≥ 10 (A) e Modello di regressione multivariata di Cox per recidiva di malattia dopo intervento chirurgico (B).

5.3.4 Incidenza di AKI e analisi dei suoi predittori in pazienti trattati con on-clamp PN per tumore renale localizzato

In questa subanalisi soltanto i pazienti sottoposti a nefrectomia parziale con clampaggio del peduncolo renale (on-clamp PN) sono stati selezionati (n = 1.235). Per ridurre eventuali confondenti dovuti alla possibile interazione tra tempo di ischemia e complessità del tumore, sono stati inoltre esclusi i pazienti con tumori PADUA score ≥ 10 (n = 230). Sono stati esclusi anche i pazienti con rene solitario (n = 8), procedure in cui è stata adottata ischemia fredda (n = 44) e con variabili mancanti (età, n = 4; funzione renale preoperatoria, n = 5). Pertanto, sono stati inclusi nelle analisi 944 pazienti. L'endpoint primario di questa subanalisi è stato indagare se l'impatto del tempo di ischemia sul rischio di AKI possa essere influenzato dai fattori preoperatori intrinseci del paziente.

Dopo aver confrontato le caratteristiche preoperatorie dei pazienti che hanno sviluppato AKI rispetto a quelli che non l'hanno sviluppata, è stata condotta una regressione logistica multivariata su quei pazienti che hanno sviluppato AKI, escludendo però i pazienti con AKI in stadio II-III (n=24). Le variabili di interesse sono state l'età, lo stadio clinico T (T1a vs T1b), i valori di eGFR al baseline, il PADUA score (6 vs 7-8 vs 9) e l'approccio chirurgico (open vs laparoscopico vs robotico). La relazione tra rischio preoperatorio e il tempo di ischemia è stata rappresentata graficamente mediante una funzione di tipo LOWESS (**Figura 28**). La probabilità individuale di AKI derivata dal modello è stata utilizzata come variabile indipendente per la decision tree learning analysis (CART) nel tentativo di identificare i valori limite più significativi per la previsione di AKI. Secondo la prima divisione dell'analisi CART, abbiamo quindi stratificato i pazienti in "alto" e "basso" rischio di AKI. Infine, per visualizzare i nostri risultati, abbiamo tracciato la probabilità preoperatoria di AKI per la durata dell'ischemia stratificata per rischio preoperatorio utilizzando un metodo di adattamento della curva non parametrico.

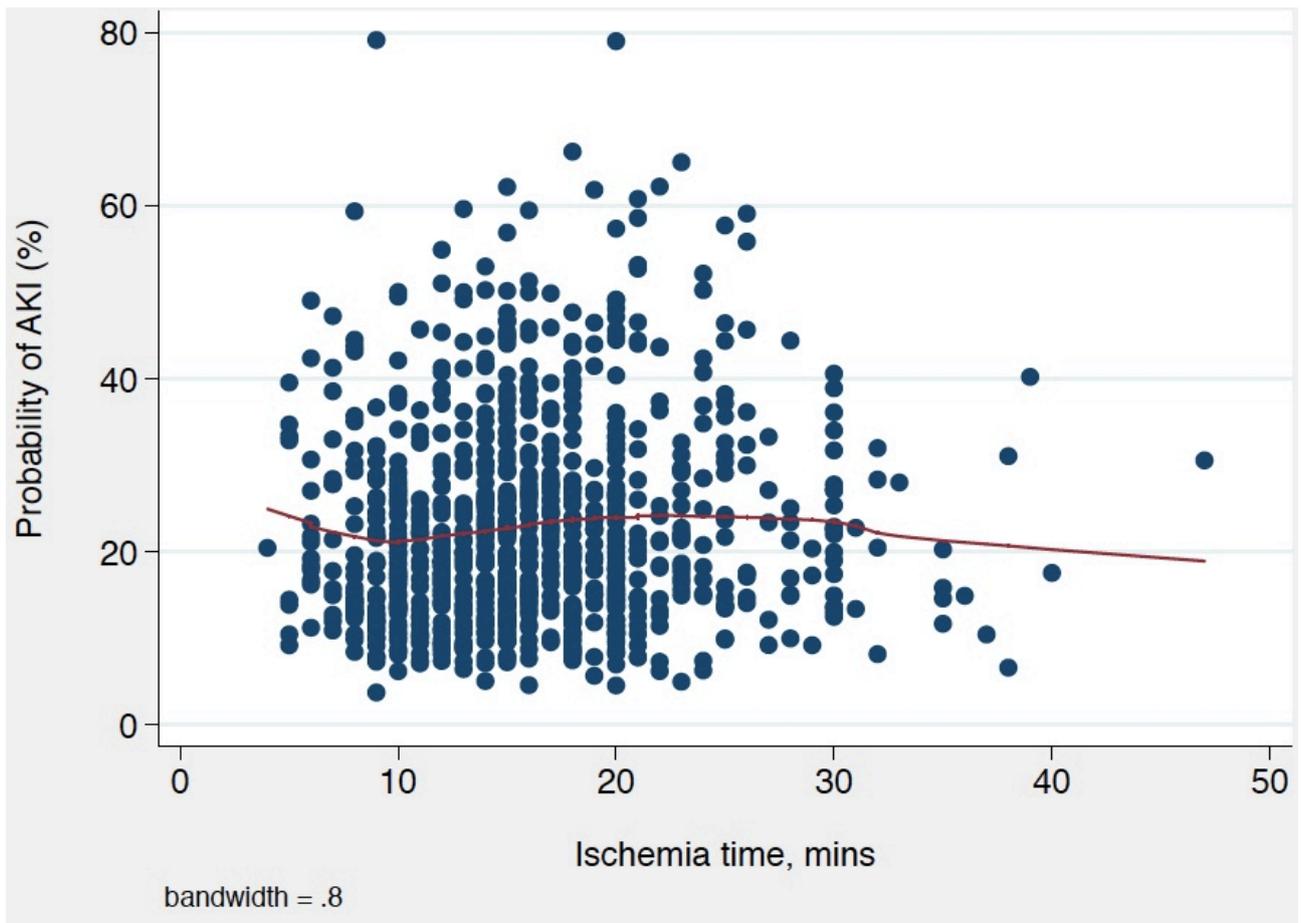


Figura 28: Relazione tra rischio preoperatorio e il tempo di ischemia

Le caratteristiche descrittive dei pazienti inclusi sono descritte nella **Tabella 17**, stratificate per presenza di AKI. L'incidenza di AKI è stata riscontrata più frequentemente nei pazienti anziani, in quelli trattati con chirurgia open e che presentavano tumori complessi. Inoltre, i pazienti che hanno sviluppato AKI postoperatoria hanno avuto un'ischemia più lunga durante l'intervento chirurgico.

Variables	No AKI (N=709; 75%)	AKI (N=235; 25%)	P value
Age, years	64 (54, 72)	66 (59, 73)	0.002
BMI (N=940)	26 (23, 28)	26 (24, 28)	0.2
Sex			
Male	433 (61%)	166 (71%)	0.008
Female	276 (39%)	69 (29%)	
Preoperative eGFR	87 (72, 101)	88 (75, 103)	0.11
Hypertension	71 (10%)	31 (13%)	0.2
Diabetes	43 (6%)	9 (4%)	0.2
Charlson Comorbidity Index			
0-1	97 (14%)	19 (8%)	0.068
2-4	394 (56%)	143 (61%)	
5+	218 (31%)	73 (31%)	
ECOG score			
0-1	678 (96%)	221 (94%)	0.6
2	29 (4%)	13 (5%)	
3+	2 (<1%)	1 (1%)	
ASA score			
1	129 (18%)	32 (14%)	0.12
2	457 (64%)	152 (65%)	
3+	121 (17%)	51 (22%)	
Unknown	2 (<1%)	0	
Side of lesion			
Right	361 (51%)	135 (57%)	0.082
Left	348 (49%)	100 (43%)	
Clinical T stage			
T1a	563 (79%)	155 (66%)	<0.0001
T1b	146 (21%)	80 (34%)	
PADUA score			
6	176 (25%)	35 (15%)	0.005
7-8	404 (57%)	146 (62%)	
9	129 (18%)	54 (23%)	
Surgical Approach			
Open	133 (19%)	84 (36%)	<0.0001
Laparoscopic	204 (29%)	56 (24%)	
Robotic	372 (52%)	95 (40%)	
Ischemia time, mins	15 (11, 19)	18 (14, 22)	<0.0001

Tabella 17: Caratteristiche dei 944 pazienti trattati con nefrectomia parziale on-clamp inclusi nelle analisi

La **tabella 18** descrive il modello preoperatorio per prevedere l'AKI. All'analisi multivariata, l'età (OR 1,03; 95% CI 1,02, 1,05; $p < 0,0001$), l'eGFR preoperatorio (OR: 1,02; 95% CI: 1,01, 1,03; $p = 0,003$), lo stadio clinico T1b (OR: 1,88; IC 95%: 1,33, 2,67; $p = 0,0004$), tumori PADUA 7-8 (OR: 1,55; IC 95%: 0,90, 2,65; $p = 0,11$) e PADUA 9 (OR: 1,70; 95% CI: 0,98, 2,93; $p = 0,058$) erano associati ad un aumento del rischio di AKI. Al contrario, la chirurgia laparoscopica (OR: 0,46; 95% CI: 0,26, 0,82; $p = 0,009$) e robotica (OR: 0,39; 95% CI: 0,25, 0,60; $p < 0,0001$) hanno mostrato una

minore probabilità di AKI rispetto alla chirurgia open. Dopo aver eseguito la cross-validation, l'accuratezza della discriminazione di questo modello (AUC) è stata del 67%, nella nostra coorte. I coefficienti del modello multivariato sono stati utilizzati per costruire un nomogramma di predizione (Figura 29).

Multivariable analysis	Odds ratio	95% Confidence Interval	P value
Age	1.03	1.02, 1.05	<0.0001
Clinical T Stage			
T1a	Ref		
T1b	1.88	1.33, 2.67	0.0004
PADUA score			
6	Ref		
7-8	1.55	0.90, 2.65	0.11
9	1.70	0.98, 2.93	0.058
Preoperative eGFR	1.02	1.01, 1.03	0.003
Surgical approach			
Open	Ref		
Laparoscopic	0.46	0.26, 0.82	0.009
Robotic	0.39	0.25, 0.60	<0.0001

Tabella 18: Regressione logistica multivariate per valutare i predittori di AKI postoperatoria in 920 pazienti trattati con PN inclusi nelle analisi

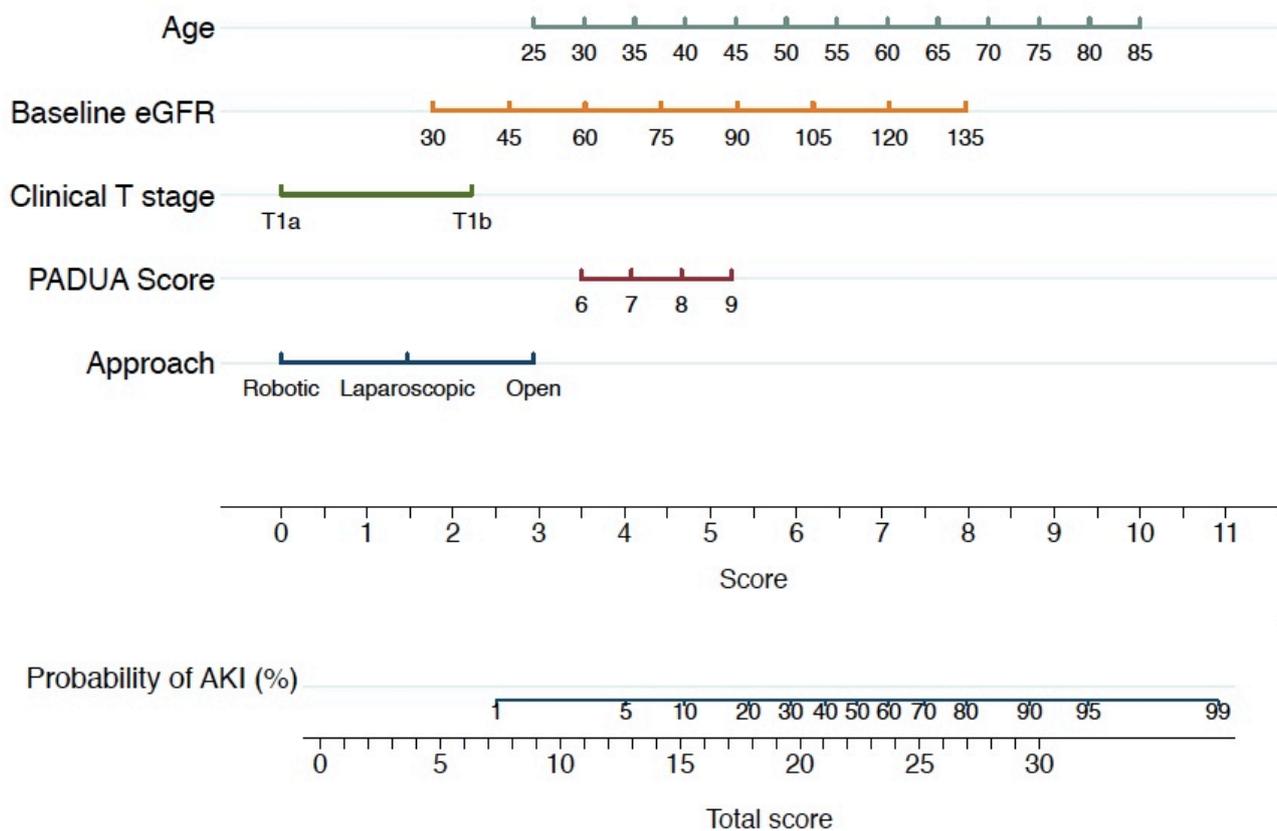


Figura 29: Nomogramma per la previsione di AKI in pazienti sottoposti a nefrectomia parziale per tumori renali T1

La probabilità individuale di AKI derivata dal nomogramma è stata utilizzata come variabile indipendente per la classificazione e l'analisi CART. Secondo la prima divisione dell'analisi CART, i pazienti sono stati considerati a rischio "alto" se la loro probabilità preoperatoria di sviluppare AKI era maggiore del 35%; i pazienti che avevano una probabilità di base inferiore al 35% sono stati considerati a rischio "basso".

