



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA E SPECIALITÀ MEDICHE

Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia

**TUMORI DEL PARENCHIMA RENALE:
CONFRONTO FRA TRATTAMENTO
CHIRURGICO CONSERVATIVO
LAPAROSCOPICO ROBOT-
ASSISTITO TRANSPERITONEALE VERSUS
RETROPERITONEALE**

CANDIDATO:

Gaetano Eduardo Spatola

Matricola n. 5674956

RELATORI:

Chiar.mo Prof. Carlo Terrone

Chiar.mo Prof. Marco Borghesi

Anno accademico 2025/2026

INDICE

CAPITOLO I. CARCINOMA RENALE.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGIA E RILEVANZA CLINICA DEL CARCINOMA RENALE	1
1.2. EZIOPATOGENESI E DETERMINANTI MOLECOLARI DEL CARCINOMA A CELLULE RENALI (RCC)	2
1.2.1. Fattori di Rischio Ambientali e Stile di Vita.....	2
1.2.2 Fattori genetici ed ereditarietà	5
1.3 ANATOMIA DEL RENE	8
1.3.1 Anatomia macroscopica	8
1.3.2 Anatomia microscopica.....	10
1.4 DIAGNOSI.....	12
1.5 ANATOMIA PATOLOGICA	13
1.6 FATTORI PROGNOSTICI	16
1.6.1. Fattori anatomici: stadiazione TNM	17
1.6.2. Fattori istologici	22
1.6.3. Fattori clinici.....	25
1.6.4. Fattori molecolari	27
CAPITOLO II. CHIRURGIA DEL CARCINOMA RENALE	28
2.1 INDICAZIONI ALLA NEFRECTOMIA RADICALE	28
2.2. CHIRURGIA RENALE CONSERVATIVA: RAZIONALE E INDICAZIONI.....	34
2.3. TECNICHE E APPROCCI ALLA CHIRURGIA RENALE CONSERVATIVA.....	42
2.3.1 Chirurgia renale conservativa robotica: approccio transperitoneale e retroperitoneale	46

2.4 COMPLICANZE E SEQUELE DELL'INTERVENTO DI NEFRECTOMIA PARZIALE.....	61
--	----

CAPITOLO III. TUMORI DEL PARENCHIMA RENALE: CONFRONTO FRA TRATTAMENTO CHIRURGICO CONSERVATIVO LAPAROSCOPICO ROBOT-ASSISTITO TRANSPERITONEALE VERSUS RETROPERITONEALE	76
3.1 INTRODUZIONE	76
3.2 MATERIALI E METODI	78
3.3 RISULTATI	84
3.4 DISCUSSIONE	93
3.5 CONCLUSIONI	105
BIBLIOGRAFIA	108

CAPITOLO I.

CARCINOMA RENALE

1.1. EPIDEMIOLOGIA E RILEVANZA CLINICA DEL CARCINOMA RENALE

Il carcinoma a cellule renali (renal cell carcinoma, RCC) rappresenta circa il 2% di tutte le neoplasie maligne a livello globale, collocandosi tra i tumori più frequenti dell'adulto nei Paesi occidentali, ed è la più comune tra le neoplasie del rene, costituendo circa il 90% dei tumori renali maligni (1).

Secondo le linee guida della European Association of Urology (EAU), nel 2022 si sono registrati circa 434.000 nuovi casi e oltre 155.000 decessi a livello mondiale, con un'incidenza maggiore in Europa e Nord America (1).

L'RCC presenta una netta predominanza nel sesso maschile, con un rapporto uomo/donna di circa 2:1, raggiungendo un'incidenza di 7 casi su 100.000 abitanti per gli uomini e i 3 casi su 100.000 per le donne e un'incidenza crescente con l'età, con picco nella sesta-settima decade di vita (1).

Negli ultimi decenni si è osservato un aumento dell'incidenza, attribuibile principalmente alla diffusione delle tecniche di imaging, quali ecografia e tomografia computerizzata, che hanno portato ad un aumento di diagnosi incidentali di tumore al rene, spesso in fase precoce (1).

Parallelamente, la mortalità ha mostrato una tendenza alla stabilizzazione o lieve riduzione in diversi Paesi europei, verosimilmente grazie alla diagnosi precoce e ai progressi

terapeutici (1), presentando una sopravvivenza media a 5 anni del 50-90 % per i pazienti con forme clinicamente localizzate, e del 13-20% per quelli con malattia metastatica (2).

Tuttavia, l'RCC rimane una patologia clinicamente rilevante per l'elevata eterogeneità biologica e per il rischio di progressione sistemica, con una mortalità di circa 4 casi su 100.000 abitanti con un tasso di mortalità quasi doppio per il sesso maschile (3).

1.2. EZIOPATOGENESI E DETERMINANTI MOLECOLARI DEL CARCINOMA A CELLULE RENALI (RCC)

L'eziopatogenesi del carcinoma a cellule renali (RCC, Renal Cell Carcinoma) è multifattoriale e deriva da una complessa interazione tra suscettibilità genetica ed esposizione cronica a fattori ambientali e comportamentali (1,4). L'RCC non è più considerato un'unica entità nosologica, bensì un insieme di neoplasie istologicamente e geneticamente distinte che originano dall'epitelio tubulare, accomunate da una spiccata propensione alla riprogrammazione metabolica (1,4). Circa il 95% dei casi insorge in forma sporadica, mentre il restante 2-3% si sviluppa nel contesto di sindromi ereditarie autosomiche dominanti (1,4).

1.2.1. Fattori di Rischio Ambientali e Stile di Vita

- **Il fumo di sigaretta e la carcinogenesi chimica**

Il tabagismo rappresenta uno dei fattori di rischio più documentati, con un rischio relativo (RR) per i fumatori attivi che

oscilla tra 1.4 e 2.3 rispetto ai non fumatori, mostrando una chiara relazione dose-risposta (pacchetti/anno) e una riduzione del rischio dopo la cessazione dell'abitudine tabagica (4) (5). I meccanismi biologici sottesi includono l'esposizione sistemica a xenobiotici quali amine aromatiche, idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e nitrosamine, che subiscono filtrazione glomerulare e concentrazione a livello del tubulo contorto prossimale (1). Metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (principalmente CYP1A1 e CYP2E1), questi composti generano intermedi reattivi elettrofili che inducono la formazione di addotti del DNA, mutazioni genetiche dirette e alterazioni dei meccanismi di mismatch repair (MMR) (1). Inoltre, la nicotina e il monossido di carbonio stimolano uno stato di ipossia cronica renale, inducendo l'espressione di fattori pro-angiogenetici (1).

- **Obesità e alterazioni dell'asse endocrino-metabolico**

L'obesità ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) è un fattore di rischio indipendente, responsabile di circa il 30% dei casi di RCC, con un incremento del rischio del 24% negli uomini e del 34% nelle donne per ogni aumento di 5 kg/m^2 del BMI (4) (6). L'ipertrofia e l'iperplasia del tessuto adiposo viscerale promuovono un microambiente sistemico pro-infiammatorio e pro-tumorale attraverso diversi pathways interconnessi (1). L'insulino-resistenza e la conseguente iperinsulinemia aumentano la frazione libera degli ormoni steroidei e inducono l'up-regulation dell'Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), attivando le vie intracellulari PI3K/Akt/mTOR e MAPK/ERK che stimolano la proliferazione cellulare e inibiscono l'apoptosi a livello tubulare

(1). A ciò si associa la disregolazione delle adipochine, con un aumento della leptina, che promuove la transizione epitelio-mesenchimale e attiva la via STAT3, e una contestuale riduzione dell'adiponectina, che fa venir meno la sua azione oncosoppressiva mediata dall'attivazione di AMPK (1). Infine, la secrezione cronica di citochine quali IL-6 e TNF- α alimenta uno stato infiammatorio di basso grado che aumenta la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), esacerbando l'instabilità genomica (1)

- **Ipertensione arteriosa e stress emodinamico**

L'ipertensione arteriosa cronica è stabilmente correlata a un rischio aumentato di RCC, indipendentemente dalla concomitanza di obesità o fumo (7). Lo stress emodinamico cronico e l'arteriosclerosi renale inducono ipossia tissutale cronica a livello della corticale renale, stimolando la via del fattore inducibile dall'ipossia (HIF) e determinando l'iperespressione del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (1,4). Parallelamente, l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e il legame dell'angiotensina II al recettore AT1R attivano la via di NF- $\kappa\beta$, promuovendo la trascrizione di fattori pro-infiammatori e angiogenetici (1).

- **Esposizioni occupazionali e tossicologiche minori**

L'esposizione professionale a specifiche sostanze xenobiotiche e metalli pesanti agisce come co-fattore nella carcinogenesi renale in virtù della spiccata via di eliminazione urinaria di tali composti (1,4). L'accumulo parenchimale delle fibre di asbesto innesca una reazione infiammatoria cronica da

corpo estraneo, stress ossidativo locale e aberrazioni cromosomiche durante la mitosi delle cellule tubulari (1). Il cadmio, metallo pesante con tropismo elettivo per il rene ed emivita biologica superiore ai 10-30 anni, penetra nelle cellule del tubulo prossimale tramite i trasportatori DMT1 e agisce interferendo con i meccanismi di riparazione del DNA (BER) e sostituendo lo zinco nei domini zinc-finger di proteine regolatrici, inducendo instabilità genomica (1). Il tricloroetilene (TCE) viene invece metabolizzato attraverso la via del glutathione a livello renale, generando l'intermediario mutageno DCVC (S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine), in grado di indurre mutazioni specifiche nel gene oncosoppressore VHL (1).

1.2.2 Fattori genetici ed ereditarietà

Sebbene la maggior parte dei casi di carcinoma a cellule renali insorga in forma sporadica, una quota stimata tra il 2% e il 3% mostra un carattere strettamente familiare ed ereditario, configurandosi all'interno di sindromi geniche ben definite, caratterizzate da una trasmissione autosomica dominante e da una penetranza variabile (8).

Lo studio di queste forme ereditarie ha permesso di identificare geni chiave coinvolti anche nelle forme sporadiche della malattia.

- **Sindrome di von Hippel-Lindau (VHL) e la via della pseudo-ipossia**

La sindrome di Von Hippel-Lindau rappresenta il paradigma del carcinoma renale ereditario. È causata da una

mutazione germinale inattivante del gene oncosoppressore VHL, localizzato sul braccio corto del cromosoma 3 (3p25-26) (1, 4, 9). In conformità con l'ipotesi dei due “colpi” di Knudson (two-hit hypothesis), la perdita di eterozigosi o l'inattivazione somatica del secondo allele determina la perdita totale di funzionalità della proteina VHL (pVHL) (1, 4, 8). In condizioni di normossia, la pVHL agisce come componente di un complesso ubiquitin-ligasico che consente la degradazione proteasomiale del fattore di trascrizione alfa inducibile da ipossia (HIF-alfa). L'assenza di VHL funzionale causa un accumulo costitutivo di HIF- α anche in presenza di adeguate concentrazioni di ossigeno (pseudo-ipossia), determinando la trascrizione incontrollata di geni target cruciali quali VEGF, PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) e TGF- α . Questo network molecolare sostiene l'intensa angiogenesi e la proliferazione cellulare tipiche dell'RCC a cellule chiare (1, 9).