La **Figura 30** mostra la probabilità osservata di AKI all'aumentare del tempo di ischemia calda. Possiamo osservare che la relazione tra durata dell'ischemia e probabilità di AKI era diversa a seconda della classe di rischio preoperatorio di AKI. Ad esempio, in caso di ischemia <10 vs >20 minuti, i pazienti a basso rischio avevano un rischio di AKI del 13% (IC 95%: 9%, 16%) e del 27% (IC 95%: 21 %, 34%), rispettivamente (aumento del rischio assoluto del 14%; IC 95%: 6%, 22%). Al contrario, il rischio di AKI per i pazienti ad alto rischio che avevano meno di 10 vs più di 20 minuti di ischemia era del 31% (95% CI: 18%, 46%) e del 68% (95% CI: 54%, 80 %), rispettivamente, determinando un aumento del rischio assoluto del 37% (IC 95%: 14%, 58%).

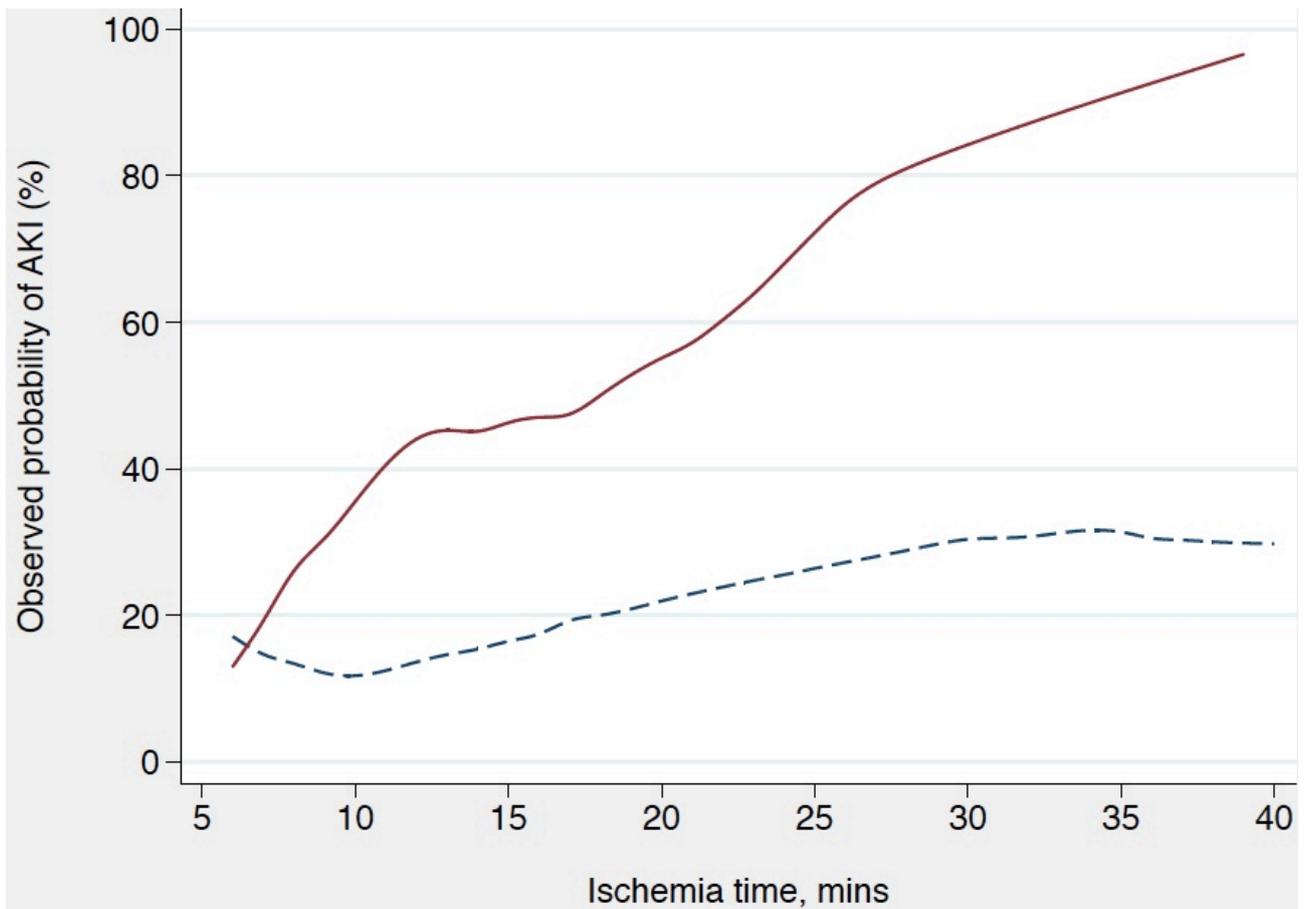


Figura 30: Relazione tra AKI e tempo di ischemia stratificato per rischio preoperatorio di AKI. Linea rossa: pazienti ad alto rischio; linea tratteggiata: pazienti a basso rischio

5.3.5 Incidenza e modelli di predizione di margini positivi dopo nefrectomia parziale

Una descrizione dettagliata della popolazione sottoposta ad intervento di PN è descritta nelle tabelle precedenti (**Tabelle 8-9**). Di questi, 2076 hanno presentato neoplasie maligne all'analisi istopatologica. Le caratteristiche istopatologiche di tali tumori sono riportate in **Tabella 19**.

Risultati patologici (n=2076)		N, (%)
Istotipo, n %	RCC Cellule chiare	1461 (70.4)
	RCC Papillare	405 (19.5)
	<i>RCC Cromofobo</i>	191 (9.2)
	<i>RCC Non classificato</i>	2 (0.1)
	Altri istotipi	17 (0.8)
Stadio patologico T, n %	<i>pT1a</i>	1427 (68.7)
	<i>pT1b</i>	469 (22.6)
	<i>pT2</i>	43 (2.1)
	<i>pT3</i>	137 (6.6)
Stadio patologico N, n %	Nx	1752 (84.4)
	N0	263 (12.7)
	N1	8(0.4)
Grading nucleolare, n %	G1	279 (13.4)
	G2	1187 (57.2)
	G3	400 (19.3)
	G4	33 (1.6)
	Non applicabile	176 (8.5)
Margni chirurgici positivi, n %		342 (16.5)
Invasione linfovaskolare, n %		95 (4.6)
Invasione sistema caliciale urinario, n %		38 (1.8)
Invasione grasso perirenale, n %		22 (1.1)
Necrosi tumorale n %		342 (16.5)

Percentuale di necrosi tumorale, mediana IQR	20 (10-30)
Differenziazione sarcomatoide n %	22 (1.1)

Tabella 19: Caratteristiche istopatologiche delle neoplasie di 2076 pazienti sottoposti ad intervento di nefrectomia parziale per tumori maligni (Progetto RECORD 2).

Lo stadio patologico T1a, T1b, T2 e T3a è stato attribuito nel 68,7%, 22,6%, 2,1% e 6,6% dei pazienti, rispettivamente. Un coinvolgimento nodale patologico (pN1) è stato trovato nello 0,4% dei casi. Il tasso di margini chirurgici positivi è stato del 16,5%. La presenza di invasione linfovaskolare, coinvolgimento del sistema caliceale, infiltrazione di grasso perinefrico, necrosi tumorale e differenziazione sarcomatoide sono state riportate rispettivamente nel 4,6%, 1,8%, 1,1%, 16,5% e 1,1% dei campioni patologici.

Per valutare possibili predittori di margini positivi è stata eseguita una regressione logistica multivariata su un modello clinico, prendendo in esame variabili preoperatorie del paziente potenzialmente impattanti (età, ASA score, CCI, stadio clinico del tumore, indicazione chirurgica, approccio chirurgico, tecnica di resezione, PADUA score, clampaggio (sì vs no) e casistica del centro (PN/anno). Successivamente è stata eseguita la stessa analisi statistica in un modello clinico-patologico aggiungendo, oltre alle variabili cliniche, anche quelle patologiche (l'invasione linfovaskolare, l'upstaging a pT3a e la classificazione nucleolare). La capacità discriminativa del modello è stata analizzata tramite ROC. I coefficienti della regressione logistica multivariata sono stati utilizzati per sviluppare un nomogramma di predizione della probabilità di avere margini chirurgici in seguito a PN. Infine, è stata applicata la *decision curve analysis* per determinare se il valore clinico del modello abbia determinato un vantaggio netto su un intervallo realistico di probabilità.

Il modello multivariato su base clinica ha rivelato che lo stadio clinico (cT1a vs cT2), il PADUA score, la casistica del centro (< 60 PN/anno vs ≥ 60 PN/anno) e l'approccio chirurgico (laparoscopica vs open) sono predittori indipendenti di margini chirurgici positivi (AUC: 0,66). Il modello clinico-patologico multivariato ha rivelato che lo stadio clinico, la casistica del centro, l'indicazione (assoluta vs elettiva), l'approccio chirurgico, l'invasione linfovaskolare e l'upstaging a pT3a sono erano predittori indipendenti di margini chirurgici positivi (AUC: 0,70) (**Tabella 20**)

Variables	Univariable analysis			Multivariable analysis for positive SM					
				Clinical Model			Clinico-pathological Model		
	OR	CI95%	P-value	OR	CI95%	P-value	OR	CI95%	P-value
Age (continuous variable)	1.02	1.00-1.03	0.02	1.02	0.99-1.03	0.047	1.01	0.99-1.02	0.09
ASA score (continuous variable)	1.37	1.06-1.75	0.01	1.13	0.84-1.52	0.42	1.11	0.82-1.50	0.47
Charlson score (continuous variable)	1.10	1.00-1.23	0.046	1.05	0.93-1.18	0.20	1.02	0.91-1.16	0.63
Surgical indication			0.05			0.05			0.24
Relative versus Elective	0.54	0.32-1.23	0.11	0.56	0.31-1.00	0.14	0.64	0.35-1.16	0.14
Imperative versus Elective	2.10	1.02-4.39	0.03	1.96	0.95-3.94	0.07	2.10	1.01-4.37	0.04
	ref								
Clinical Tumor stage			0.07			0.17			0.13
cT1a versus cT2	2.13	1.49-2.84	0.01	2.17	1.04-3.22	0.02	1.94	1.03-2.79	0.033
cT1b versus cT2	1.16	0.34-2.99	0.54	1.21	0.68-3.16	0.49	1.14	0.39-2.87	0.59
PADUA score	1.14	1.01-1.21	0.04	1.12	1.00-1.26	0.045	1.09	0.97-1.22	0.13
Off-clamp versus clamp procedure	1.32	0.99-1.47	0.05	1.13	0.80-1.60	0.47	1.07	0.75-1.52	0.70
Low volume centre (≤ 60 PN/year)	2.09	1.49-2.93	<0.0001	2.22	1.56-3.14	<0.0001	2.22	1.55-3.18	<0.0001
Surgical approach			0.36			0.21			0.21
LPN versus OPN	1.36	1.00-2.13	0.05	1.52	1.01-2.27	0.03	1.62	1.07-2.43	0.02
RAPN versus OPN	1.07	0.42-1.24	0.23	1.09	0.74-1.63	0.93	1.19	0.74-1.90	0.47
Enucleoresection vs simple enucleation	1.64	1.12-2.38	0.01	1.34	0.88-2.04	0.17	1.44	0.94-2.21	0.09
Lymphovascular invasion	2.70	1.53-4.76	0.001	-	-	-	2.27	1.19-4.17	0.01
Upstaging to pT3a	2.89	1.85-4.51	<0.0001	-	-	-	2.81	1.72-4.59	<0.0001
Nucleolar grading 3-4 vs. 1-2	1.45	1.00-2.10	0.046	-	-	-	1.36	0.90-2.03	0.13

Tabella 20: Modelli di regressione logistica multivariata per la predizione di margini chirurgici positivi

I coefficienti delle variabili incluse nel modello (età, punteggio ASA, punteggio CCI, stadio clinico, indicazione chirurgica, approccio chirurgico, tecnica di resezione, PADUA score, clampaggio e casistica del centro) sono stati usati per sviluppare il nomogramma di predizione di PSM (**Figura 31**). L'area sotto la curva del modello ROC era del 66%. Questo modello ha mostrato di saper predire in maniera significativamente più elevata l'incidenza di margini chirurgici positivi rispetto a ciascuna

caratteristica tumorale non modificabile, come lo stadio clinico del tumore (AUC ROC: 51,9%, $p < 0,$) o il PADUA score (AUC ROC: 52,4%, $p = 0,0001$).

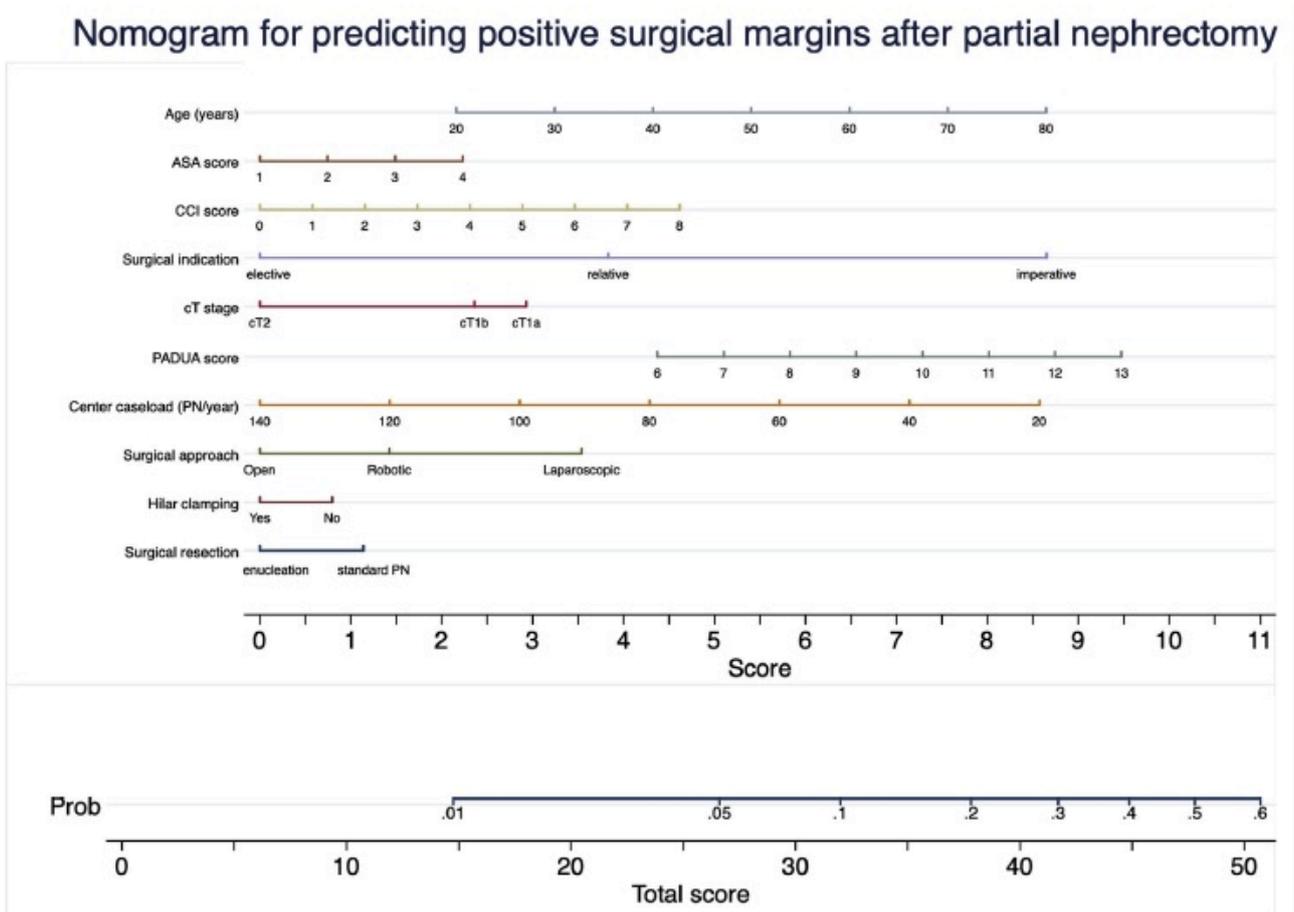


Figura 31: Nomogramma chirurgico di predizione di margini chirurgici positivi in pazienti sottoposti a nefrectomia parziale nel tumore a cellule renali (AUC: 0.66)

Alla *decision curve analysis* il nomogramma ha mostrato un beneficio clinico netto con una probabilità di soglia del 4% (**Figura 32**).

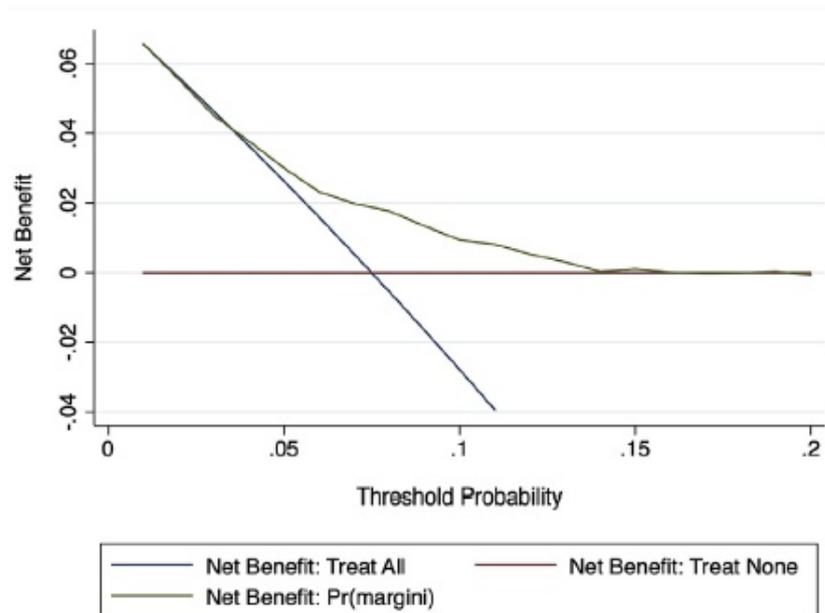


Figura 32: Decision curve analysis per valutare il beneficio clinico usando il nomogramma di predizione di margini chirurgici positivi

5.4 Confronto degli outcomes perioperatori e a lungo termine in pazienti trattati con PN e RN per tumori clinicamente localizzati T1N0M0

È stata eseguita una subanalisi nella popolazione dei pazienti con diagnosi di neoplasia renale in stadio cT1N0M0 trattati con nefrectomia radicale (645) e parziale (2600), nei centri inclusi. Il confronto della popolazione è stato eseguito prima e dopo aver condotto l'analisi matched-pair su 600 pazienti in entrambi i gruppi. Il propensity score è stato calcolato effettuando per ogni paziente una regressione multivariata logistica basata sulle seguenti caratteristiche preoperatorie: età, patologie cerebrovascolari, ASA e Charlson score, stadio clinico, sviluppo endofitico del tumore, PADUA score, emoglobina preoperatoria, eGFR preoperatorio, volume chirurgico del centro. Il confronto è stato effettuato con una ratio 1:1 in base al tipo di trattamento (nefrectomia parziale (PN) vs nefrectomia radicale (RN)).

Le caratteristiche preoperatorie della popolazione inclusa sono descritte in **Tabella 21** (pre matched-pair analysis). La popolazione sottoposta a RN presentava una mediana d'età, ASA score e CCI significativamente più alti rispetto ai pazienti trattati con PN. Anche la concentrazione mediana di emoglobina ematica e di creatinina sierica hanno presentato valori significativamente inferiori nei pazienti sottoposti a RN. I pazienti sottoposti a RN presentavano un tasso di tumori con diametro clinico > 4.1 cm (cT1b) e con un PADUA score elevato significativamente maggiore rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento conservativo. I pazienti sottoposti a RN risultavano essere trattati presso centri ad alto volume con tassi significativamente inferiori ai pazienti sottoposti a PN. Le due coorti di pazienti trattati con RN e PN selezionate dopo matched-pair analysis non presentavano differenze statisticamente significative riguardo alle caratteristiche cliniche del paziente, caratteristiche nefrometriche e volume operatorio del centro (**Tabella 22**).

Nella coorte complessiva di pazienti (pre-matching), gli interventi di nefrectomia radicale sono stati condotti per il 60% con tecnica open mentre nel 65.5% delle nefrectomie parziali è stata utilizzato un approccio mini-invasivo ($p < 0.05$). Abbiamo osservato un tasso di complicanze intraoperatorie lievemente superiore, ma comunque significativo, nei pazienti sottoposti a intervento radicale (5.9% vs 3.4%), mentre non sono state osservate differenze in termini di eventi postoperatori inaspettati. Quasi la metà dei pazienti sottoposti a nefrectomia radicale ha sviluppato insufficienza renale acuta (secondo i criteri RIFLE) e se confrontato con il tasso di AKI nei pazienti sottoposti a PN, la differenza è risultata significativa. Il tasso di margini chirurgici positivi all'analisi istopatologica è stato superiore nella popolazione che ha ricevuto una chirurgia conservativa, nonostante la

percentuale inferiore di neoplasie maligne rispetto alla controparte. Invece, il tasso di up-staging istopatologico a pT3 è stato sostanzialmente paragonabile nei due gruppi (**Tabella 23**).

Preoperative characteristics (n=3245)		PN (n=2600) (80.1%)		RN (n=645) (19.9%)		p-value
Gender, n. %	Male	1691	65,0%	414	64,2%	0,68
	Female	909	35,0%	231	35,8%	
Age (years), median IQR		64,6	54,9-72,1	66,8	53,6-74,0	0,01
BMI (kg/m ²), median IQR		25,8	23,7-28,7	26,2	23,8-29,3	0,46
ASA Score, median IQR		2	2-3	3	2-3	0,01
CCI PS score, median IQR		1	0-2	1	0-2	0,04
AA-CCI PS score		4	2-5	5	3-6	0,001
Tumor side, n. %	Right	1322	50,8%	338	52,4%	0,37
	Left	1233	47,4%	302	46,8%	
	Bilateral	45	1,7%	5	0,8%	
Clinical T, n. %	T1a	1957	75,3%	235	36,4%	<0,0001
	T1b	643	24,7%	410	63,6%	
Tumor growth pattern, n. %	≥50% Exophytic	1481	57,0%	276	42,8%	<0,0001
	<50% Exophytic	912	35,1%	246	38,1%	
	Entirely endophytic	207	8,0%	123	19,1%	
Tumor site, n. %	Polar	1694	65,2%	422	65,4%	0,89
	Mediorenal	906	34,8%	223	34,6%	
Renal sinus involved, n. %	Not involved	2219	85,3%	461	71,5%	<0,0001
	Involved	381	14,7%	184	28,5%	
PADUA score, median IQR		7	7-9	9	7-10	0,0001
Hemoglobin (mg/dL), median (IQR)		14,2	13,2-15,1	13,6	12,3-14,9	0,0001
Creatinine (mg/dL), median (IQR)		0,8	0,8-1,0	0,9	0,8-1,1	0,001
eGFR (mL/min), median IQR		85,9	69,7-100,4	78,3	62,7-95,7	<0,0001
Surgical centre volume, n. %	Low	724	27,8%	289	44,8%	<0,0001
	High	1876	72,2%	356	55,2%	

Tabella 21: Caratteristiche preoperatorie dei pazienti trattati con nefrectomia parziale (PN) e radicale (RN) per tumori cT1N0M0 trattati in 26 centri dal 2013 al 2016 (Progetto RECORD 2).