- **Carcinoma Renale Papillare Ereditario**

Il carcinoma renale papillare ereditario (HPRC, *Hereditary Papillary Renal Carcinoma*) è una patologia caratterizzata dallo sviluppo bilaterale e multifocale di carcinomi renali papillari di tipo 1 (1, 4). La base genetica risiede in mutazioni germinali attivanti (guadagno di funzione) a carico del proto-oncogene c-MET (7q31), che codifica per il recettore transmembrana tirosin-chinasica del fattore di crescita degli epatociti (HGF) (1, 4, 10). Le mutazioni nel dominio catalitico intracellulare inducono un'autofosforilazione costitutiva e ligando-indipendente del recettore, innescando le cascate MAPK/ERK e PI3K/Akt che

promuovono la crescita, la sopravvivenza e la transizione epitelio-mesenchimale delle cellule epiteliali renali (1).

- **Traslocazioni reciproche bilanciate del cromosoma 3**

Un'ulteriore e rilevante alterazione citogenetica associata a forme familiari di RCC è rappresentata dalle traslocazioni reciproche bilanciate che coinvolgono il cromosoma 3, regione notoriamente critica per la stabilità del genoma renale. In particolare, le traslocazioni $t(3;8)(p14.2;q24.1)$ e $t(3;6)(p13;q25.1)$ comportano la rottura strutturale e il riarrangiamento di geni situati sul braccio corto del cromosoma 3 (1, 4, 8). Tali eventi determinano spesso la perdita di materiale genico oncosoppressorio o l'alterazione dell'espressione di geni limitrofi (come il gene FHIT in corrispondenza del sito fragile 3p14.2), predisponendo i soggetti portatori allo sviluppo precoce e multifocale di neoplasie renali (1, 11).

Altre forme ereditarie di carcinoma del parenchima renale sono la:

- Leiomiomatosi ereditaria e carcinoma renale (HLRCC), causata da alterazioni nel gene FH (fumarato idratasi) che provoca carcinomi a cellule renali molto aggressivi associati a fibromi cutanei e uterini
- Sindrome di Birt-Hogg-Dubé (BHD), determinata da mutazioni di un gene sul cromosoma 17p11.2 che codifica per la follicolina (gene FLCN) e che si associa a carcinomi renali cromofobi e oncocitici, oltre a lesioni cutanee benigne e cisti polmonari
- Sclerosi Tuberosa: sindrome neurocutanea causata da mutazioni nei geni TSC1 o TSC2. I pazienti possono

CAPITOLO I

sviluppare amartomi in diversi distretti dell'organismo fra cui cervello, i reni, i polmoni, occhi e cuore.

1.3 ANATOMIA DEL RENE

I reni sono organi parenchimatosi, retroperitoneali, pari e simmetrici. Ogni rene misura circa 10-12 cm in lunghezza, 5-7 cm in larghezza e 3 cm in spessore, e pesa tra i 120 e i 150 grammi nell'adulto. Sono deputati principalmente all'omeostasi idroelettrolitica, alla filtrazione del sangue, all'escrezione dei cataboliti azotati, alla regolazione della pressione arteriosa e svolgono funzioni endocrine (secrezione di renina, eritropoietina e attivazione della vitamina D). Sono situati nelle logge renali, disposte simmetricamente ai lati della colonna vertebrale, indicativamente tra l'undicesima vertebra toracica (T₁₁) e la terza vertebra lombare (L₃) (12). Il rene destro si colloca generalmente in posizione lievemente più caudale rispetto al sinistro, a causa del rapporto di contiguità superiore con il lobo destro del fegato.

1.3.1 Anatomia macroscopica

Ciascun rene presenta una caratteristica forma a fagiolo, con un polo superiore, un polo inferiore, una faccia anteriore, una faccia posteriore, un margine laterale convesso e un margine mediale concavo, interrotto dall'ilo renale. Attraverso l'ilo transitano le strutture del peduncolo vascolo-nervoso (arteria renale, vena renale) e la via escrettrice (bacinetto renale o pelvi).

L'organo è rivestito internamente da una capsula fibrosa propria, scarsamente estensibile. Esternamente alla capsula si trova il grasso perirenale, racchiuso a sua volta dalla fascia renale

CAPITOLO I

(fascia di Gerota), la quale si sdoppia in un foglietto anteriore (pre-renale) e uno posteriore (retro-renale). All'esterno della fascia di Gerota è presente il grasso pararenale. Questo sistema fasciale delimita la loggia renale, isolando l'organo dalle strutture circostanti e fungendo da barriera anatomica cruciale nel contenimento dei processi neoplastici ed emorragici (12, 13).

Al taglio sagittale, il parenchima renale si differenzia nettamente in due porzioni (figura 1):

- La corticale (esterna): di colorito rossastro, si estende sotto la capsula e si approfonda tra le piramidi midollari a costituire le colonne renali di Bertin.
- La midollare (interna): più chiara, formata da 8-18 formazioni coniche denominate piramidi di Malpighi. La base di ciascuna piramide è rivolta verso la corticale, mentre l'apice (papilla renale) sporge nei calici minori, dando inizio alle vie escrettrici intrarenali.

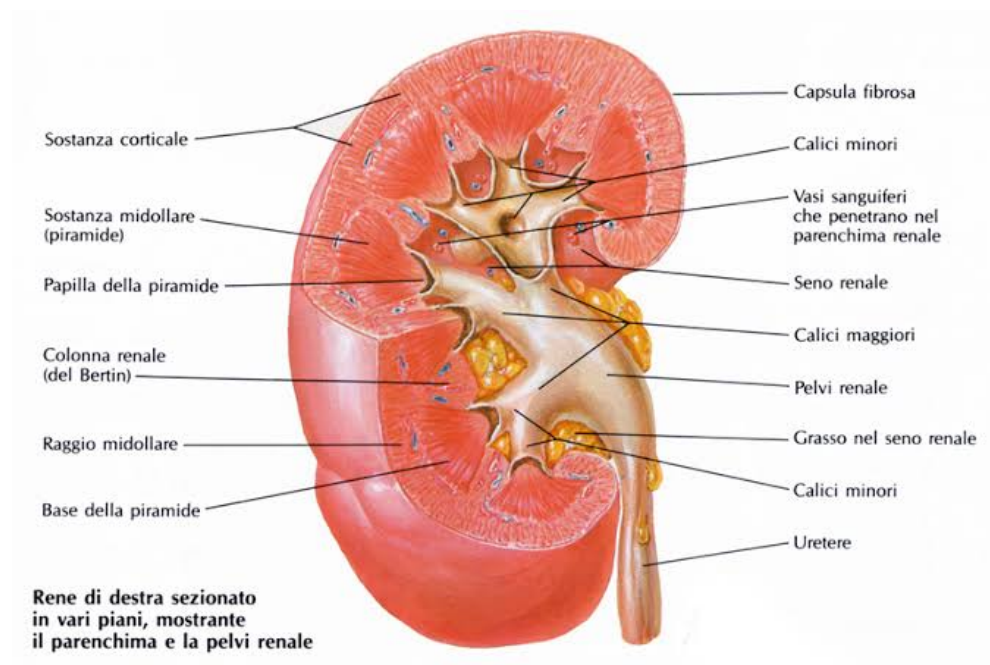


Figura 1: Sezione coronale del rene destro (Tavola anatomica di Frank H. Netter). Fonte: Bald Mountain Science.

1.3.2 Anatomia microscopica

L'unità morfofunzionale del rene è il nefrone (figura 2), presente in numero di circa 1 milione per ciascun organo. Ogni nefrone è composto dal corpuscolo renale di Malpighi (deputato alla filtrazione) e dal sistema tubulare (deputato al riassorbimento e alla secrezione) (13).

- Corpuscolo renale: costituito dal glomerulo (una rete capillare fenestrata ad alta pressione originata dall'arteriola afferente) racchiuso dalla capsula di Bowman. Il foglietto viscerale di quest'ultima è composto dai podociti, cellule specializzate i cui prolungamenti (pedicelli) formano la barriera di filtrazione glomerulare.
- Sistema tubulare: si articola in tubulo contorto prossimale (localizzato nella corticale), ansa di Henle (che si approfonda nella midollare con i suoi segmenti sottile e ispessito), tubulo contorto distale e dotto collettore.

Nel contesto delle neoplasie corticali (come il carcinoma a cellule renali), le cellule del tubulo contorto prossimale rappresentano l'istotipo d'origine della variante a cellule chiare e della variante papillare, mentre il sistema dei dotti collettori e le cellule intercalate del tubulo distale originano rispettivamente il carcinoma dei dotti collettori e l'oncocitoma/carcinoma cromofobo (14).

CAPITOLO I

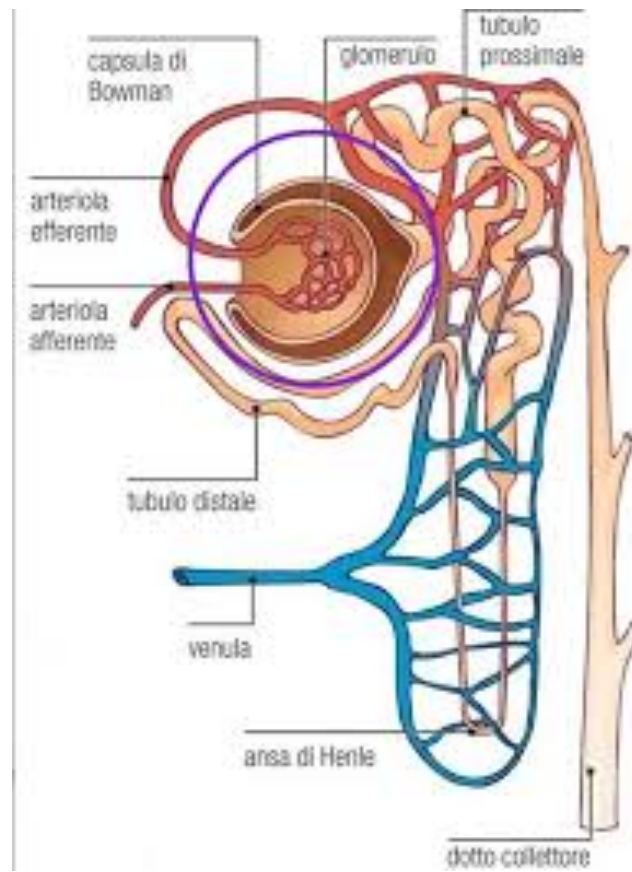


Figura 1: Nefrone renale

1.4 DIAGNOSI

La presentazione clinica dei tumori del parenchima renale è radicalmente mutata negli ultimi decenni. La classica triade sintomatologica di Guyon (ematuria macroscopica, dolore sordo al fianco e massa palpabile all'ipocondrio) è oggi riscontrabile in meno del 10% dei casi ed è indice di malattia localmente avanzata o metastatica (15). Oltre il 60-70% delle diagnosi avviene in modo del tutto incidentale, nel corso di indagini diagnostiche eseguite per altre indicazioni cliniche (1,15). Possono manifestarsi, sebbene raramente, sindromi paraneoplastiche (ipercalcemia, eritrocitosi, ipertensione secondaria a iper-reninemia o sindrome di Stauffer).

L'iter diagnostico radiologico si avvale di:

- Ecografia addominale: rappresenta l'esame di primo livello, dotata di elevata sensibilità nel distinguere le lesioni renali solide da quelle cistiche (queste ultime classificate secondo il sistema di Bosniak).
- Tomografia Computerizzata (TC) dell' addome con mezzo di contrasto: costituisce il *gold standard* assoluto per la diagnosi, la caratterizzazione e la stadiazione pre-operatoria (1). Il protocollo prevede uno studio multifasico (fase basale, corticomidollare, nefrografica ed escretoria). Il criterio cardine di malignità di una massa solida è il *contrast enhancement*, definito come un incremento della densità della lesione superiore a 15-20 Unità Hounsfield (HU) tra la fase basale e quella post-contrastografica (1).