Preoperative characteristics		PN (n=600)		RN (n=600)		p-value
Gender, n. %	Male	384	64,0%	391	65,2%	0,67
	Female	216	36,0%	209	34,8%	
Age (years), median IQR		64,6	55,4-72,3	64,5	55,6-72,6	0,71
BMI (kg/m ²), median IQR		26,0	23,8-29,1	26,2	23,8-29,3	0,47
ASA Score, median IQR		2	2-3	2	2-3	0,55
CCI PS score, median IQR		1	0-2	1	0-2	0,48
AA-CCI PS score		4	2-5	4	3-5	0,37
Tumor side, n. %	Right	307	51,2%	307	51,2%	0,75
	Left	280	46,7%	282	47,0%	
	Bilateral	13	2,2%	11	1,8%	
Clinical T, n. %	T1a	220	36,7%	232	38,7%	0,48
	T1b	380	63,3%	368	61,3%	
Tumor growth pattern, n. %	≥50% Exophytic	279	46,5%	271	45,2%	0,37
	<50% Exophytic	245	40,8%	225	37,5%	
	Entirely endophytic	76	12,7%	104	17,3%	
Tumor site, n. %	Polar	397	66,2%	399	66,5%	0,90
	Mediorenal	203	33,8%	201	33,5%	
Renal sinus involved, n. %	Not involved	430	71,7%	442	73,7%	0,44
	Involved	170	28,3%	158	26,3%	
PADUA score, median IQR		8	7-10	9	7-10	0,57
Hemoglobin (mg/dL), median (IQR)		14,1	12,9-15,0	13,8	12,5-15,0	0,23
Creatinine (mg/dL), median (IQR)		0,9	0,8-1,1	0,9	0,8-1,1	0,58
eGFR (mL/min), median IQR		79,5	64,7-94,0	79,7	64,1-97,7	0,63
Surgical centre volume, n. %	Low	242	40,3%	255	42,5%	0,45
	High	358	59,7%	345	57,5%	

Tabella 22: Risultati preoperatori delle due coorti dei pazienti trattati con nefrectomia parziale (PN) e radicale (RN) per tumori cT1N0M0 dopo matched-pair analysis

Perioperative features		PN (n=2600)		RN (n=645)		p-value
Surgical approach n. %	Open	901	34,5%	387	60,0%	<0,0001
	Laparoscopic	729	27,9%	215	33,3%	
	Robotic	984	37,6%	43	6,7%	
Pedicle clamping, n. %	Off-clamp	1231	47,1%	-	-	-
	On-clamp	1383	52,9%	-	-	
Type of resection, n. %	Enucleation	946	36,2%	-	-	-
	Standard PN	1668	63,8%	-	-	
Surgical intraoperative complications, n. %	No	2511	96,6%	607	94,1%	0,004
	Yes	89	3,4%	38	5,9%	
• Vascular injury, n. (%)		27	1,0%	19	2,9%	-
• Pleural injury, n. (%)		30	1,2%	9	1,3%	-
• Spleen injury, n. (%)		5	0,2%	6	0,9%	-
• Liver injury, n. (%)		4	0,2%	4	0,6%	-
Medical intraoperative complications, n. %	No	2582	98,8%	636	98,6%	0,12
	Yes	32	1,2%	9	1,4%	
• Myocardial infarction, n. %		7	0,3%	5	0,8%	-
• Arrhythmias, n. %		25	1,0%	11	0,9%	-
Postoperative AKI (RIFLE Criteria), n. %	No	2511	76,1%	607	52,1%	<0,0001
	Yes	626	23,9%	309	47,9%	
Surgical postoperative complications, n. %	No	2350	89,6%	542	90,3%	0,41
	Yes	273	10,4%	58	9,7%	
• Surgical Clavien 1, n. %		57	2,1%	33	5,5%	
• Surgical Clavien 2, n. %		153	5,8%	23	3,6%	
• Surgical Clavien 3a, n. %		28	1,0%	0	0%	
• Surgical Clavien 3b, n. %		31	1,1%	0	0%	
• Surgical Clavien 4a, n. %		4	0,1%	2	0,3%	
Medical postoperative complications, n. %	No	2525	96,5%	617	95,7%	0,11
	Yes	89	3,4%	28	4,3%	
Histotype, n. %	Benign	625	33,9%	67	10,4%	0,001
	Malignant	1989	76,1%	578	89,6%	
Positive surgical margins in malignant tumors, n. %		289	14,5%	2	0,2%	0,001
Upstaging to pT2 in malignant tumors, n. %		9	0,4%	13	2,0%	0,01
Upstaging to pT3a in malignant tumors, n. %		103	5,1%	43	6,7%	0,17

Tabella 23: Caratteristiche perioperatorie nella coorte complessiva (pre-matching) dei pazienti trattati con nefrectomia parziale (PN) e radicale (RN) per tumori cT1N0M0 trattati in 26 centri dal 2013 al 2016 (Progetto RECORD 2).

Perioperative features		PN (n=600)		RN (n=600)		p-value
Surgical approach n. %	Open	255	42,5%	365	60,8%	<0,0001
	Laparoscopic	158	26,3%	193	32,2%	
	Robotic	187	31,2%	42	7,0%	
Pedicle clamping, n. %	Off-clamp	288	48,0%	-	-	-
	On-clamp	312	52,0%	-	-	
Type of resection, n. %	Enucleation	225	37,5%	-	-	-
	Standard PN	375	62,5%	-	-	
Surgical intraoperative complications, n. %	No	578	96,3%	563	93,8%	0,04
	Yes	22	3,7%	37	6,2%	
• Vascular injury, n. (%)		5	0,8%	11	1,8%	-
• Pleural injury, n. (%)		9	1,5%	8	1,3%	
• Spleen injury, n. (%)		1	0,2%	6	1,0%	
• Liver injury, n. (%)		0	0,0%	3	0,5%	
• Medical intraoperative complications, n. %		5	0,8%	9	1,4%	
• Miocardial infarction, n. %		1	0,16%	5	0,8%	-
• Arrythmias, n. %		4	0,64%	11	0,9%	-
Postoperative AKI (RIFLE Criteria), n. %	No	420	70,0%	181	30,2%	<0,0001
	Yes	180	30,0%	419	69,8%	
Surgical postoperative complications, n. %	No	517	86,2%	582	97%	0,18
	Yes	83	13,8%	54	9%	
• Surgical Clavien 1, n. %		9	1,5%	31	5,1%	-
• Surgical Clavien 2, n. %		56	9,3%	21	3,5%	
• Surgical Clavien 3a, n. %		6	1,0%	0	0%	
• Surgical Clavien 3b, n. %		9	1,5%	0	0%	
• Surgical Clavien 4a, n. %		3	0,5%	2	0,3%	
No		579	96,5%	673	95,5%	0,12

Medical postoperative complications, n. %	Yes	21	3,5%	27	4,5%	
Histotype, n. %	Benign	111	18,5%	34	5,7%	<0,0001
	Malignant	489	81,5%	566	94,3%	
Positive surgical margins in malignant tumors, n. %		289	14,5%	2	0,2%	0,001
Upstaging to pT2 in malignant tumors, n. %		8	1,3%	12	2,0%	0,35
Upstaging to pT3a in malignant tumors, n. %		34	5,7%	42	7,0%	0,21

Tabella 24: Caratteristiche perioperatorie nella coorte selezionata (post-matching) dei pazienti trattati con nefrectomia parziale (PN) e radicale (RN) per tumori cT1N0M0 trattati in 26 centri dal 2013 al 2016 (Progetto RECORD 2).

Anche nel confronto delle due coorti selezionate dopo matching, i pazienti sottoposti a RN presentavano un tasso significativamente maggiore di trattamento con approccio open (60.8% vs 42.5%, $p < 0.0001$). I pazienti sottoposti a RN presentavano un tasso di complicanze chirurgiche e mediche intraoperatorie e di AKI postoperatoria significativamente maggiore. Il tasso di complicanze postoperatorie chirurgiche è risultato comparabile tra i due gruppi. Il tasso di margini chirurgici in tumori maligni dei pazienti sottoposti a PN è risultato significativamente maggiore ai pazienti sottoposti a RN (**Tabella 24**).

Il confronto degli outcomes di sopravvivenza e funzionali ad un follow-up di 48 mesi nelle due coorti complessive di pazienti (pre-matching) ha mostrato una migliore preservazione della funzionalità renale nei pazienti sottoposti a nefrectomia parziale sia nel breve termine postoperatorio (30 giorni) sia nel lungo periodo (4 anni), come confermato dalla concentrazione mediana di creatinina sierica e di filtrazione glomerulare. Inoltre, il tasso di ricorrenza di malattia e la sopravvivenza globale a 48 mesi non è risultata significativamente differente tra i due gruppi (**Tabella 25**).

Postoperative features	PN (n=2614)		RN (n=645)		p-value
Postoperative eGFR at 1-month, median (IQR)	81,1	62,6-98,8	65,2	50,1-80	<0.0001
Preop-1st month postop % of Δ eGFR-%, median (IQR)	8.4	0.0-21.2	21.4	12.2-45.3	<0.0001
Postoperative eGFR at 4-years, median (IQR)	80,3	61,6-97,7	61,1	50,1-78,4	<0.0001
Preop-4th year postop % of Δ eGFR-%, median (IQR)	11,3	2.0-33.2	18.3	12.2-45.3	<0.0001
Disease recurrence in malignant tumors, n. %	134	6,8%	47	7,3%	0.67
Overall Survival at 4-year, mean (%)	2449	93,7%	578	89,6%	0,41

Tabella 25: Risultati postoperatori funzionali e di sopravvivenza nella coorte complessiva (pre-matching) di pazienti trattati con nefrectomia parziale (PN) e radicale (RN) per tumori cT1N0M0 trattati in 26 centri dal 2013 al 2016 (progetto RECORD 2).

Postoperative features	PN (n=600)		RN (n=600)		p-value
Postoperative eGFR at 1-month, median (IQR)	69,7	62,5-87,8	51,6	41-62,5	<0.0001
Preop-1st month postop % of Δ eGFR-%, median (IQR)	11.4	0.0-24.3	22.3	7.3-35.3	<0.0001
Postoperative eGFR at 5-years, median (IQR)	76,3	58,6-94,7	62,1	50,1-78,4	<0.0001
Preop-5th year postop % of Δ eGFR-%, median (IQR)	13,3	1.8-34.8	17.7	11.9-44.7	<0.0001
Disease recurrence in malignant tumors, n. %	43	7.2%	46	7.6%	0.67
Overall Survival at 5-year, mean (%)	557	92.8%	542	90.3%	0,41

Tabella 26: Risultati postoperatori funzionali e di sopravvivenza nella coorte selezionata (post-matching) di pazienti trattati con nefrectomia parziale (PN) e radicale (RN) per tumori cT1N0M0 trattati in 26 centri dal 2013 al 2016 (progetto RECORD 2).

Il confronto degli outcomes di sopravvivenza e funzionali ad un follow-up di 48 mesi nelle due coorti selezionate di pazienti (post-matching) ha confermato che i pazienti sottoposti a PN presentavano una migliore preservazione della funzionalità renale sia nel breve sia nel lungo termine rispetto alla controparte trattata con RN a parità di outcomes oncologici a lungo termine (**Tabella 26**).

L'analisi logistica multivariata eseguita per insorgenza di AKI, Δ eGFR>25% a 12 mesi e Δ eGFR>25% a 48 mesi ha mostrato che l'età (OR 1.02), lo stadio clinico tumorale cT1b vs cT1a (OR

1.88), il PADUA score ≥ 10 vs PADUA 6-7 (OR 1.72), la chirurgia radicale vs conservativa (OR 3.55) e l'approccio mini-invasivo vs open sono risultati essere fattori predittivi di insorgenza di danno renale acuto (AKI). L'età, l'ASA score e la chirurgia radicale si sono dimostrati fattori indipendenti nel predire la riduzione della filtrazione glomerulare $>25\%$ a 12 e 48 mesi. La complessità tumorale invece si è dimostrata un predittore significativo solo nel predire una riduzione dell'eGFR $>25\%$ a 12 mesi dall'intervento. Al contrario l'eGFR preoperatorio si è dimostrato fattore protettivo per tutti e tre gli outcomes considerati. (OR 0.9) (Tabella 27).

Variables	AKI			Δ eGFR $>25\%$ at 1st year			Δ eGFR $>25\%$ at 4th year		
	Odds ratio	95% CI	P value	Odds ratio	95% CI	P value	Odds ratio	95% CI	P value
Age	1.02	1.02, 1.03	0.0001	1.02	1.02, 1.03	0.0001	1.03	1.02, 1.04	0.0001
ASA score	1.34	0.84, 2.99	0.23	1.87	1.16, 3.01	0.01	2.11	1.37, 3.44	0.001
Clinical T Stage									
T1a	Ref			Ref			Ref		
T1b	1.88	1.39, 3.67	0.002	1.54	1.04, 2.27	0.03	1.26	0.96, 1.64	0.09
PADUA score									
6-7	Ref			Ref			Ref		
8-9	1.55	0.90, 2.98	0.11	1.29	0.89, 2.73	0.15	1.37	0.82, 1.67	0.14
≥ 10	1.72	1.09, 2.94	0.01	1.44	1.03, 2.00	0.03	1.32	0.82, 1.92	0.28
Preoperative eGFR	0.99	0.98, 0.99	0.003	0.97	0.96, 0.99	<0.001	0.97	0.96, 0.98	<0.001
Surgical approach									
Open	Ref			Ref			Ref		
Laparoscopic	0.46	0.26, 0.82	0.009	0.81	0.63, 1.02	0.08	0.87	0.38, 1.98	0.74
Robotic	0.39	0.25, 0.60	<0.0001	0.64	0.43, 0.93	0.02	0.79	0.49, 1.28	0.34
Surgical intervention									
PN	Ref			Ref			Ref		
RN	3.55	1.66, 7.55	0.001	2.92	1.29, 6.59	0.01	1.79	1.14, 2.78	0.01

Tabella 27: Analisi logistica multivariata per fattori clinici, tumorali e chirurgici per predire l'insorgenza di AKI, Δ eGFR $>25\%$ a 12 mesi e Δ eGFR $>25\%$ a 48 mesi, nei pazienti trattati con chirurgia renale per neoplasia cT1N0M0

Infine, abbiamo condotto un'analisi logistica multivariata sulla coorte complessiva di pazienti per valutare l'impatto di fattori clinici, tumorali e chirurgici nel predire l'adozione dell'approccio radicale rispetto a quello parziale. L'analisi ha dimostrato che l'età del paziente e il rischio anestesiológico erano significativamente correlati con la scelta della nefrectomia radicale così come neoplasie ad alta complessità o con diametro > 4cm. Invece, l'eGFR preoperatorio, l'elevato volume del centro e la disponibilità di una piattaforma robotica si sono dimostrati fattori protettivi per l'utilizzo di una strategia radicale rispetto a quella conservativa (**Tabella 28**).

Variables	HR	95% IC	p value
Age at surgery	1.05	1.03 – 1.09	<0.001
Preoperative eGFR	0.91	0.88 – 0.95	<0.001
ASA score	1.78	1.53 – 2.06	<0.001
Clinical stage (T1b vs T1a)	5.09	4.01 – 6.45	<0.001
PADUA score	1.75	1.59 – 1.94	<0.001
Tumor growth pattern			<0.001
≥50% Exophytic	<i>Ref</i>		
<50% Exophytic	1.21	0.92 – 1.60	0.163
Entirely endophytic	2.65	1.69 – 4.15	<0.001
Renal Sinus Involvement	1.32	0.94 – 1.85	0.107
High (vs low) volume center	0.49	0.40 – 0.59	<0.001
Availability of robotic system (yes vs no)	0.62	0.49 – 0.79	<0.001

Tabella 28: Analisi logistica multivariata per prevedere l'adozione di RN rispetto a PN per i tumori cT1N0M0 trattati in 26 centri dal 2013 al 2016 (il progetto RECORD 2).

5. DISCUSSIONE

La nefrectomia parziale ad oggi rappresenta il trattamento gold standard in pazienti con neoplasie renali in stadio clinico T1N0M0 [20]. Questo risultato è stato raggiunto nel tempo, grazie ai risultati di numerosissimi studi che hanno dimostrato come l'approccio conservativo, in questo setting di pazienti, abbia risultati oncologici sovrapponibili rispetto alla tecnica radicale con il beneficio di risparmiare la funzionalità renale. La maggior parte di questi studi tuttavia è di tipo retrospettivo ed ha incluso coorti di pazienti nel complesso limitate. L'unico trial randomizzato che ha confrontato i due approcci (PN vs RN) ha fallito nel dimostrare un netto beneficio della tecnica conservativa rispetto all'approccio radicale [36].

Il progetto RECORD2 nasce dall'esigenza di fornire evidenze più robuste nel setting della chirurgia per tumori renali ed in particolare di fornire modelli predittivi accurati dei più importanti outcomes postoperatori dopo chirurgia renale. Tramite un database centralizzato ed accessibile da remoto, sono stati prospetticamente raccolti i dati di tutti i pazienti sottoposti a chirurgia per neoplasie renali in 36 centri italiani nel periodo compreso tra 2013-2016.

Il primo risultato di questo studio è stato di fornire una overview sull'andamento del tipo di trattamento chirurgico (conservativo o radicale) effettuato nei vari centri inclusi e sulla tipologia di paziente candidato ai due tipi di intervento.

Nel complesso l'intervento conservativo è stato largamente più utilizzato rispetto a quello radicale (2584 vs 1712). Se però ci soffermiamo ad analizzare la distribuzione dei due approcci in relazione al centro di provenienza, osserviamo che in alcuni centri il numero di nefrectomie radicali ha raggiunto o superato quello delle nefrectomie parziali. Questo è stato evidenziato in centri a basso volume. Nei centri ad alto volume invece l'approccio conservativo è stato largamente privilegiato.

La scelta tra approccio open, laparoscopica e robotica è stata significativamente influenzata dalla presenza o meno della console robotica o dello strumentario laparoscopico nei diversi centri. Ciononostante, si è assistito ad un progressivo cambio nel trend della scelta di approccio utilizzato, passando da un più frequente approccio open (sia in chirurgia conservativa che in quella radicale) ad una larga prevalenza di chirurgia robotica (in particolare per la chirurgia conservativa). I benefici della chirurgia robotica sono stati infatti ben dimostrati in letteratura nell'ultimo decennio. Infatti, la chirurgia robotica consente di eseguire procedure, anche ad alta complessità, garantendo una più rapida learning curve per l'operatore, una riduzione dell'invasività dell'intervento, risultati perioperatori significativamente migliori rispetto alle tecniche laparoscopiche ed open [43]. Questi vantaggi sono principalmente dovuti al fatto che la piattaforma robotica consente una manovrabilità

degli strumenti pari o addirittura superiore a quella della mano del chirurgo pur mantenendo i vantaggi dell'approccio mini-invasivo.

Quest'inversione di tendenza rispecchia lo stesso trend mostrato nei centri europei e statunitensi [45]. Ad oggi, le linee guida internazionali supportano l'utilizzo della chirurgia mini-invasiva in caso di nefrectomia radicale, tuttavia non raccomandano l'utilizzo di un approccio mini-invasivo rispetto ad un approccio standard open nell'esecuzione di una nefrectomia parziale [20]. Infatti, le linee guida privilegiano l'utilizzo di una chirurgia conservativa rispetto ad una radicale ogni qualvolta possibile, in quanto questa ha dimostrato benefici in termini funzionali a lungo termine a parità di outcome oncologico; dunque, risulta prioritario conservare il rene ogni qualvolta sia possibile piuttosto che effettuare un approccio mini-invasivo che potrebbe non permettere di completare l'intervento in maniera non radicale.

Nella nostra casistica, l'approccio radicale invece ha mostrato di essere prevalentemente condotto in chirurgia a cielo aperto. Questo dovuto alla maggiore complessità delle masse sottoposte a chirurgia radicale e alla conseguente necessità di dissezioni che hanno spesso interessato organi limitrofi o ad una maggior controllo del peduncolo renale. Il maggior numero di interventi open potrebbe essere dovuto anche alla ridotta esperienza di chirurgia mini-invasiva in centri a basso volume.

Nel corso degli anni abbiamo assistito anche ad una significativa modifica delle caratteristiche dei pazienti sottoposti a chirurgia renale. In particolare, mentre nei primi anni di inclusione pazienti con elevato carico di comorbidità o alto rischio anestesilogico venivano indirizzati verso trattamento radicale al fine di ridurre la possibile morbilità perioperatoria, negli anni successivi l'ECOG performance status e l'ASA score dei pazienti sottoposti a PN si è attestato a valori mediani significativamente più alti ($p < 0,0001$). Sono state inoltre condotte un numero notevolmente maggiore di PN per indicazioni di necessità nel corso degli anni e la chirurgia NSS ha interessato masse progressivamente più complesse. Questo è frutto di progressiva acquisizione di consapevolezza ed esperienza nel setting della chirurgia conservativa che ad oggi porta ad affermare che, laddove tecnicamente fattibile, debba essere la scelta di trattamento in qualsiasi massa renale [20].

Il presente progetto è nato con lo scopo di fornire maggiori chiarezze sull'utilizzo della chirurgia conservativa renale anche in rapporto al trattamento radicale. Sono stati analizzate varie sfaccettature di questo tipo di chirurgia e ha voluto in particolare rispondere ai seguenti quesiti clinici:

1) Qual è il tasso di complicanze in pazienti sottoposti a PN? Quale quello in masse complesse? È possibile identificare dei predittori? Esiste una differenza se si conduce un approccio retroperitoneale rispetto ad un transperitoneale?

- 2) Qual è l'incidenza di insufficienza renale acuta in pazienti sottoposti a PN? Quali sono possibili drivers?
- 3) Qual è il tasso di margini chirurgici positivi dopo PN? Esistono fattori che possano aiutarci a ridurre il riscontro?
- 4) Nel setting cT1N0M0 il beneficio oncologico e funzionale della PN rispetto alla RN si mantiene ad un follow-up di 4 anni?

La valutazione delle complicanze è di estrema importanza considerando la complessità chirurgica della nefrectomia parziale. Infatti, per la pianificazione dell'intervento è fondamentale valutare il rapporto rischio/beneficio dell'approccio conservativo rispetto al trattamento radicale per identificare al meglio i pazienti candidabili a nefrectomia parziale. Dal nostro studio è emerso che il tasso complessivo di complicanze chirurgiche postoperatorie è del 10,2% ed il tasso di complicanze postoperatorie maggiori è del 2,5%. Questi risultati rappresentano un'ulteriore dimostrazione della crescente sicurezza di questa procedura nel tempo, superano lievemente i risultati perioperatori del registro italiano di chirurgia conservativa per tumori renali (progetto RECORd 1) dal 2008 al 2012, che riportava un tasso complessivo e di complicanze maggiori rispettivamente del 13,1% e del 3,5% [72].

Il tasso complessivo e di complicanze classificabili come Clavien 3 riportato in questo studio risulta inferiore anche rispetto a quello del database nazionale del comitato francese di oncologia urologica (riportante un tasso di complicanze complessivo del 14% e un tasso di complicanze Clavien 3 del 5,2% in 1222 pazienti trattati con nefrectomia parziale robotica in undici istituti) [73].