- Risonanza Magnetica (RM) dell'addome con mezzo di contrasto: indicata in caso di allergia al mezzo di contrasto iodato, insufficienza renale, qualora sia necessario ridurre l'esposizione a radiazioni ionizzanti o nel sospetto di infiltrazione neoplastica della vena renale o della vena cava inferiore, grazie all'elevata risoluzione di contrasto tessutale.

Per quei tumori che possono essere a rischio di metastasi a distanza, il completamento della stadiazione richiede una TC toracica.

1.5 ANATOMIA PATOLOGICA

I tumori epiteliali del parenchima renale (RCC, *Renal Cell Carcinoma*) mostrano un'eterogeneità istologica e molecolare estremamente complessa. Secondo la vigente classificazione della World Health Organization (WHO 2022), si distinguono 21 istotipi di cui tre principali, che coprono oltre il 90% delle diagnosi (12): il carcinoma renale a cellule chiare; il carcinoma papillare; il carcinoma renale cromofobo (figura 3).

1. Carcinoma renale a cellule chiare (ccRCC): rappresenta la variante più frequente (70-75%). Macroscopicamente si presenta come 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

CAPITOLO I

spesso è caratterizzata dalla presenza di una pseudocapsula, data dalla crescita della neoplasia che si espande, comprimendo perifericamente il parenchima e lo stroma.

Microscopicamente (figura 3.A) è caratterizzato da cellule di forma poligonale o sferica, con citoplasma chiaro, dovuto alla presenza di un abbondante contenuto di glicogeno e lipidi (rimosso dai solventi istologici, facendo così apparire otticamente vuoto al microscopio ottico). 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. È frequentemente associato alla perdita del braccio corto del cromosoma 3 (gene VHL).

2. Carcinoma renale papillare (pRCC): rappresenta circa il 10-15% dei casi.

Macroscopicamente 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 (figura 3.C-D) è costituito da cellule cuboidali o cilindriche organizzate in formazioni papillari. Un tempo veniva suddiviso in:

- Tipo 1 (cellule piccole con citoplasma pallido, in cui la papilla presenta un epitelio monostratificato, con citoplasma basofilo e con nuclei privi di nucleoli evidenti) a prognosi favorevole (figura 3.C);

- Tipo 2 (cellule grandi, costituito da papille rivestite da epitelio pseudo-stratificato, con citoplasma più eosinofilo e con nucleoli evidenti) a comportamento più aggressivo. (figura 3.D).

CAPITOLO I

3. Carcinoma renale cromofobo (chRCC): costituisce il 5% dei casi.

Macroscopicamente si presenta di colorito brunastro o marrone.

Microscopicamente (figura 3.B) presenta cellule grandi poligonali con membrane cellulari molto nette ("aspetto a nido d'alveare") e citoplasma granulare eosinofilo. Ha generalmente una prognosi favorevole.

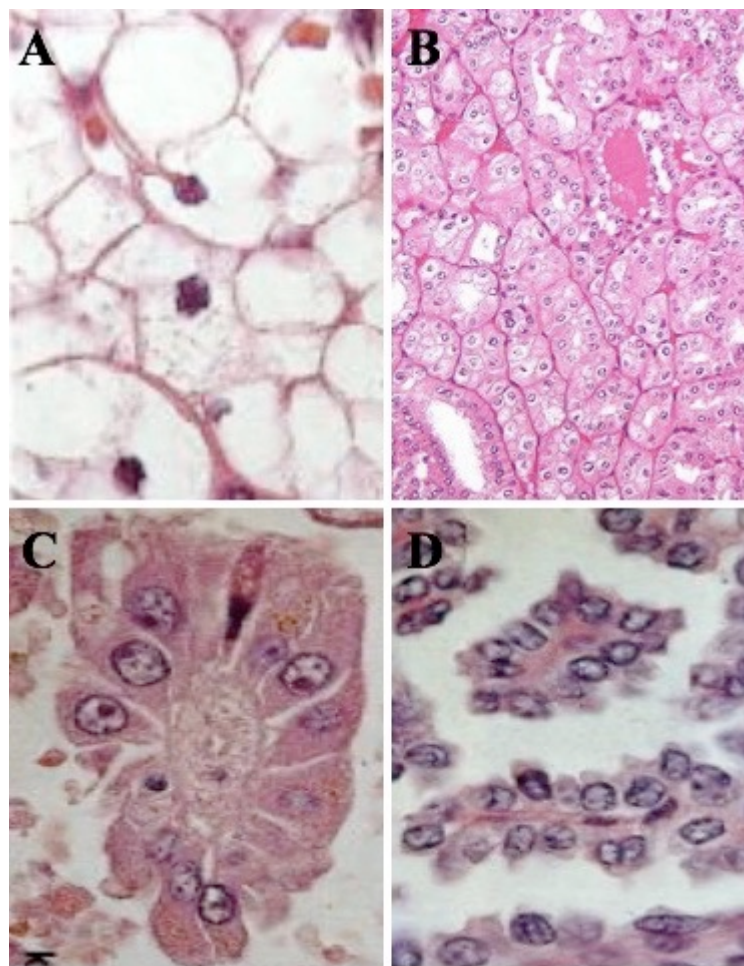


Figura 3. Tumore renale in stadio II.

Il carcinoma del dotto collettore, che rappresenta circa l'1% dei casi, è una variante rara che origina dalle cellule del dotto

CAPITOLO I

collettore nella midollare. È costituito da canali anomali rivestiti da epitelio marcatamente atipico ed è molto aggressivo.

Esistono inoltre varianti rare e forme molecolarmente definite, come i tumori associati a riarrangiamenti di TFE3 o TFEB, che riflettono la crescente importanza della classificazione molecolare oltre a quella morfologica (1).

Un aspetto rilevante è rappresentato dalla presenza di componenti sarcomatoidi, che non definiscono un sottotipo specifico ma indicano una de-differenziazione tumorale, osservata in tutti gli istotipi ed è associata a prognosi sfavorevole, con sopravvivenza significativamente ridotta (1).

Il sottotipo a cellule chiare è il più frequente e presenta generalmente un comportamento biologico più aggressivo rispetto agli altri. I tassi di sopravvivenza a 5 anni variano significativamente tra i diversi istotipi: circa 81% per il ccRCC, 82% per il pRCC e fino al 91% per il chRCC nelle forme non metastatiche (1).

1.6 FATTORI PROGNOSTICI

In linea generale, l'outcome prognostico del carcinoma a cellule renali (RCC) mostra una correlazione inversamente proporzionale rispetto allo stadio clinico e al grado istopatologico alla diagnosi (16).

I determinanti in grado di influenzare significativamente la prognosi del paziente possono essere schematicamente classificati in quattro categorie principali: fattori anatomici, istologici, clinici e molecolari.

1.6.1. Fattori anatomici: stadiazione TNM

Tra questi, i fattori anatomici rivestono un ruolo cardine e trovano la loro espressione clinica formale nella stadiazione TNM. Sotto il profilo biologico, il carcinoma renale tende a espandersi localmente nel contesto del parenchima d'organo, coinvolgendo progressivamente le strutture limitrofe. Nel corso della sua storia naturale, la neoplasia può infiltrare il seno renale e/o oltrepassare la capsula propria, invadendo il tessuto adiposo perirenale e la ghiandola surrenale omolaterale. Nelle fasi più avanzate di malattia, il fronte tumorale è in grado di superare la barriera anatomica rappresentata dalla fascia di Gerota, giungendo a infiltrare le strutture retroperitoneali adiacenti o gli organi intra-peritoneali.

La via di diffusione linfatica porta all'interessamento dei linfonodi regionali (retroperitoneali ovvero pericavali e periaortici) ed extraregionali (principalmente mediastinici e sovraclaveari, cervicali).

Una peculiarità biologica del carcinoma renale è rappresentata dal suo spiccato tropismo per le strutture vascolari. La neoplasia mostra infatti una marcata tendenza a invadere le branche segmentarie della vena renale fino al tronco principale e alla vena cava inferiore, potendosi accrescere fino all'atrio destro del cuore.

Le sedi anatomiche maggiormente interessate dal processo di metastatizzazione per via ematogena a distanza sono, in ordine decrescente di frequenza, il polmone, l'apparato scheletrico e l'encefalo; tale spiccata aggressività biologica giustifica il

CAPITOLO I

riscontro di lesioni secondarie sincrone alla diagnosi in circa il 30% dei pazienti (17).

L'insieme di questi elementi anatomici — che include il diametro massimo della massa, l'invasione del sistema venoso, l'infiltrazione della capsula, del seno renale o della ghiandola surrenale, il superamento della fascia di Gerota, nonché l'interessamento linfonodale e sistemico — viene codificato all'interno del sistema di stadiazione TNM (Tumor, Node, Metastasis). Sviluppato congiuntamente dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e dall'Union for International Cancer Control (UICC), questo modello rappresenta il gold standard internazionale per la stratificazione prognostica e la pianificazione dell'algoritmo terapeutico, guidando la scelta chirurgica, tra approccio conservativo (enucleoresezione) e radicale (nefrectomia radicale) e il trattamento medico, principalmente rappresentata dall'immunoterapia con farmaci inibitori dei checkpoint immunitari (12, 18).

L'attuale stratificazione fa riferimento ai criteri standardizzati dall'8ª edizione dell'AJCC Cancer Staging Manual, formalmente recepiti e integrati all'interno delle linee guida cliniche della European Association of Urology (EAU) e dell'American Urological Association (AUA) (1,12). Il sistema analizza in modo indipendente tre parametri anatomici:

- Parametro T (Tumore Primitivo)

Il parametro T definisce l'estensione locale della neoplasia. Nei primi due stadi (T1 e T2) il tumore è confinato al parenchima renale e la sottoclassificazione si basa esclusivamente sulle dimensioni massime della massa, con cut off di 4 cm, 7 cm e 10

CAPITOLO I

cm (18,19). A partire dal grado T3, la stadiazione valuta l'invasione delle strutture vascolari, del grasso perirenale o della via escretrice, a prescindere dal diametro geometrico della lesione (19).

- **TX:** Il tumore primitivo non può essere definito.
- **T0:** Non evidenza di tumore primitivo.
- **T1:** Tumore di diametro massimo inferiore o uguale a 7 cm, limitato al rene.
 - **T1a:** Tumore di diametro massimo inferiore o uguale a 4 cm.
 - **T1b:** Tumore di diametro massimo compreso tra 4 cm e 7 cm.
- **T2:** Tumore di diametro massimo superiore a 7 cm, limitato al rene.
 - **T2a:** Tumore di diametro massimo compreso tra 7 cm e 10 cm.
 - **T2b:** Tumore di diametro massimo superiore a 10 cm.
- **T3:** Il tumore si estende nelle vene principali o invade il tessuto perinefrítico, ma non oltre la fascia di Gerota.
 - **T3a:** Il tumore si estende macroscopicamente nella vena renale o nelle sue branche segmentarie, oppure invade il sistema calice-pelvico, oppure invade il grasso perirenale e/o del seno renale, senza superare la fascia di Gerota.
 - **T3b:** Il tumore si estende macroscopicamente nella vena cava inferiore (VCI) sotto il livello del diaframma.

CAPITOLO I

- **T3c:** Il tumore si estende nella vena cava inferiore sopra il diaframma o ne invade la parete cavale.
- **T4:** Il tumore invade oltre la fascia di Gerota (compresa l'estensione diretta nella ghiandola surrenale omolaterale).