Al contrario, gli eventi emorragici sono leggermente superiori a quelli riportati nella serie multicentrica robotica francese. Questo dato può essere spiegato dalla ridotta invasività di un approccio minimamente invasivo e dalla precisa micro-dissezione consentita dal sistema robotico. Larcher e co-autori hanno riportato dal registro di Medicare Surveillance, Epidemiology e Fine Results (SEER) un tasso di complicanze complessivo del 37%, un tasso di trasfusione dell'11% e l'insorgenza di un'AKI nel 5,8% dei casi in quasi duemila pazienti trattati con PN [74]. L'età avanzata e il più alto tasso di comorbidità dei beneficiari di Medicare, insieme alle diverse caratteristiche degli operatori sanitari, monitorate in un set di dati basato sulla popolazione e nella diversa epoca chirurgica, possono spiegare tale discrepanza. Nel presente studio è stato elaborato un modello multivariato per predire il rischio di sviluppo di complicanze chirurgiche postoperatorie dopo la PN. L'età, l'emoglobina basale, lo stadio T clinico, il PADUA score e l'approccio chirurgico pianificato emergono come fattori predittivi significativi per il rischio di complicanze chirurgiche postoperatorie e quindi sono stati inclusi nel modello. Per quanto concerne il performance status dei pazienti ed il

suo impatto sulla sicurezza della nefrectomia parziale, nel modello multivariato completo sono stati inclusi tre diversi scores, ma, curiosamente, c'è stata una tendenza verso la significatività solo per due di essi (ASA score [$p = 0,046$] e ECOG score [$p = 0,07$], mentre il CCI più accurato non è riuscito a raggiungere una significatività nell'analisi multivariata: lo sviluppo di una nuova scala di comorbilità adeguata per predire in modo specifico i risultati dopo l'intervento chirurgico renale sarebbe, infatti, utile per la consulenza del paziente. I risultati hanno mostrato che i pazienti con tumori clinicamente in stadio T2 presentavano un rischio doppio di sviluppare complicanze chirurgiche rispetto a quelli con tumori T1a, mentre i tumori T1a e T1b presentavano un tasso comparabile di complicanze chirurgiche ($p = 0,76$). Lo stadio clinico del tumore deve essere quindi attentamente considerato, assieme alle sue caratteristiche nefrometriche: nel nostro studio, l'aumento di ciascun punto del PADUA score ha determinato un aumento del 13% del rischio di sviluppare complicanze chirurgiche postoperatorie. L'expertise del centro preso in esame è certamente un elemento importante, ma è la modalità di approccio chirurgico che si correla in maniera indipendente con una riduzione delle complicanze chirurgiche. Infatti, la chirurgia open e laparoscopica, rispetto a quella robotica, si sono dimostrate maggiormente associate allo sviluppo di complicanze chirurgiche postoperatorie. L'esperienza del centro e l'approccio chirurgico, tuttavia, sono strettamente interconnessi nel nostro studio: tra i 16/26 centri in cui era disponibile il sistema robotico, 12 avevano un numero di PN/anno > 50 . Una possibile spiegazione di questi risultati è attribuibile ai benefici della chirurgia mini-invasiva e alla maggiore destrezza e visione del sistema robotico, che consente una dissezione più precisa, un'emostasi più attenta ed una ricostruzione renale con una curva di apprendimento più breve rispetto alla laparoscopia [75].

Nonostante siano già stati precedentemente sviluppati nomogrammi per valutare il rischio di complicanze conseguenti a PN [76,77], questo studio aggiunge un punteggio nefrometrico al modello e descrive attentamente tutte le complicanze postoperatorie, compreso il loro grado. Uno strumento predittivo come questo potrebbe consentire ai medici di valutare il rischio di complicanze chirurgiche postoperatorie, di operare una stratificazione del rischio più accurata sul singolo caso in fase decisionale, prima del trattamento.

Soffermandoci sulle masse renali complesse abbiamo confrontato gli outcomes di 410 pazienti con neoplasia renale classificabile PADUA ≥ 10 trattati con nefrectomia parziale seguendo i 3 tipi di approccio (open vs VLP vs robotico), dal momento che pochi sono gli studi che prendono in considerazione questo sottogruppo di pazienti [78,79]. In questa analisi, L'approccio robotico è stato associato ad outcomes perioperatori più favorevoli rispetto all'approccio open sia in termini di minor sanguinamento e di minor necessità di trasfusioni sia in termini di incidenza di complicanze post-

operatorie e ridotti tempi di ospedalizzazione post-operatoria mentre ha mostrato tassi di conversione open più bassi rispetto alla chirurgia laparoscopica (2,6% nel gruppo LPN versus 0% nel gruppo RAPN). È interessante notare che la chirurgia open è stata associata a un più alto tasso di procedure clampless rispetto a quella laparoscopica (32,4% vs 19,5%; $p=0,03$); questo risultato può essere spiegato dall'elevata complessità, intrinseca alla tecnica laparoscopica, nell'eseguire sia la fase demolitiva sia quella ricostruttiva, ed alla conseguente necessità di lavorare in un campo il più possibile esangue. Nel nostro studio, la percentuale complessiva di complicanze chirurgiche postoperatorie è stata del 14,4% con complicanze chirurgiche maggiori (Clavien 3) nel 9,1% dei casi con approccio open, nel 2,6% dei casi con approccio laparoscopico e nello 0,7% dei casi con approccio robotico. Questi risultati sono coerenti con le percentuali riportate nella letteratura recente. Infatti, un'ampia meta-analisi recente su oltre 2500 casi di OPN ha riportato un'incidenza, rispettivamente, del 29,4% (13,8-54,2%) e del 13,8% (3,4-9,1%) di complicanze chirurgiche totali e maggiori [80]. Anche il tasso di trasfusione ed embolizzazione per sanguinamento si è mostrato in linea con la letteratura [81].

All'analisi multivariata, valori più bassi di emoglobina preoperatoria e l'approccio chirurgico open rispetto a quello robotico, sono risultati fattori predittivi significativi per lo sviluppo di complicanze postoperatorie; questi dati confermano i risultati precedentemente riportati, anche per masse complesse ($PADUA \geq 10$) e dovrebbero essere presi in considerazione per identificare quei pazienti a più alto rischio di sviluppare una complicanza postoperatoria. Inoltre, al contrario di quanto riportato nella casistica più ampia, in questa subanalisi non si è dimostrata una associazione significativa tra volume del centro e complicanze postoperatorie. Questo risultato potrebbe essere spiegabile, almeno in parte, dal fatto che questo tipo di procedure complesse sono state perlopiù eseguite in centri ad alto volume (74,3% dei pazienti inclusi nello studio) e, verosimilmente, vista la prevedibile complessità chirurgica di queste procedure, da chirurghi esperti, mascherando in parte una possibile influenza del volume del centro come predittore di complicanze. Il raggiungimento del Trifecta, si è attestato significativamente più alto nel gruppo RAPN (57,9%) rispetto a LPN (41,6%) e OPN (40,4%), in linea con gli studi sull'utilizzo della PN per masse renali complesse disponibili in letteratura.

Quando il tasso di complicanze è stato confrontato in pazienti sottoposti a PN robotica con accesso transperitoneale e retroperitoneale, questi ultimi hanno mostrato un tasso di eventi avversi postoperatori inferiore, accompagnati anche da tempi operatori complessivi, tempi di drenaggio e di ospedalizzazione significativamente ridotti rispetto alla controparte. Questi risultati potrebbero essere spiegati dal fatto che l'accesso retroperitoneale evita la resezione del sacco peritoneale, permettendo al chirurgo di raggiungere direttamente la massa neoplastica, specie se posteriore.

Tuttavia, è emerso che il tasso di conversione a chirurgia a cielo aperto è stata maggiore nel gruppo di pazienti trattati con accesso retroperitoneale. Infatti, come emerge in letteratura, l'urologo ha maggiore dimestichezza con l'accesso transperitoneale, e riesce a portare a termine la chirurgia robotica anche in presenza di aderenze da precedenti interventi o complessità della massa tumorale [82]. L'approccio retroperitoneale, anche in questo studio, è stato prevalentemente limitato a centri ad alto volume chirurgico.

La PN laparoscopica che robotica possono essere eseguite con accesso transperitoneale (TP) o retroperitoneale (RP). La scelta del tipo di approccio generalmente dipende dalle caratteristiche tumore-correlate. L'accesso RP, relativamente più complicato, presuppone uno spazio di lavoro più limitato, con minori punti di reperi rispetto a quello TP. L'accesso TP viene generalmente usato per il trattamento delle lesioni anteriori o laterali, quello RP per lesioni posteriori, posteromediali o posterolaterali. In generale l'accesso TP rappresenta oggi la modalità di accesso più comune in corso di robot-assisted PN. Il motivo potrebbe derivare dal fatto che i chirurghi hanno più familiarità con questo approccio che rende più facile l'esposizione del rene, l'identificazione e l'isolamento dei punti di reperi anatomici, nonché l'enucleazione della massa renale e la successiva renorrafia. In particolare, anche in pazienti con anamnesi di pregressa chirurgia addominale, è possibile eseguire un intervento di nefrectomia parziale con accesso TP in sicurezza senza avere un aumento significativo delle complicanze intra e postoperatorie. In questo studio, è stata eseguita una matched-pair analysis su due gruppi di 413 pazienti sottoposti a nefrectomia parziale mini-invasiva con accesso transperitoneale vs retroperitoneale al fine di valutare gli outcomes perioperatori. Dopo aver reso omogenee le caratteristiche preoperatorie dei pazienti e del tumore, confrontando i due gruppi TP e RP, abbiamo osservato che i due gruppi sono comparabili in termini di outcomes postoperatori. Il case load e l'expertise del centro, valutati attraverso il rapporto PN/RN sono risultati associati ad una maggior confidenza dell'urologo ad utilizzare anche l'approccio RP ove necessario. A conferma di questo, nei centri ad alto volume che effettuavano >30 PN e >50 PN all'anno sono risultati significativamente superiori gli accessi RP. Confrontando la durata dei tempi operatori l'accesso RP risultava significativamente superiore a quello TP. Le complicanze complessive e chirurgiche erano minori nei pazienti trattati con accesso RP seppur non con una differenza statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con accesso TP. Dal confronto dei risultati postoperatori, inoltre, si evinceva una riduzione dei tempi di utilizzo del drenaggio e delle giornate di ricovero in ospedale in pazienti trattati per PN con accesso RP.

Sono stati dunque analizzati i pazienti sottoposti ad intervento di nefrectomia parziale per tumori complessi, ovvero con un PADUA score uguale o maggiore di 10. In questo sottogruppo, i pazienti

sottoposti a PN avevano un tasso del 13,4% di tempo d'ischemia > 25 min, un tasso del 18,5% di complicanze postoperatorie e un tasso di margini chirurgici positivi del 6,1%. Infine, il 39,3% dei pazienti ha avuto un raggiungimento del Trifecta. Questi risultati sono in linea con quelli riportati in una precedente serie di 96 pazienti trattati con PN open e robotica in un centro di riferimento italiano terziario dal 2006 al 2013 [98]: una WIT > 25 min si è verificata nel 14,6% dei pazienti, complicanze chirurgiche postoperatorie sono state riportate in 24 % dei pazienti e i margini chirurgici positivi sono stati trovati nel 3,6% dei casi. È interessante notare che, nella presente serie, una strategia di resezione enucleativa è stata adottata più frequentemente nel gruppo robotico che nelle sue controparti laparoscopiche e aperte. In una serie recente, Buffi e colleghi hanno riportato gli esiti perioperatori di 255 pazienti trattati con RAPN in quattro centri ad altissimo volume. Il WIT ha superato i 20 e 30 minuti rispettivamente nel 33,7% e nel 7,8% dei pazienti, mentre le complicanze postoperatorie sono state osservate nel 29,4% dei pazienti. Lo score "MIC" (margine-ischemia-complicanza) è stato raggiunto nel 62% dei pazienti [99].

Il danno renale acuto (AKI) è stato un ulteriore elemento approfondito nelle nostre analisi, dal momento in cui si verifica in circa il 20% delle nefrectomie parziali [83-85]. È stato stabilito che l'AKI influisce negativamente sulla funzione renale a lungo termine [86] e, di conseguenza, ha importanti implicazioni sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita dopo l'intervento chirurgico. Pertanto, sono stati fatti molti sforzi per identificare fattori causali e predittori di AKI per prevenirne il verificarsi dell'evento durante l'intervento chirurgico [87,88].

Il tempo di ischemia è tra i maggiori determinanti di AKI ed è ampiamente accettato che un'ischemia calda inferiore a 20-25 minuti possa evitare conseguenze funzionali [83]. Tuttavia, l'evidenza di AKI dopo procedure off-clamp [84] implica che altri fattori sono coinvolti nel danno acuto durante la nefrectomia parziale. Le analisi condotte in questo studio hanno evidenziato che il danno funzionale correlato all'ischemia dipende dalla probabilità preoperatoria di AKI. In altre parole, la stessa durata dell'ischemia ha implicazioni diverse sugli esiti funzionali a seconda del rischio individuale di danno renale acuto prima dell'intervento chirurgico. Pertanto, il tempo di ischemia non può essere considerato un valore assoluto ma, piuttosto, bisognerebbe offrire il giusto intervento chirurgico al paziente idoneo in base al rischio di danno funzionale.

Il modello determinato dall'analisi condotta prende in considerazione fattori come età, eGFR preoperatoria, complessità e diametri tumorale ma anche, differentemente da altre esperienze [89], l'approccio chirurgico.

Ad esempio, secondo il nostro nomogramma, un paziente di 70 anni con massa renale T1b, PADUA 8 ed eGFR preoperatoria di 80 ml/min /m³ avrebbe un rischio di AKI del 51% se trattato con chirurgia

a cielo aperto. I nostri dati suggeriscono che questo paziente sarà vulnerabile a danni funzionali anche con ischemia relativamente breve. Al contrario, trattare lo stesso paziente con un approccio robotico ridurrebbe il suo rischio al 28%, consentendo un'ischemia più lunga se tecnicamente necessaria. Allo stesso tempo, poiché questo potrebbe essere il caso di un tumore esofitico che potrebbe non richiedere ischemia, un chirurgo a proprio agio con la chirurgia open potrebbe confermare l'indicazione per la nefrectomia parziale a cielo aperto scegliendo tuttavia un approccio off-clamp.

Pertanto, nonostante la complessità anatomica della massa renale rappresenti il primo elemento decisionale nel determinare la tipologia di approccio chirurgico da utilizzare (radicale vs conservativo/open vs mini-invasivo/on-clamp vs off-clamp) la consapevolezza del rischio di AKI con l'ausilio di tale nomogramma può aiutare il chirurgo nel decidere per la soluzione chirurgica migliore.

Un'ulteriore outcome che abbiamo analizzato è stato il tasso di margini chirurgici positivi dopo PN. È importante premettere che ad oggi una certa correlazione tra sopravvivenza cancro specifica e positività di margini chirurgici non è nota [90,91], seppure diversi studi abbiano mostrato un tasso di recidiva di malattia superiore nei pazienti che mostravano PSM [92]. Il presente studio ha evidenziato un tasso complessivo di margini chirurgici positivi in una coorte multicentrica ad alto volume del 16,5%. Questo dato è più elevato rispetto a quelli precedenti riportati in letteratura [93], tuttavia il 68,7% dei casi presentava stadio pT1a, e il 20% presentava tumore di grado elevato e il 16,1% dei pazienti era stato sottoposto a PN con indicazione non elettiva.

Sulla base dell'analisi multivariata l'età alla chirurgia (OR: 1,02), lo stadio clinico (cT1a vs cT2; OR: 2,17), il PADUA score (OR: 1,12) la casistica del centro (< 60 PN / anno; OR: 2,22) e l'approccio laparoscopico vs. open (OR: 1,52) sono emersi come predittori indipendenti di margini chirurgici positivi dopo PN ($p < 0,05$). La casistica del centro è risultato essere il più forte predittore. Tuttavia, è possibile presupporre che l'esperienza dei chirurghi e dell'équipe chirurgica possa riflettere il volume del centro e, pertanto, avere un impatto maggiore sulla predizione della probabilità di margini chirurgici positivi. Peyronnet et al. [94] ha messo in evidenza che in un centro con un volume di 60 PN / anno ha ridotto significativamente i margini chirurgici positivi, la durata della degenza ospedaliera, il WIT e il tempo operatorio, suggerendo che la PN dovrebbe essere eseguita e centralizzata in un centro ad alto volume (> 60 PN / anno). Allo stesso modo, abbiamo identificato il numero di PN/anno come surrogato del volume chirurgico del centro e abbiamo trovato che questo era significativamente associato all'incidenza di margini chirurgici positivi.

Una spiegazione ragionevole potrebbe risiedere in diversi motivi: la lunga esperienza dei chirurghi e dell'équipe chirurgica, l'uso più elevato della piattaforma robotica nel centro ad alto volume, la standardizzazione della tecnica chirurgica indipendentemente dall'approccio chirurgico e

l'ottimizzazione dell'assistenza peri-operatoria dei pazienti. La tecnica chirurgica (ovvero l'enucleazione semplice rispetto alla PN standard) non era correlata a un rischio più elevato di margini chirurgici positivi. In effetti, come precedentemente riportato, nonostante i pazienti sottoposti a enucleazione semplice siano esposti al rischio di margini positivi, poiché in alcuni tumori potrebbe mancare una pseudocapsula che funga da punto di riferimento per la dissezione, la semplice enucleazione consente di ottenere margini chirurgici negativi nella stragrande maggioranza dei pazienti fornendo un eccellente controllo locale a medio termine e risultati oncologici ottimali [95].

Infine, la sottoanalisi condotta per pazienti sottoposti a chirurgia radicale vs parziale per neoplasie con stadio cT1N0M0 ha confermato che la chirurgia conservativa, in qualunque approccio utilizzato, presenta outcomes oncologici paragonabili alla chirurgia radicale, in termini di recidiva di malattia, nonostante una percentuale significativamente maggiore di margini chirurgici positivi. Allo stesso tempo tuttavia si associa ad una ridotta insorgenza di danno renale acuto e drop della filtrazione glomerulare >25%, potenzialmente riducendo il tasso di insufficienza renale acuta. Il dato è stato confermato anche all'analisi multivariata dove la chirurgia radicale si è dimostrata un fattore predittivo indipendente per il rischio di AKI e di riduzione dell'eGFR a lungo termine. Queste due categorie di outcomes, ovvero quella funzionale e quella oncologica, secondo recenti studi possono essere correlati [96,97]. Infatti, un'ipotesi avanzata suggerisce che la riduzione della filtrazione glomerulare possa determinare un incremento del rischio della mortalità cancro specifica (CSM) quando il valore di eGFR superi la soglia di 60 ml/min/1.73m². Al di sotto di questa soglia infatti, il rischio di CSM aumenta di 1.39 volte per ogni ulteriore riduzione di 10 ml/min/1.73m² [96]. Alla base di questa correlazione potrebbe esserci un'alterazione del sistema immunitario innato ed acquisito scaturita dall'uremia. Questa alterazione immunitaria potrebbe ridurre il riconoscimento cellulare delle forme maligne permettendo la replicazione neoplastica e quindi, la ripresa di malattia. Un altro dato sperimentale ha mostrato un'associazione tra danno renale acuto e sviluppo di neoplasie renali papillari (pRCC). Nei modelli di topo, dove questo studio è stato inizialmente condotto, AKI ha promosso lo sviluppo di pRCC da singoli progenitori attraverso una sequenza classica di adenoma-carcinoma in modo dipendente dal tempo. Successivamente il dato ha trovato una correlazione retrospettiva anche nel database multicentrico RECORD1, dove l'AKI si è dimostrato un fattore predittivo di insorgenza di pRCC [97].

L'analisi multivariata condotta sulla nostra popolazione ha messo in evidenza che, oltre alla strategia chirurgica adottata, altre caratteristiche, incluse quelle preoperatorie del paziente e la complessità tumorale giocano un ruolo importante nel determinare gli outcomes funzionali. Di qui. L'esigenza di valutare caso per caso quale possa essere il paziente e la neoplasia migliore che possano giovare di

un approccio conservativo. Infine, nella scelta di eseguire una chirurgia conservativa, che per molti aspetti si presenta più complessa di quella radicale, il volume del centro e la presenza di una console robotica sono fattori determinanti, come a testimoniare una maggiore confidenza nell'esecuzione di nefrectomia parziali da parte di chirurghi esperti in presenza dell'assistenza robotica.

6. CONCLUSIONI

La nefrectomia parziale rappresenta ad oggi la terapia chirurgica di scelta nei pazienti con neoplasia renale in stadio cT1N0M0 ogni qualvolta sia possibile. Nonostante le attuali linee guida non raccomandino uno specifico approccio nell'esecuzione della nefrectomia parziale, il presente studio conferma che l'approccio robotico possa ridurre la morbilità postoperatoria riducendo significativamente il tasso di complicanze, l'incidenza di danno renale acuto e favorisce la scelta di una strategia di nefrectomia parziale rispetto a quella radicale, soprattutto in centri ad alto volume. Tuttavia, numerosi fattori devono essere considerati nello stratificare la tipologia d'approccio ottimale ed in particolare le caratteristiche della malattia e quelle del paziente al fine di poter bilanciare rischi e benefici di un intervento conservativo ed identificare il candidato ottimale per una determinata soluzione terapeutica. La nefrectomia radicale rappresenta comunque una realtà in molti centri italiani e seppur gravata da una consistente riduzione della funzionalità renale a breve e lungo periodo, non sembra presentare tassi di *overall mortality* significativamente peggiori rispetto all'approccio conservativo, ad un follow-up di 4 anni. Tuttavia, la linea temporale necessaria per stabilire se la nefrectomia radicale sia protettiva sulla mortalità deve necessariamente essere più lunga ed attendiamo i risultati successivi per trarre le opportune conclusioni.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the world-wide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 54: 594-596, 1993.
2. Linblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93(2): 88-96.
3. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2001; 163(2): 426-30.
4. Motzer RJ, Matzumandar M, Bacik J Russo P, Berg WJ, Metz EM. Effect of citochine therapy on survival for patients with advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 1928-1935, 2000.
5. McCredie M. Bladder and kidney cancer. *Cancer Surv* 19: 343-368, 1994.
6. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann. Oncol* 2007 Mar; 18(3): 581-92.
7. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001
8. La Vecchia C, Negri E et al, Smoking and renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1990 Sep 1;50(17):5231-3.
9. M Takahashi, R Kahnoski, D Gross, D Nicol, B T Teh familial adult renal neoplasia. *J Med Genet* 2002; 39:1-5.
10. Reproduced from the public domain of the International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN database 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10, Lyon, France.
11. Sobin LH, Wittekind CH.eds. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of malignant tumours, 6th edn. New York: Wiley-Liss ed. Pp 193-195.
12. Guinan PD, Vogelang NJ, Fremjen AM, et al.: Classification of renal carcinoma. *Cancer* 80: 987-987, 1997.
13. Kidney in renal transplant recipients. *Cancer* 2005; 103:251-257.
14. Campbell SC, Lane BR. Malignant renal tumors. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-- Walsh urology*, 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. Chapter 49.
15. Sobin LH, Wittekind CH.eds. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of malignant tumours, 6th edn. New York: Wiley-Liss ed. Pp 193-195.
16. Delahunt B, Chevillie JC, et al; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013 Oct;37(10):1490-504.

17. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982; 6:655-63.
18. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer.* 2007;109: 868-74.
19. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982 Oct;6(7):655-63.
20. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma 2020. Edition presented at the 35th EAU Annual Congress, Amsterdam, 2020.
21. Jones TD, Eble JN, Wang M *et al.* Clonal divergence and genetic heterogeneity in clear cell renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation *Cancer*,104 2005 p. 1195.
22. Renal tumours; in: *Campbell's Urology*, Ed. Walsh, P.C., Retik, A.B. Vaughan. E.D., Wein, A.J. W.B. Saunders, Philadelphia 3878, 1998.
23. Kabala JE, Gillatt DA et al.: Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br. J. Radiology.* 1991 Aug;64(764):683-9.
24. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986; 158: 1–10.
25. Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. *J Urol* 1997 May;157(5):1852--3.
26. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005 May;95(7):939--42.
27. Siracusano S, Bertolotto M et al. The current role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) imaging in the evaluation of renal pathology. *World J Urol* 2011 Oct;29: 633-8.
28. Narmada P. Gupta, M.S. Ansari et al. Impact of Imaging and Thrombus Level in Management of Renal Cell Carcinoma Extending to Veins *Urol Int* 2004;72: 129-134.
29. Jewett MAS, Mattar K, Basiuk J et al. Active Surveillance of Small Renal Masses: Progression Patterns of Early Stage Kidney Cancer. *Eu Urol* 60: 39-44 (2011).
30. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, et al. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2009 Jan; 181(1): 35-41
31. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181(6):2430-6: discussion 2436-7.
32. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011 Jul 1;117(13):2873-82.
33. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004 Mar; 171(3): 1071.

34. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors-Is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009; 181(1):55-62.
35. Herr WH, History of Partial Nephrectomy for Renal Tumors. *J Urol* Vol. 173, 705–708, March 2005.
36. Van Poppel H et al. A Prospective Randomized EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Complications of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *Eu Urology* 51 (June 2007) p 1467-1766.
37. Antonelli A, Ficarra V, Bertini R, et al; members of the SATURN Project - LUNA Foundation. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU Int* 2012 Apr;109(7):1013-8.
38. Iizuka J, Kondo T, Hashimoto Y, et al. Similar functional outcomes after partial nephrectomy for clinical T1b and T1a renal cell carcinoma. *Int J Urol* 2012 Nov;19(11):980-6.
39. Butler BP, Novick AC, Miller DP, et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology* 1995 Jan;45(1):34-40.
40. Bensalah K, Pantuck AJ et al. Positive Surgical Margin Appears to Have Negligible Impact on Survival of Renal Cell Carcinomas Treated by Nephron-Sparing Surgery. *Eu Urology* 57 (March 2010) p 363-550.
41. Minervini A, Di Cristofano C, Lapini A, et al. Histopathological analysis of peritumoral pseudocapsule and surgical margins status after tumor enucleation for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55(6):1410-8.
42. Minervini A, Vittori G, Salvi M, et al. Analysis of surgical complications of renal tumor enucleation with standardized instruments and external validation of padua classification. *Ann. Surgl Onc*, 2012.
43. A multicentre matched-pair analysis comparing robot-assisted versus open partial nephrectomy. Ficarra V, Minervini A, Antonelli A, Bhayani S, Guazzoni G, Longo N, Martorana G, Morgia G, Mottrie A, Porter J, Simeone C, Vittori G, Zattoni F, Carini M. *BJU Int*. 2014 Jun;113(6):936-41. doi: 10.1111/bju.12570.
44. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European

- Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):28-34.
45. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol* 2008;180: 2363–8, discussion 2368–9.
 46. Campbell SC, Lane BR. Malignant renal tumors. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-- Walsh urology*, 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. Chapter 49.
 47. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007;357: 797–805.
 48. Marberger M, Dreikorn A. *Renal preservation*. Baltimore, MD: William and Wilkins; 1983.
 49. Nguyen MM, Gill IS. Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2008;179: 627–32.
 50. Gill IS, Patil MB, Abreu AL, et al. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach. *J Urol* 2012;187: 807–14.
 51. Patel AR, Eggener SE. Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters. *Urol Oncol* 2011;29: 826–8.
 52. Hung AJ, Cai J, Simmons N, Gill IS. “Trifecta” in partial nephrectomy. *J Urol* 2013;189: 36–42.
 53. Simone G, Gill IS, Mottrie A, et al. Indications, techniques, outcomes, and limitations for minimally ischemic and off-clamp partial nephrectomy: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2015 Oct;68(4):632-40. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.020. Review
 54. Harvey RB. Vascular resistance changes produced by hyperosmotic solutions. *Am J Physiol* 1960;199: 31–4.
 55. Ludens JH, Hook JB, Brody MJ, Williamson HE. Enhancement of renal blood flow by furosemide. *J Pharmacol Exp Ther* 1968;163: 456–60.
 56. Ficarra V., Novara G., 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* 2009 Nov;56(5):786-93.
 57. 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* 2009 Sep;182(3):844-53.
 58. Simmons MN, Ching CB, et al. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010 May;183(5):1708-13.

59. Aditya P. Sharma, Ravimohan Suryanarayana Mavuduru*, Girdhar Singh Bora, Sudheer K. Devana, et al, Comparison of RENAL, PADUA, and C-index scoring systems in predicting perioperative outcomes after nephron sparing surgery, *Indian J Urol* 2018;34:51-5.
60. Chalairat Suk-Ouichai, Jitao Wu, Wen Dong et al., Tumor Contact Surface Area As a Predictor of Functional Outcomes After Standard Partial Nephrectomy: Utility and Limitations, *UROLOGY* 116: 106–113, 2018
61. Liangyou Gu, Xin Ma, Hongzhao Li et al., External validation of the Arterial Based Complexity (ABC) scoring system in renal tumors treated by minimally invasive partial nephrectomy, *J Surg Oncol.* 2017;116:507–514.
62. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors-Is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol.* 2009;181: 55–62.
63. 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. *Ann Surg.* Aug 2004; 240(2): 205–213.
64. 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. *Ann Surg.* Aug 2004; 240(2): 205–213.
65. Mitropoulos D, Artibani W, Biyani CS et al. Quality Assessment of Partial Nephrectomy Complications Reporting Using EAU Standardised Quality Criteria. *Eur Urol.* 2014 Feb 14.
66. Martin RC 2nd, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg*, 2002,235:803-813.
67. Mitropoulos D, Artibani W, Biyani CS, et al. Quality assessment of partial nephrectomy complications reporting using EAU standardised quality criteria. *Eur Urol* 2014;66(3):522-6.
68. Buffi N, Lista G, Larcher A, Lughezzani G, Ficarra V, Cestari A, Lazzeri M, Guazzoni G. Margin, ischemia, and complications (MIC) score in partial nephrectomy: a new system for evaluating achievement of optimal outcomes in nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2012 Oct;62(4):617-8
69. Khalifeh A, Autorino R, Hillyer SP, Laydner H, Eyraud R, Panumatrassamee K, et al. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: A single surgeon experience. *J Urol* 2013;189:1236–42.

70. Brassetti A, Anceschi U, Bertolo R, Ferriero M, Tuderti G, Capitanio U, et al. Surgical quality, cancer control and functional preservation: introducing a novel Trifecta for robot-assisted partial nephrectomy. *Minerva Urol Nefrol* 2019;82–90.
71. Minervini A, Campi R, Lane BR, De Cobelli O, Sanguedolce F, Hatzichristodoulou G, et al. Impact of Resection Technique on Perioperative Outcomes and Surgical Margins after Partial Nephrectomy for Localized Renal Masses: A Prospective Multicenter Study. *J Urol* 2020;203:496–504.
72. Mari A, Antonelli A, Bertolo R, Bianchi G, Borghesi M, Ficarra V, et al. Predictive factors of overall and major postoperative complications after partial nephrectomy: Results from a multicenter prospective study (The RECORD 1 project). *Eur J Surg Oncol* 2017;43:823–30. doi:10.1016/j.ejso.2016.10.016.
73. Peyronnet B, Tondut L, Bernhard J-C, Vaessen C, Doumerc N, Sebe P, et al. Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicentre study. *BJU Int* 2018. doi:10.1111/bju.14175.
74. Larcher A, Fossati N, Tian Z, Boehm K, Meskawi M, Valdivieso R, et al. Prediction of Complications Following Partial Nephrectomy: Implications for Ablative Techniques Candidates. *Eur Urol* 2016;69:676–82.
75. Mottrie A, De Naeyer G, Schatteman P, Carpentier P, Sangalli M, Ficarra V. Impact of the learning curve on perioperative outcomes in patients who underwent robotic partial nephrectomy for parenchymal renal tumours. *Eur Urol* 2010;58:127–32. doi:10.1016/j.eururo.2010.03.045.
76. Raman JD, Lin Y-K, Shariat SF, Krabbe L-M, Margulis V, Arnouk A, et al. Preoperative nomogram to predict the likelihood of complications after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2017;119:268–75. doi:10.1111/bju.13556.
77. Haddad AQ, Leibovich BC, Abel EJ, Luo J-H, Krabbe L-M, Thompson RH, et al. Preoperative multivariable prognostic models for prediction of survival and major complications following surgical resection of renal cell carcinoma with suprahepatic caval tumor thrombus. *Urol Oncol* 2015;33:388.e1-9. doi:10.1016/j.urolonc.2015.04.010.
78. Garisto J, Bertolo R, Dagenais J, Sagalovich D, Fareed K, Fergany A, Stein R, Kaouk J. Robotic versus open partial nephrectomy for highly complex renal masses: Comparison of perioperative, functional, and oncological outcomes. *Urol Oncol*. 2018 Oct;36(10).
79. Abdel Raheem A, Alatawi A, Kim DK, Sheikh A, Alabdulaali I, Han WK, Choi YD, Rha KH. Outcomes of high-complexity renal tumours with a Preoperative Aspects and Dimensions

- Used for an Anatomical (PADUA) score of ≥ 10 after robot-assisted partial nephrectomy with a median 46.5-month follow-up: a tertiary centre experience. *BJU Int.* 2016 Nov;118(5):770-778.
80. Wu Z, Li M, Liu B, et al. Robotic versus open partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Apr 16;9(4): e94878
 81. 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 Int.* 2014 Sep 15
 82. S.H. Choo, S.Y. Lee, H.H. Sung, H.G. Jeon, B.C. Jeong, S.S. Jeon, H.M. Lee, H.Y. Choi, S.I. Seo, Transperitoneal versus retroperitoneal robotic partial nephrectomy: matched-pair comparisons by nephrometry scores, *World J. Urol.* 32 (6) (2014) 1523e1529.
 83. Martini A, Cumarasamy S, Beksac AT, et al. A Nomogram to Predict Significant Estimated Glomerular Filtration Rate Reduction After Robotic Partial Nephrectomy. *European Urology.* September 2018:1-7. doi:10.1016/j.eururo.2018.08.037.
 84. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology.* September 2018:1-11. doi:10.1016/j.eururo.2018.08.036.
 85. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *The Lancet.* 2016;387(10021):894-906. doi:10.1016/S0140-6736(15)00046-X.
 86. Bravi CA, Vertosick E, Benfante N, et al. Impact of Acute Kidney Injury and Its Duration on Long-term Renal Function After Partial Nephrectomy. *European Urology.* May 2019:1-6. doi:10.1016/j.eururo.2019.04.040.
 87. Martini A, MD JPS, BS DJP, et al. Predicting acute kidney injury after robot-assisted partial nephrectomy: Implications for patient selection and postoperative management. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* May 2019:1-7. doi:10.1016/j.urolonc.2019.04.018.
 88. Rajan S, Babazade R, Govindarajan SR, et al. Perioperative factors associated with acute kidney injury after partial nephrectomy. *British Journal of Anaesthesia.* 2016;116(1):70-76. doi:10.1093/bja/aev416.
 89. Isharwal S, Ye W, Wang A, et al. Impact of Comorbidities on Functional Recovery from Partial Nephrectomy. *JURO.* 2018;199(6):1433-1439. doi:10.1016/j.juro.2017.12.004.
 90. Marszalek M, Carini M, Chlosta P, Jeschke K, Kirkali Z, Knuchel R, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2012;61:757–63. doi:10.1016/j.eururo.2011.11.028.

91. Kryvenko ON, Shah PH, Moreira DM, et al. Positive Surgical Margins Increase Risk of Recurrence after Partial Nephrectomy for High Risk Renal Tumors. *J. Urol Oncol* 2017;35:449–50. doi:10.1016/j.urolonc.2017.03.013.
92. Wood EL, Adibi M, Qiao W, Brandt J, Zhang M, Tamboli P, et al. Local Tumor Bed Recurrence Following Partial Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses. *J Urol* 2018;199:393–400. doi:10.1016/j.juro.2017.09.072.
93. Steinestel J, Steffens S, Steinestel K, Schrader AJ. Positive surgical margins in nephron-sparing surgery: risk factors and therapeutic consequences. *World J Surg Oncol* 2014;12:252. doi:10.1186/1477-7819-12-252.
94. Peyronnet B, Tondut L, Bernhard J-C, Vaessen C, Doumerc N, Sebe P, et al. Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicentre study. *BJU Int* 2018. doi:10.1111/bju.14175.
95. Minervini A, Campi R, Sessa F, Derweesh I, Kaouk JH, Mari A, et al. Positive surgical margins and local recurrence after simple enucleation and standard partial nephrectomy for malignant renal tumors: systematic review of the literature and meta-analysis of prevalence. *Minerva Urol Nefrol* 2017. doi:10.23736/S0393-2249.17.02864-8.
96. Antonelli A, Minervini A, Sandri M, Bertini R, Bertolo R, et al. Below safety limits every Every Unit of Glomerular Filtration Rate Counts: Assessing the Relationship Between Renal Function and Cancer-specific Mortality in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2018 Nov;74(5):661-667
97. Peired AJ, Antonelli G, Angelotti ML, Allinovi M, Guzzi F, Sisti A, et al. Acute kidney injury promotes development of papillary renal cell adenoma and carcinoma from renal progenitor cells. *Sci Transl Med.* 2020 Mar 25;12(536):eaaw6003
98. Serni S, Vittori G, Frizzi J, Mari A, Siena G, Lapini A, et al. Simple enucleation for the treatment of highly complex renal tumors: Perioperative, functional and oncological results. *Eur J Surg Oncol* 2015. doi:10.1016/j.ejso.2015.02.019.
99. Buffi NM, Saita A, Lughezzani G, Porter J, Dell'Oglio P, Amparore D, Fiori C, Denaeyer G, Porpiglia F, Mottrie A; ERUS Scientific Working Group. Robot-assisted Partial Nephrectomy for Complex (PADUA Score ≥ 10) Tumors: Techniques and Results from a Multicenter Experience at Four High-volume Centers. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):95-100. doi: 10.1016/j.eururo.2019.03.006. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30898407.