- Parametro N (Linfonodi Regionali)

La valutazione linfonodale prende in esame le stazioni ilari, paracavali, precavali, retrocavali, interaortocavali e paraortiche (1). L'8^a edizione AJCC ha semplificato il parametro N accorpendo le precedenti categorie N1 (singolo linfonodo) ed N2 (linfonodi multipli) in un'unica classe di coinvolgimento metastatico regionale, migliorando l'omogeneità prognostica (18, 19).

- **NX:** I linfonodi regionali non possono essere valutati.
- **N0:** Non si evidenziano metastasi nei linfonodi regionali.
- **N1:** Presenza di metastasi in uno o più linfonodi regionali.

- Parametro M (Metastasi a Distanza)

Il carcinoma renale presenta un tropismo caratteristico per via ematica, con una spiccata propensione a metastatizzare a livello polmonare (sede nettamente più frequente), osseo, encefalico ed epatico (1,12), ma le metastasi ematogene possono virtualmente essere dovunque.

- **M0:** Assenza di metastasi a distanza.
- **M1:** Presenza di metastasi a distanza (comprese le stazioni linfonodali non regionali, come quelle sovraclaveari o mediastiniche).

CAPITOLO I

L'integrazione delle singole categorie T, N e M consente di inserire il paziente in quattro stadi prognostici a complessità e gravità crescente, che guidano direttamente le scelte terapeutiche e la frequenza del follow-up post-operatorio (1,12).

- Lo **Stadio I** definisce una neoplasia circoscritta e di piccole dimensioni, caratterizzata da un parametro T1 (sia T1a che T1b), in assenza di interessamento linfonodale o metastatico (N0 M0). Questa condizione clinica rappresenta lo scenario ideale, associato a una prognosi eccellente e a una sopravvivenza a cinque anni che supera ampiamente il 90% (12).
- Lo **Stadio II** identifica i tumori che, pur rimanendo confinati all'interno della capsula renale senza infiltrare i tessuti circostanti e senza coinvolgere i linfonodi (N0 M0), presentano dimensioni volumetriche elevate superiori ai 7 cm (classificati come T2a o T2b) (18).
- Lo **Stadio III** rappresenta un momento di transizione critico verso la malattia localmente avanzata e si suddivide in due scenari biologici ben distinti. Vi rientrano i tumori di qualsiasi dimensione che presentano già una diffusione alle stazioni linfonodali regionali (T1-T3, N1 M0), oppure i tumori localmente avanzati che hanno invaso macroscopicamente la vena renale, la vena cava inferiore o il grasso del seno renale (T3 N0 M0), pur non avendo superato la fascia di Gerota (19). Il passaggio patologico alla categoria T3a è uno dei punti più delicati dell'analisi istologica, poiché l'infiltrazione microscopica del grasso

sinusale o dei vasi segmentari modifica radicalmente l'outcome del paziente, declassandolo dallo stadio iniziale a uno stadio III (19).

- Infine, lo **Stadio IV** delinea il quadro di massima gravità e si associa a prognosi severe. Questo stadio include le neoplasie che invadono gli organi adiacenti o la ghiandola surrenale omolaterale per continuità (T4, qualsiasi N, M0), oppure, a prescindere dall'estensione locale e linfonodale del tumore primitivo, qualsiasi quadro clinico caratterizzato dalla presenza di metastasi a distanza (qualsiasi T, qualsiasi N, M1) (12, 18).

La quantificazione della complessità anatomica locale ai fini chirurgici viene inoltre standardizzata mediante i sistemi nefrometrici (R.E.N.A.L., PADUA), che valutano le dimensioni, la componente endofitica, la vicinanza ai sistemi collettori e la localizzazione rispetto alle linee polari (2). Questi sistemi sono importanti soprattutto ai fini chirurgici e mirano a prevedere le difficoltà dell'intervento di nefrectomia parziale.

1.6.2. Fattori istologici

I principali determinanti istopatologici dotati di rilevanza prognostica nel carcinoma a cellule renali (RCC) includono il grado nucleare secondo il sistema WHO/ISUP, l'istotipo tumorale, la presenza di differenziazione sarcomatoide, l'invasione microvascolare, la necrosi neoplastica e l'infiltrazione microscopica del sistema collettore.

CAPITOLO I

Il sistema di classificazione e grading nucleare WHO/ISUP (World Health Organization / International Society of Urological Pathology) rappresenta attualmente il *gold standard* internazionale per la stratificazione prognostica e la valutazione dell'aggressività biologica del carcinoma a cellule renali (RCC) (1). Tale sistema ha ufficialmente soppiantato la storica classificazione secondo Fuhrman, dimostrando in letteratura una superiore riproducibilità inter-osservatore tra i patologi e una più accurata correlazione con l'outcome clinico del paziente (1, 20).

Esso si fonda primariamente sulle caratteristiche morfologiche dei nucleoli e sull'eventuale presenza di atipie estreme. Il sistema si articola in quattro gradi di severità crescente, applicabili routinariamente alle varianti istologiche più frequenti, ovvero il carcinoma renale a cellule chiare e il carcinoma papillare (20):

- Grado 1: i nucleoli si presentano assenti o microscopicamente inconspicui (non distinguibili) all'esame a forte ingrandimento (obiettivo 400 X)(1, 20).
- Grado 2: i nucleoli sono chiaramente demarcati, visibili a forte ingrandimento (400 X) e mostrano un aspetto eosinofilo, pur senza risultare prominenti o macroscopicamente evidenti a ingrandimenti inferiori (1, 20).
- Grado 3: i nucleoli si presentano marcatamente prominenti e risultano facilmente identificabili già a medio-basso ingrandimento (obiettivo 100X) (1, 20).

CAPITOLO I

- Grado 4: il quadro è dominato da un severo pleomorfismo nucleare involvente cellule tumorali giganti, oppure dalla presenza di una differenziazione architettónica di tipo sarcomatoide o rabdoide (indipendentemente dalle caratteristiche nucleolari sottostanti) (1, 20).

L'effettivo valore prognostico indipendente dell'istotipo rimane tuttora oggetto di dibattito in letteratura. Sebbene l'analisi univariata mostri una sopravvivenza progressivamente migliore per il carcinoma cromofobo rispetto al papillare e, a sua volta, rispetto al più comune carcinoma a cellule chiare (o convenzionale), tale potere predittivo tende a perdersi nei modelli multivariati quando i dati vengono stratificati in base allo stadio clinico TNM (16).

Per quanto concerne il carcinoma papillare, la letteratura storica ha a lungo identificato nel sottotipo istologico un forte fattore predittivo: il Tipo I (caratterizzato da cellule piccole e citoplasma scarso) presenta un comportamento biologico decisamente più indolente rispetto al Tipo II (caratterizzato da marcata atipia nucleare e citoplasma eosinofilo), quest'ultimo gravato da un'elevata aggressività clinica e da una precoce propensione alla diffusione metastatica.

Tuttavia questa suddivisione in tipo I e II del carcinoma renale papillare non è più raccomandata dalla classificazione ufficiale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sui tumori renali (dal 2022). La classificazione è stata superata per i seguenti motivi:

CAPITOLO I

Tipo I: Viene ora considerato semplicemente come il carcinoma renale papillare "classico" (spesso a crescita più lenta).

Tipo II: È risultato essere un gruppo troppo eterogeneo. Molti tumori che in passato venivano etichettati come "papillare di tipo II" sono oggi classificati in entità distinte o "molecolarmente definite" (es. carcinomi associati a deficit di fumarato idratasi, ecc.). La transizione verso una classificazione basata sui profili molecolari e genetici aiuta gli oncologi a personalizzare i trattamenti.

La differenziazione sarcomatoide si riscontra in circa il 5% dei casi di RCC a cellule chiare; sotto il profilo biologico, essa rappresenta l'espressione di un'espansione clonale di cellule neoplastiche che acquisiscono progressivamente nuove aberrazioni alleliche, determinando una transizione epitelio-mesenchimale associata a una spiccata chemio-resistenza e a una prognosi infausta (21).

Infine, l'invasione microscopica dei dotti collettori, espressione del coinvolgimento neoplastico della porzione distale del nefrone a localizzazione midollare/centrale, si configura come un fattore prognostico fortemente negativo, strettamente correlato a una scarsa sensibilità e a una ridotta risposta clinica alle moderne terapie a bersaglio molecolare (target therapy) (22).

1.6.3. Fattori clinici

Nell'ambito dei determinanti clinici, gli elementi dotati del maggiore impatto prognostico sono rappresentati dal *performance status* del paziente, dalla specificità dei sintomi manifesti al

CAPITOLO I

momento dell'esordio, dall'eventuale presenza di anemia insorgenza di sindromi paraneoplastiche e dai livelli ematici di piastrine (16). Al fine di ottimizzare la stratificazione del rischio, la combinazione di queste variabili ha guidato lo sviluppo di differenti algoritmi predittivi, diversificati in base all'estensione della malattia.

Per quanto concerne il carcinoma a cellule renali in stadio localizzato, i modelli maggiormente validati in letteratura sono l'UISS (*University of California Integrated Score System*) e il punteggio SSIGN (*Stage, Size, Grade and Necrosis*) della Mayo Clinic. Entrambi i sistemi integrano parametri anatomopatologici (quali lo stadio TNM, il grado nucleare e la necrosi tumorale) con la valutazione dello stato di salute generale del soggetto, quantificato mediante la scala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Al contrario, nei contesti di patologia avanzata o metastatica, l'approccio prognostico si focalizza sui criteri del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC o score di Motzer) e sul modello IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium o score di Heng). Questi score valutano l'efficienza funzionale del paziente attraverso l'indice di Karnofsky e analizzano specifiche variabili clinico-laboratoristiche, tra cui l'intervallo temporale intercorso tra la diagnosi originaria e l'inizio della terapia sistemica, unitamente ai valori sierici di lattato deidrogenasi (LDH), calcio corretto, emoglobina, neutrofili e piastrine (23,24).

1.6.4. Fattori molecolari

In ultima analisi, la ricerca scientifica si è ampiamente focalizzata sull'identificazione di biomarcatori molecolari e tissutali in grado di anticipare l'evoluzione biologica del tumore. Tra i fattori più estesamente indagati figurano l'anidrasi carbonica IX (CAIX), il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), il fattore inducibile dall'ipossia (HIF), gli indici di proliferazione e oncosoppressione come Ki67 e p53, nonché PTEN, l'E-caderina, la proteina C-reattiva (PCR), l'osteopontina e il recettore CD44 (16). Ciononostante, allo stato attuale, nessuno di questi parametri molecolari ha dimostrato una superiorità clinica tale da giustificare l'inserimento routinario nella pratica clinica, in quanto non determinano un incremento significativo del potere predittivo rispetto ai sistemi prognostici standard già in uso.

CAPITOLO II.

CHIRURGIA DEL CARCINOMA RENALE

2.1 INDICAZIONI ALLA NEFRECTOMIA RADICALE

La nefrectomia radicale rappresenta una delle opzioni chirurgiche fondamentali nel trattamento del carcinoma renale localizzato e localmente avanzato. Storicamente è stata considerata il trattamento standard per la maggior parte delle neoplasie renali, soprattutto dopo la descrizione dell'intervento radicale secondo Robson (1969), che prevedeva l'asportazione del rene, del grasso perirenale, della fascia di Gerota, del surrene omolaterale e dei linfonodi regionali. Tuttavia, l'evoluzione dell'imaging, la diagnosi sempre più frequente di piccole masse renali e lo sviluppo della chirurgia *nephron-sparing* hanno progressivamente modificato le indicazioni alla nefrectomia radicale, rendendola oggi una procedura da riservare ai casi con tumore in stadio $\geq$ cT2 o nei casi con tumori in stadio cT1 in cui la chirurgia conservativa non sia tecnicamente fattibile o oncologicamente sicura (1,22).

Secondo le linee guida della European Association of Urology (EAU), nei tumori renali cT1 la nefrectomia parziale deve essere sempre offerta quando tecnicamente eseguibile, poiché garantisce risultati oncologici comparabili alla nefrectomia radicale e consente una migliore preservazione della funzione renale (1,22). La nefrectomia radicale trova quindi indicazione nei tumori T1 solo quando la nefrectomia parziale non sia realizzabile

CAPITOLO II

per caratteristiche anatomiche sfavorevoli, eccessiva complessità chirurgica, localizzazione ilare o centrale della massa, estesa componente endofitica, coinvolgimento del seno renale o quando il volume di parenchima residuo preservabile sarebbe insufficiente a determinare un reale vantaggio funzionale (22,25).

L'indicazione più classica alla nefrectomia radicale è rappresentata dai tumori renali di grandi dimensioni, in particolare dalle masse clinicamente classificate come T2, cioè superiori a 7 cm ma ancora confinate al rene. In questo scenario, la nefrectomia radicale rimane spesso il trattamento di riferimento, soprattutto quando la massa presenta rapporti sfavorevoli con l'ilo renale, il sistema collettore o i principali vasi segmentari. La nefrectomia parziale può essere presa in considerazione in casi selezionati di tumori T2, soprattutto in presenza di rene unico, tumori bilaterali, malattia renale cronica o condizioni nelle quali la preservazione del parenchima renale abbia un impatto clinico rilevante; tuttavia, tale scelta deve essere riservata a centri con elevata esperienza e dopo accurata valutazione del rischio chirurgico e oncologico (22,25).

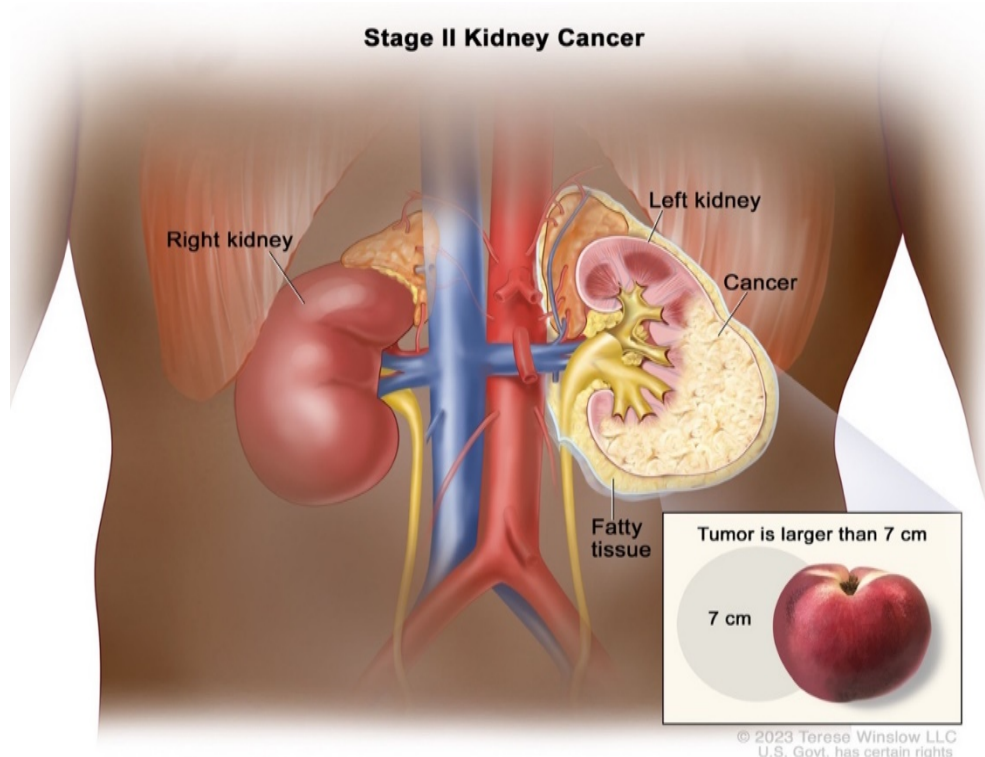


Figura 4. Tumore renale in stadio II. Fonte: National Cancer Institute, Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®) (17).

La figura 4 mostra una neoplasia renale di diametro superiore a 7 cm, ancora confinata al rene. Questo scenario corrisponde alla categoria T2 e rappresenta una delle principali condizioni in cui la nefrectomia radicale può essere indicata, soprattutto quando la massa non è suscettibile di chirurgia conservativa sicura.

Un'altra indicazione rilevante alla nefrectomia radicale è costituita dai tumori localmente avanzati, in particolare dalle neoplasie classificate come T3 o T4. I tumori T3 comprendono lesioni con invasione del grasso perirenale o del seno renale, coinvolgimento della vena renale o estensione alla vena cava inferiore, senza superamento della fascia di Gerota. In tali casi l'obiettivo chirurgico principale è ottenere una resezione completa

della malattia macroscopica, riducendo il rischio di residuo tumorale locale. La presenza di trombo neoplastico venoso richiede un'attenta pianificazione preoperatoria mediante TC o RM con mezzo di contrasto e può rendere necessario un approccio chirurgico complesso, talvolta multidisciplinare, soprattutto quando il trombo si estende alla vena cava inferiore in sede sovraepatica o sottodiaframmatica o intracardiaca (22,26).

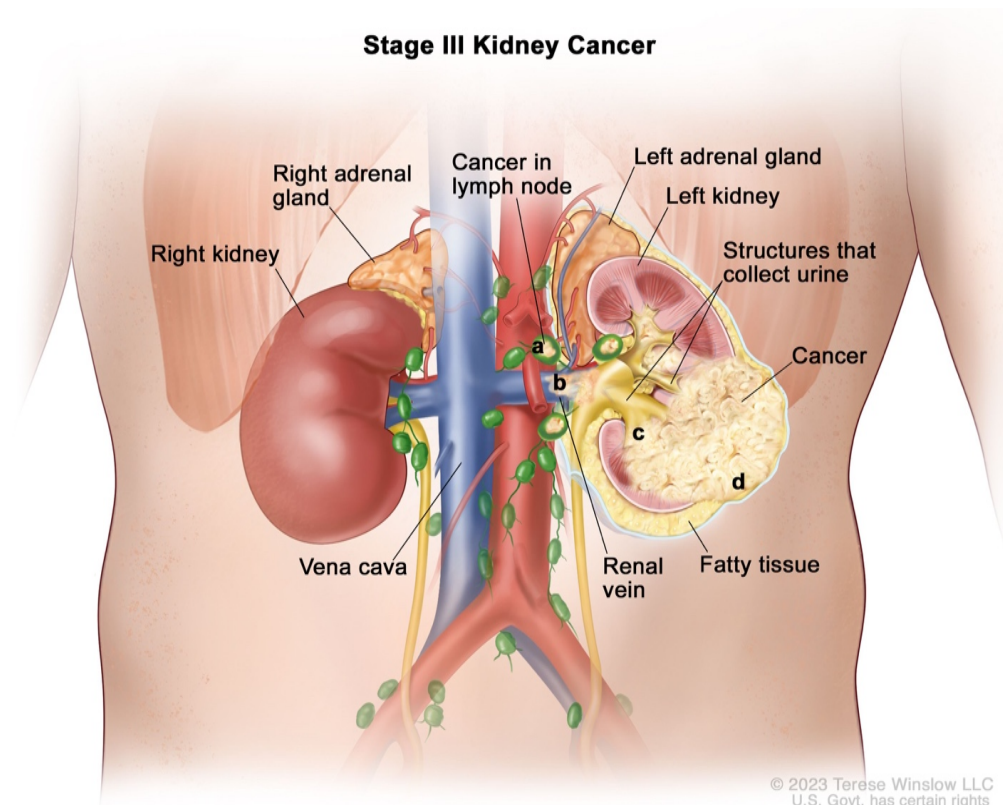


Figura 5 Tumore renale in stadio III. Fonte: National Cancer Institute, Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®) (17).

La figura 5 illustra le principali modalità di estensione locale del carcinoma renale: interessamento dei linfonodi regionali, invasione della vena renale o della vena cava, coinvolgimento delle strutture escrettrici e infiltrazione del grasso perirenale. Questi elementi sono rilevanti nella selezione dei pazienti candidabili a nefrectomia radicale.

CAPITOLO II

Nei tumori T4, caratterizzati dall'invasione oltre la fascia di Gerota o dal coinvolgimento diretto della ghiandola surrenale omolaterale, la nefrectomia radicale può essere indicata in pazienti selezionati, purché sia perseguibile una resezione macroscopicamente completa e il paziente presenti condizioni generali compatibili con un intervento maggiore. In questi casi, la chirurgia deve essere valutata in un contesto multidisciplinare, considerando estensione locale, presenza di metastasi, performance status, funzione renale controlaterale e possibilità di integrazione con terapie sistemiche (1,22).

Dal punto di vista tecnico, la nefrectomia radicale prevede l'asportazione completa del rene interessato insieme al grasso perirenale e alla fascia di Gerota. La surrenectomia omolaterale non deve essere eseguita routinariamente: le linee guida EAU raccomandano di evitarla in assenza di evidenza clinica o radiologica di invasione surrenalica (22). Questo aspetto è importante perché la surrenectomia sistematica non ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza nei pazienti senza coinvolgimento surrenalico, mentre può aumentare la morbidità chirurgica (22).

Anche la linfadenectomia non è raccomandata di routine nei pazienti con malattia organo-confinata e linfonodi clinicamente negativi. Il suo ruolo rimane prevalentemente stadiativo nei pazienti cN0, mentre può assumere rilevanza diagnostica e terapeutica nei casi con linfonodi sospetti all'imaging o intraoperatoriamente. La decisione di eseguire una dissezione linfonodale deve quindi essere individualizzata, tenendo conto del rischio biologico della neoplasia, dello stadio

clinico, delle caratteristiche radiologiche e dell'esperienza chirurgica (22).

La scelta tra nefrectomia radicale e nefrectomia parziale deve inoltre considerare la funzione renale preoperatoria. La rimozione completa del rene può determinare riduzione del filtrato glomerulare e aumentare il rischio di malattia renale cronica, soprattutto nei pazienti con comorbidità quali ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, diabete mellito, età avanzata o ridotta funzione renale basale (25). Questo rappresenta uno dei principali motivi per cui la nefrectomia parziale è oggi preferita nei tumori T1 quando fattibile. Tuttavia, quando la preservazione del parenchima comporta un rischio oncologico eccessivo, margini chirurgici incerti o elevata probabilità di complicanze maggiori, la nefrectomia radicale rimane l'opzione più appropriata.

Negli ultimi anni, l'introduzione della chirurgia robot-assistita ha ampliato le possibilità della chirurgia conservativa anche in tumori complessi. Studi con partecipazione di gruppi italiani, hanno mostrato la fattibilità della nefrectomia parziale robot-assistita in lesioni ad alta complessità anatomica, incluse masse con PADUA score elevato e casi selezionati di tumori cT3a (26,27). Questi dati non eliminano il ruolo della nefrectomia radicale, ma sottolineano come la sua indicazione debba essere posta dopo una valutazione accurata della reale possibilità di eseguire una chirurgia conservativa sicura, soprattutto in centri ad alto volume.

Per quanto riguarda l'approccio chirurgico, la nefrectomia radicale può essere eseguita con tecnica open, laparoscopica o

robot-assistita. Le linee guida EAU riportano che l'approccio laparoscopico, rispetto alla chirurgia open, è associato a minore degenza ospedaliera, ridotte perdite ematiche, ridotto consumo di analgesici e più rapida convalescenza, senza chiara inferiorità oncologica nei pazienti selezionati (22). L'approccio robot-assistito alla nefrectomia radicale non ha dimostrato vantaggi oncologici netti rispetto alla laparoscopia convenzionale, ma può offrire benefici tecnici in casi selezionati, soprattutto quando siano richieste manovre ricostruttive, gestione complessa dell'ilo o maggiore precisione nella dissezione (22).

2.2. CHIRURGIA RENALE CONSERVATIVA: RAZIONALE E INDICAZIONI

La chirurgia renale conservativa, o *nephron-sparing surgery* (NSS), si fonda sul principio di ottenere un adeguato controllo oncologico della neoplasia renale preservando, per quanto possibile, il parenchima renale sano. Nella pratica clinica essa coincide principalmente con la nefrectomia parziale, intervento che prevede l'asportazione selettiva della massa tumorale, con margine di tessuto sano variabile in base alle caratteristiche della lesione, e la successiva ricostruzione del parenchima renale residuo. Il razionale della chirurgia conservativa nasce dalla necessità di bilanciare due obiettivi: da un lato la radicalità oncologica, dall'altro la preservazione della funzione renale, elemento oggi riconosciuto come determinante non solo per l'outcome nefrologico, ma anche per la prognosi cardiovascolare e globale del paziente (22,25).

CAPITOLO II

L'evoluzione dell'imaging addominale ha determinato un aumento significativo delle diagnosi incidentali di piccole masse renali, spesso asintomatiche e confinate all'organo. Molte di queste lesioni vengono identificate in stadio T1, cioè con diametro massimo inferiore o uguale a 7 cm (spesso inferiore a 4 cm) e senza evidenza di estensione oltre il rene. In questo scenario, la nefrectomia parziale è divenuta progressivamente il trattamento di riferimento, in particolare per le masse T1a, ovvero inferiori o uguali a 4 cm, e per molte lesioni T1b selezionate, comprese tra 4 e 7 cm (1,22,26).

Secondo le linee guida della European Association of Urology (EAU), la nefrectomia parziale deve essere offerta ai pazienti con tumori T1, quando tecnicamente eseguibile, poiché garantisce risultati oncologici comparabili alla nefrectomia radicale e consente una migliore conservazione della funzione renale (1). Tale raccomandazione è coerente anche con le linee guida dell'American Urological Association (AUA), che considerano la chirurgia nephron-sparing l'approccio preferenziale per le masse renali localizzate quando il rischio oncologico e chirurgico sia accettabile (25).

Il fondamento oncologico della nefrectomia parziale risiede nell'evidenza che, per tumori renali localizzati di piccole dimensioni, l'asportazione completa della massa con margini chirurgici negativi consente un controllo di malattia sovrapponibile a quello ottenuto con la nefrectomia radicale. Lo studio randomizzato EORTC 30904, pur con limiti metodologici legati alla chiusura precoce e alla numerosità campionaria, ha rappresentato uno dei principali confronti prospettici tra

CAPITOLO II

nefrectomia parziale e radicale nei tumori renali localizzati, mostrando risultati oncologici globalmente comparabili in termini di controllo della malattia (28). Le successive evidenze retrospettive e metanalitiche hanno consolidato l'impiego della nefrectomia parziale nei tumori T1, soprattutto per il vantaggio funzionale associato alla conservazione del parenchima renale (22,25).

Il razionale funzionale è altrettanto rilevante. La nefrectomia radicale comporta una riduzione acuta della massa nefronica e può favorire lo sviluppo o il peggioramento della malattia renale cronica, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio preesistenti quali età avanzata, ipertensione arteriosa, diabete mellito, proteinuria, obesità o ridotto filtrato glomerulare basale. Diversi studi hanno evidenziato come la riduzione della funzione renale dopo nefrectomia possa associarsi a un incremento del rischio cardiovascolare e della mortalità non oncologica (25,29). In questo senso, la preservazione del parenchima renale non rappresenta un semplice vantaggio anatomico, ma un obiettivo clinico con potenziali implicazioni prognostiche a lungo termine.

La relazione tra funzione renale e outcome globale è particolarmente importante nei pazienti con piccole masse renali, nei quali la sopravvivenza cancro-specifica è spesso elevata e il rischio competitivo di mortalità cardiovascolare o nefrologica può diventare clinicamente significativo. Nei pazienti con tumori localizzati e lunga aspettativa di vita, evitare una riduzione non necessaria della funzione renale può ridurre il rischio di malattia renale cronica, necessità di follow-up nefrologico intensivo e, nei

CAPITOLO II

casi più gravi, progressione verso insufficienza renale terminale (25,29).

Le indicazioni alla nefrectomia parziale possono essere suddivise in indicazioni elettive, relative e imperative. Le indicazioni elettive riguardano pazienti con tumore renale localizzato, rene controlaterale sano e funzione renale complessivamente conservata, nei quali la chirurgia conservativa viene scelta per ridurre il rischio di perdita funzionale a lungo termine. Questa categoria comprende la maggior parte dei tumori T1a e una quota selezionata di tumori T1b, soprattutto quando la massa è periferica, esofitica, lontana dall'ilo renale e dal sistema collettore, o comunque tecnicamente aggredibile con adeguato margine di sicurezza (22,25).

Le indicazioni relative includono condizioni in cui il paziente presenta un rischio aumentato di sviluppare insufficienza renale cronica nel tempo, pur avendo al momento dell'intervento un rene controlaterale funzionante. Rientrano in questa categoria pazienti con ipertensione, diabete, nefropatia iniziale, familiarità per malattia renale, età avanzata o altre comorbilità che possano ridurre progressivamente la riserva funzionale renale. In questi soggetti, la nefrectomia parziale assume particolare valore preventivo, poiché riduce la perdita di nefroni e limita il rischio di peggioramento del filtrato glomerulare nel follow-up (25).

Le indicazioni imperative comprendono situazioni in cui la preservazione del parenchima renale è necessaria per evitare insufficienza renale severa o dialisi immediata. Si tratta, in particolare, di pazienti con rene unico anatomico o funzionale, tumori bilaterali sincroni o metacroni, malattia renale cronica

CAPITOLO II

significativa, sindromi ereditarie predisponenti a tumori multipli e recidivanti, o condizioni nelle quali la nefrectomia radicale determinerebbe una perdita funzionale che richiederebbe in tempi più o meno rapidi una terapia sostitutiva dialitica (22,25). In tali casi, la chirurgia conservativa può essere considerata anche per lesioni più complesse o di dimensioni maggiori, purché l'intervento sia tecnicamente realizzabile e oncologicamente ragionevole.

Un aspetto centrale nella selezione dei pazienti candidati a nefrectomia parziale è la complessità anatomica della massa. Non è sufficiente considerare il diametro tumorale; occorre anche valutare la sede, la profondità (componente endofitica), il rapporto con il sistema collettore, la vicinanza all'ilo, il rapporto con vasi segmentari e la polarità della lesione. Per questo motivo sono stati sviluppati sistemi nefrometrici (*nephrometry scoring*), come il R.E.N.A.L. score e il PADUA score, che consentono di quantificare la complessità chirurgica e stimare il rischio di complicanze, ischemia prolungata, conversione a nefrectomia radicale o margini chirurgici positivi (30,31).

Il PADUA score, sviluppato da Ficarra e collaboratori, considera parametri anatomici quali dimensione tumorale, crescita esofitica o endofitica, relazione con il seno renale, coinvolgimento del sistema collettore, sede polare e rapporto con il bordo renale. Analogamente, il R.E.N.A.L. nephrometry score valuta raggio della massa, componente esofitica/endofitica, vicinanza al sistema collettore o al seno renale, posizione anteriore/posteriore e localizzazione rispetto alle linee polari (31,32). Questi strumenti non sostituiscono il giudizio clinico, ma aiutano a standardizzare

CAPITOLO II

la descrizione della massa e a confrontare casistiche chirurgiche diverse.

L'espansione delle indicazioni alla nefrectomia parziale è stata favorita dall'introduzione della chirurgia robot-assistita. La piattaforma robotica offre visione tridimensionale, maggiore ergonomia, strumenti articolati e precisione nella fase di dissezione, escissione tumorale e renorrafia. Tali caratteristiche risultano particolarmente utili nei tumori complessi, nei quali il controllo dell'ilo, la gestione del tempo di ischemia calda e la ricostruzione del parenchima rappresentano momenti tecnicamente determinanti. Diversi studi hanno mostrato la fattibilità della nefrectomia parziale robot-assistita in tumori ad alta complessità anatomica, con PADUA score elevato, riportando tempi di ischemia contenuti, margini chirurgici accettabili e preservazione funzionale soddisfacente in centri ad alto volume (27).

La chirurgia robot-assistita ha inoltre permesso di esplorare indicazioni più avanzate, comprese lesioni ilari, endofitiche, multiple, recidive o tumori selezionati cT2-cT3a. In un'analisi multicentrica su masse cT3a, la nefrectomia parziale robot-assistita ha mostrato risultati perioperatori e oncologici accettabili in pazienti accuratamente selezionati, pur rimanendo una strategia da riservare a centri esperti e dopo valutazione rigorosa del rapporto rischio-beneficio (25). Questo dato non implica che la nefrectomia parziale debba sostituire la nefrectomia radicale nei tumori localmente avanzati, ma dimostra che la scelta chirurgica moderna deve basarsi su una valutazione individualizzata e non esclusivamente sullo stadio dimensionale.

CAPITOLO II

Un ulteriore sviluppo è rappresentato dall'impiego di modelli tridimensionali e ricostruzioni anatomiche avanzate nella pianificazione della nefrectomia parziale. In particolare, l'impiego di modelli 3D basati sulle regioni di perfusione renale può consentire una più accurata identificazione dei rami arteriosi afferenti alla massa e una maggiore precisione nella scelta tra clampaggio globale, selettivo o superselettivo (32). Questo approccio risponde direttamente al razionale funzionale della chirurgia conservativa: ridurre l'ischemia del parenchima sano e preservare la funzione renale residua.

Dal punto di vista oncologico, il successo della chirurgia conservativa dipende dall'asportazione completa della massa e dall'ottenimento di margini chirurgici negativi. La larghezza del margine non deve necessariamente essere ampia: nelle moderne tecniche di nefrectomia parziale è considerato sufficiente un margine macroscopicamente sano, purché non vi sia esposizione o rottura tumorale. In casi selezionati può essere eseguita una tumorectomia o enucleazione anatomica lungo il piano della pseudocapsula, soprattutto in lesioni ben delimitate. La scelta tra resezione standard, enucleoresezione ed enucleazione dipende da istotipo sospetto, localizzazione, morfologia del tumore, rapporti anatomici e preferenza del chirurgo (22,25).

Il tempo di ischemia calda rappresenta uno dei parametri tecnici più discussi nella nefrectomia parziale. Il clampaggio dell'arteria renale consente una resezione più controllata e riduce il sanguinamento intraoperatorio, ma espone il parenchima residuo al danno ischemico. Per questo motivo, nel corso degli anni sono state sviluppate strategie volte a ridurre il danno ischemico, quali

CAPITOLO II

clampaggio selettivo, clampaggio superselettivo, tecniche *early unclamping* e approcci *off-clamp*. Tuttavia, la preservazione funzionale non dipende solo dalla durata dell'ischemia, ma anche dalla quantità e qualità del parenchima residuo, dalla funzione renale preoperatoria e dalla complessità della ricostruzione (22,32).

Le indicazioni alla chirurgia conservativa devono quindi essere considerate in modo dinamico. Nei tumori T1a, la nefrectomia parziale rappresenta l'approccio preferenziale nella maggior parte dei pazienti operabili. Nei tumori T1b, la decisione dipende maggiormente da complessità anatomica, sede della massa, esperienza del centro e condizioni cliniche del paziente. Nei tumori T2, la chirurgia conservativa può essere discussa in casi selezionati, soprattutto in presenza di indicazioni imperative o relative, ma richiede una ponderazione attenta del rischio di complicanze, margini positivi, ischemia prolungata e possibile conversione a nefrectomia radicale (22,25).

La chirurgia renale conservativa non deve essere intesa come una procedura meno radicale, ma come una strategia chirurgica mirata, nella quale radicalità oncologica e preservazione funzionale vengono integrate. Il corretto impiego della nefrectomia parziale richiede selezione accurata del paziente, imaging preoperatorio di alta qualità, valutazione della funzione renale globale e differenziale, conoscenza dei sistemi di classificazione anatomica e disponibilità di competenze tecniche adeguate.

2.3. TECNICHE E APPROCCI ALLA CHIRURGIA RENALE CONSERVATIVA

La chirurgia renale conservativa comprende diverse modalità tecniche finalizzate all'asportazione selettiva della neoplasia renale con preservazione del parenchima sano. I principali approcci sono rappresentati dalla nefrectomia parziale open, laparoscopica e robot-assistita. La scelta dell'approccio non dipende soltanto dalle dimensioni della massa, ma anche dalla sua sede, dal rapporto con l'ilo renale, dalla componente endofitica, dalla vicinanza al sistema collettore, dalla vascolarizzazione segmentaria e dall'esperienza del centro chirurgico (22,25,30,31).

La nefrectomia parziale open costituisce la tecnica storicamente più consolidata. L'accesso a cielo aperto consente esposizione ampia del rene, controllo diretto dell'ilo renale e palpazione della massa. Questo approccio può essere utile in tumori voluminosi, centrali, ilari o in presenza di anatomia complessa. Il vantaggio principale è il controllo diretto delle strutture vascolari e parenchimali; il limite è la maggiore invasività rispetto alle tecniche mininvasive (22,33). Può essere effettuata per via retroperitoneale (più frequente) o transperitoneale.

La nefrectomia parziale laparoscopica ha rappresentato il primo passaggio verso la mininvasività. Attraverso trocar e strumenti lunghi, permette una riduzione del trauma di parete e una visione magnificata del campo chirurgico. Tuttavia, nella chirurgia renale conservativa la laparoscopia presenta limiti specifici: strumenti rigidi, assenza di articolazione distale, visione non sempre tridimensionale e maggiore difficoltà nella sutura

CAPITOLO II

intracorporea. Tali limiti diventano rilevanti soprattutto durante exeresi e renorrafia, due fasi che richiedono precisione e rapidità (33). Per la complessità dell'intervento i tempi di ischemia possono essere più prolungati.

La chirurgia robot-assistita nasce come evoluzione della laparoscopia, superandone alcune limitazioni tecniche. Il sistema da Vinci (primo robot chirurgico introdotto nella pratica clinica) consente visione tridimensionale ad alta definizione, magnificazione del campo operatorio, strumenti articolati, filtrazione del tremore e motion scaling (figura 6). Queste caratteristiche rendono la piattaforma particolarmente adatta alla nefrectomia parziale, nella quale il chirurgo deve combinare dissezione precisa, controllo dell'ilo, exeresi selettiva della massa e ricostruzione renale intracorporea (25,27,32).



Figura 6 Sistema chirurgico robotico da Vinci.

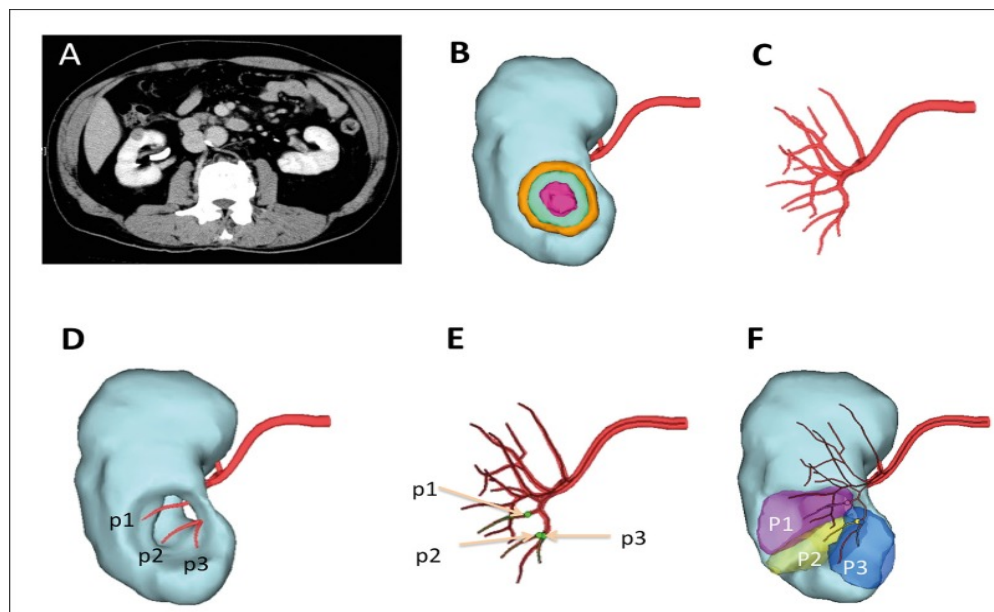
Nella nefrectomia parziale robot-assistita, il paziente viene posizionato generalmente in decubito laterale. Dopo il posizionamento dei trocar e il docking del robot, si procede all'esposizione della loggia renale. L'accesso può essere transperitoneale o retroperitoneale: il primo offre maggiore spazio di lavoro e reperi anatomici più familiari, mentre il secondo

CAPITOLO II

permette un accesso più diretto al rene e soprattutto all'arteria, evitando la cavità peritoneale.

Una volta esposto il rene, la preparazione dell'ilo consente l'identificazione dell'arteria e della vena renale. Il controllo vascolare può essere globale, selettivo o superselettivo. Il clampaggio globale dell'arteria renale fornisce un campo più esangue; il clampaggio selettivo o superselettivo mira invece a interrompere il flusso soltanto nei rami arteriosi diretti alla porzione di parenchima interessata dalla massa.

La localizzazione della massa rappresenta una fase essenziale. Nei tumori esofitici, il profilo della lesione è spesso visibile sulla superficie renale; nei tumori endofitici o profondi, invece, l'ecografia intraoperatoria consente di definire margini, profondità e rapporti con il sistema collettore. La disponibilità di imaging preoperatorio accurato, eventualmente integrato da ricostruzioni tridimensionali, permette di programmare con maggiore precisione il piano di exeresi (30-32).



CAPITOLO II

Figura 7. Pianificazione tridimensionale nella nefrectomia parziale robot-assistita. Fonte: Masago et al., Central European Journal of Urology, 2018 (35).

La ricostruzione tridimensionale consente di visualizzare massa, parenchima e rapporti vascolari, facilitando la pianificazione della resezione e del clampaggio (figura 7). L'exeresi può essere eseguita mediante resezione standard, enucleoresezione o enucleazione. La resezione standard prevede un sottile margine di parenchima sano attorno alla massa. L'enucleoresezione segue più da vicino il piano peritumorale, mentre l'enucleazione sfrutta il piano della pseudocapsula. La robotica facilita queste manovre grazie alla precisione degli strumenti articolati, che permettono movimenti fini anche in spazi profondi o angolati. Questo aspetto è particolarmente rilevante nelle masse posteriori, ilari o parzialmente endofitiche.

Dopo l'asportazione della massa, la renorrafia completa il gesto conservativo. Nella chirurgia robot-assistita la sutura intracorporea risulta più agevole rispetto alla laparoscopia pura, grazie all'articolazione degli strumenti e alla stabilità della visione tridimensionale. La ricostruzione può comprendere una sutura profonda del letto di resezione e una sutura corticale di accostamento del parenchima. In questo passaggio la piattaforma robotica mostra uno dei suoi principali vantaggi tecnici, poiché trasforma una fase complessa della laparoscopia in una manovra più riproducibile.

La diffusione della nefrectomia parziale robot-assistita ha consentito di trattare con intento conservativo masse progressivamente più complesse. Le revisioni più recenti confermano l'espansione della robotica verso lesioni ilari,

endofitiche, multiple, recidive o localizzate in rene unico, pur richiedendo selezione accurata del paziente e competenza chirurgica avanzata (34).

A livello nazionale ed internazionale l'approccio robotico alla chirurgia conservativa del tumore renale è prevalentemente per via transperitoneale. L'approccio retroperitoneale presenta inizialmente maggiori difficoltà nel posizionamento dei trocar e nella creazione della camera di lavoro; questo, insieme alla scarsità di reperi anatomici, ha limitato l'impiego di tale vie di accesso.

Nel contesto della presente tesi, l'aspetto più rilevante non è soltanto l'impiego della piattaforma robotica, ma la scelta della via d'accesso. La nefrectomia parziale robot-assistita può infatti essere condotta per via transperitoneale o retroperitoneale, con differenze significative in termini di esposizione anatomica, mobilitazione viscerale, accesso all'ilo, spazio di lavoro e indicazioni in base alla sede tumorale.

2.3.1 Chirurgia renale conservativa robotica: approccio transperitoneale e retroperitoneale

La nefrectomia parziale robot-assistita rappresenta l'espressione più evoluta della chirurgia renale conservativa mini-invasiva, poiché associa visione tridimensionale ad alta definizione, filtrazione del tremore, strumenti articolati e possibilità di eseguire una dissezione e una sutura intracorporea accurata. In coerenza con le linee guida EAU, l'obiettivo non è soltanto l'asportazione oncologicamente completa della massa,

CAPITOLO II

ma la massima preservazione possibile del parenchima vascolarizzato e della funzione renale (22). La scelta tra accesso transperitoneale e retroperitoneale non modifica tali principi, ma determina la direzione con cui il chirurgo raggiunge l'ilo e il tumore, i reperi anatomici disponibili, l'ampiezza dello spazio di lavoro e l'ergonomia dei bracci robotici (36-43).

La pianificazione deve partire dall'analisi della TC o della RM con fasi vascolare ed escretrice, valutando lateralità, diametro, polarità, componente esofitica o endofitica, rapporto con seno renale e sistema collettore, orientamento anteriore o posteriore e presenza di arterie accessorie o ramificazioni precoci. Gli score RENAL e PADUA consentono di rendere riproducibile la descrizione della complessità, mentre le ricostruzioni tridimensionali possono chiarire il rapporto tra pseudocapsula, calici e territori arteriosi nelle masse ilari, endofitiche o multiple (30-32). In questo contesto, l'accesso transperitoneale è frequentemente privilegiato per masse anteriori, antero-laterali, voluminose, centrali o ilari, perché offre un campo ampio e reperi viscerali familiari; il retroperitoneale fornisce invece una traiettoria diretta verso il peduncolo e la superficie posteriore, risultando particolarmente razionale per tumori posteriori e postero-laterali e nei pazienti nei quali si desidera evitare la cavità peritoneale (36-47).

Nell'approccio transperitoneale, dopo l'induzione dell'anestesia generale, il cateterismo vescicale e la decompressione gastrica, il paziente viene collocato in decubito laterale modificato con il lato interessato rivolto verso l'alto. Una

CAPITOLO II

rotazione di circa 60-75° mantiene l'addome accessibile e consente al contenuto peritoneale di cadere medialmente; la flessione del tavolo viene centrata sopra alla cresta iliaca per ampliare lo spazio tra margine costale e spina iliaca antero-superiore. Il rene deve proiettarsi sul punto di massima apertura del fianco. Il braccio inferiore, il plesso brachiale, le prominenze ossee e gli arti inferiori vengono protetti con imbottiture, mentre torace, bacino e gambe sono fissati in modo da permettere variazioni controllate dell'inclinazione. Prima della preparazione sterile è necessario verificare che la flessione non provochi compressione addominale, che la ventilazione non sia ostacolata e che nessuna parte del paziente possa spostarsi durante il docking (48,49).

L'accesso alla cavità peritoneale può essere ottenuto con ago di Veress, tecnica aperta di Hasson o trocar ottico, in rapporto alle precedenti chirurgie, alle caratteristiche della parete addominale e alle preferenze del chirurgo. Il pneumoperitoneo viene generalmente mantenuto intorno a 12 mmHg, modulandolo nelle differenti fasi. La disposizione dei trocar non deve essere considerata uno schema immutabile: viene disegnata sulla parete prima dell'insufflazione e adattata ad altezza, habitus, lato operato, polo tumorale e piattaforma utilizzata. Il bersaglio geometrico è costituito dall'ilo renale e dal letto di resezione; un impianto troppo mediale riduce l'angolo di lavoro, mentre trocar eccessivamente laterali o ravvicinati favoriscono collisioni esterne e limitano l'articolazione intracorporea (48,49).

Con il sistema da Vinci Xi si utilizza abitualmente un trocar ottico robotico da 8 mm in sede paraombelicale o sovraombelicale,

CAPITOLO II

lievemente lateralizzato rispetto al margine del muscolo retto. Due trocar robotici da 8 mm vengono collocati sotto visione diretta lungo una linea obliqua orientata verso l'ilo: quello craniale circa 2-3 cm al di sotto del margine costale, in sede emiclaveare o ascellare anteriore, e quello caudale alcuni centimetri al di sopra e medialmente rispetto alla spina iliaca antero-superiore. Tra camera e trocar operativi si mantiene di regola una distanza di almeno 5-6 cm, aumentabile nei pazienti con tronco lungo. Il trocar craniale può essere traslato verso l'alto per masse del polo superiore e quello caudale può essere abbassato per lesioni inferiori, purché gli strumenti conservino una traiettoria convergente e non parallela (48,49).

Nella configurazione a quattro bracci (figura 8) , un terzo trocar robotico da 8 mm viene disposto lateralmente o caudalmente rispetto al port inferiore e ospita generalmente uno strumento destinato alla retrazione del rene, del grasso perirenale o della massa. Il trocar dell'assistente da 12 mm viene collocato medialmente, spesso in sede periombelicale, tra la camera e il port operativo caudale oppure tra camera e port craniale, mantenendo spazio sufficiente per evitare conflitti. La sua traiettoria deve raggiungere sia l'ilo sia il letto di resezione, poiché attraverso questo accesso vengono introdotti sonda ecografica, aspiratore, garze, bulldog, clip, aghi, agenti emostatici ed endobag. Un ulteriore port da 5 mm può facilitare aspirazione o controtrazione; a destra viene frequentemente posto in sede sottoxifoidea per la retrazione epatica. Prima del docking, ogni trocar deve essere controllato endoscopicamente per escludere lesioni parietali e verificare la distanza dai vasi epigastrici (48,49).

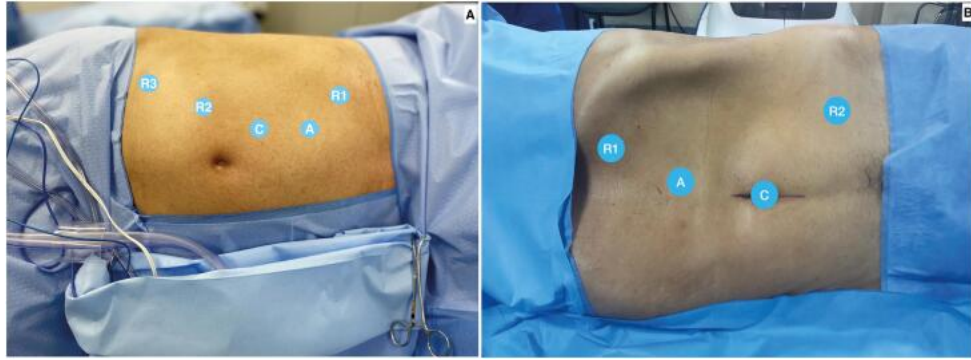


Figura 8. Posizionamento dei trocar nella nefrectomia parziale robot-assistita transperitoneale: configurazione a quattro bracci (A) e a tre bracci (B). C: camera; R1-R3: port robotici; A: port dell'assistente. Fonte: Schulze et al., *International Brazilian Journal of Urology*, 2022 (48).

Il docking viene eseguito soltanto dopo avere confermato che il campo consenta l'eventuale conversione e l'accesso dell'assistente. L'ottica è a 30° ed è orientata verso il basso. Una configurazione tipica prevede forbice monopolare nel braccio dominante, pinza bipolare fenestrata o Maryland nel controlaterale e ProGrasp o porta aghi nel quarto braccio. La posizione relativa degli strumenti può essere modificata durante la resezione (48,49).

La procedura transperitoneale inizia con l'incisione della linea bianca di Toldt e lo sviluppo del piano relativamente avascolare tra mesocolon e fascia di Gerota. Il colon viene quindi medializzato. A destra, la dissezione procede cranialmente fino al legamento epatocolico; il fegato viene sollevato mediante il port sottoxifoideo e, se il duodeno ricopre il peduncolo, una manovra di Kocher lo medializza esponendo la vena cava inferiore. A sinistra si mobilizzano colon discendente e flessura splenica; quando necessario vengono liberati i legamenti splenocolico e splenorenale, mantenendo il corretto piano rispetto a milza e coda pancreatica. L'estensione della mobilizzazione è commisurata alla sede del tumore: una lesione anteriore o ilare richiede

CAPITOLO II

un'esposizione più ampia, mentre per una massa laterale può essere sufficiente una medializzazione limitata (38,49). Tuttavia se si esegue una tecnica che prevede il clampaggio dell'arteria la dissezione deve prevedere ovviamente l'isolamento dell'ilo vascolare del rene.

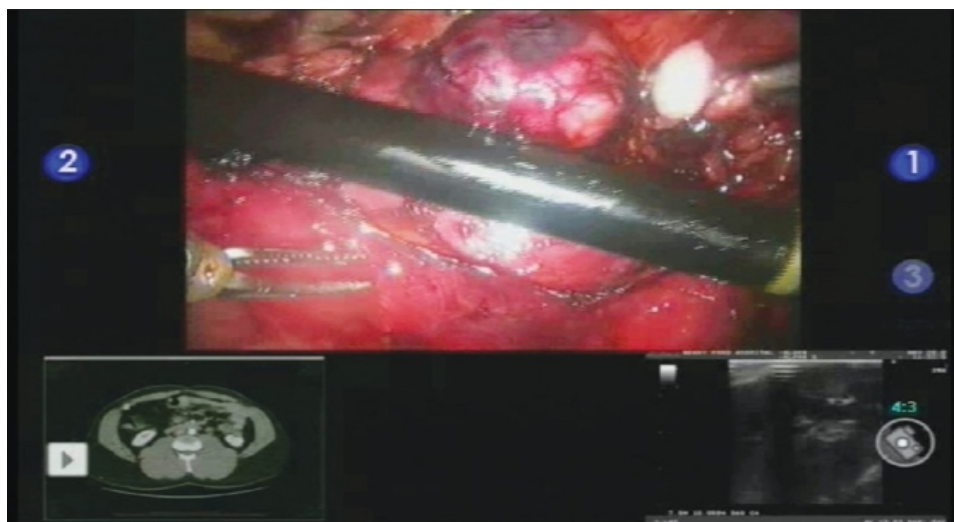
Identificato il muscolo psoas, si solleva anteriormente il pacchetto contenente uretere e vena gonadica. Sul lato sinistro la vena gonadica conduce alla vena renale; sul lato destro raggiunge la vena cava, che viene seguita cranialmente fino alla vena renale. La trazione esercitata dal quarto braccio sul rene mette in tensione il peduncolo e permette una dissezione bimanuale. La vena renale viene esposta come primo riferimento, riconoscendo a sinistra i rapporti con vena gonadica e surrenalica e a destra la breve distanza dalla cava; l'arteria è ricercata posteriormente o cranialmente alla vena, confrontando continuamente l'anatomia con l'imaging preoperatorio. La dissezione deve creare una finestra sufficiente all'applicazione dei clamp senza scheletrizzare inutilmente i vasi. Arterie accessorie, biforcazioni precoci e rami segmentari destinati al territorio tumorale vengono identificati prima dell'ischemia, lasciando predisposti vessel loop quando utili (33,49).

La fascia di Gerota viene quindi aperta lontano dalla massa e il grasso perirenale viene separato dalla capsula. Si conserva intenzionalmente il grasso aderente al tumore, utile per la trazione e per l'orientamento anatomopatologico; il parenchima sano circostante deve essere esposto in misura sufficiente a consentire ecografia, marcatura dei bordi della resezione e successiva renorrafia. Per masse posteriori raggiunte per via transperitoneale

CAPITOLO II

può essere necessario mobilizzare completamente il rene e ruotarlo medialmente fino a presentare la superficie posteriore verso gli strumenti. Nelle masse ilari il grasso del seno viene disseccato con movimenti accurati, evitando trazione diretta su rami arteriosi, vena e pelvi (35,39,49).

L'ecografia intraoperatoria è spesso parte integrante della pianificazione chirurgica, soprattutto per lesioni complesse (figura 9). Una sonda endocavitaria introdotta dal trocar dell'assistente viene fatta scorrere sulla superficie renale in piani ortogonali per confermare sede, diametro e profondità della massa, distinguere componente endofitica, pseudocapsula, seno renale e sistema collettore e identificare i vasi adiacenti. L'immagine ecografica può essere visualizzata insieme alla TC sulla console mediante funzione picture-in-picture, consentendo al chirurgo di correlare in tempo reale anatomia radiologica e campo operatorio. I limiti della neoplasia vengono riportati sulla capsula con una marcatura circonferenziale a bassa energia, pianificando anche l'angolo di ingresso e il margine profondo della resezione (30-32,49).



CAPITOLO II

Figura 9. Fase intraoperatoria transperitoneale: ecografia della massa renale integrata sulla console mediante TilePro, con visualizzazione simultanea del campo chirurgico, della TC preoperatoria e dell'immagine ecografica. Fonte: Patel et al., Indian Journal of Urology, 2009 (49).

Prima del clampaggio devono essere già presenti nel campo gli strumenti necessari per escissione e ricostruzione: bulldog, suture del piano profondo e corticale. La strategia ischemica viene definita in base ad anatomia vascolare, profondità e rapporto con il seno. Il clampaggio dell'arteria principale, con vena pervia, è la configurazione più frequente; l'occlusione di arteria e vena o il clampaggio en bloc possono essere utilizzati quando l'anatomia lo richiede. In casi selezionati un ramo segmentario può essere isolato e clampato selettivamente, mentre l'approccio off-clamp è riservato a masse favorevoli e a équipe esperte. I bulldog vengono introdotti e recuperati dal port assistente sotto visione diretta; l'arteria è occlusa senza includere tessuti periarteriosi e l'efficacia dell'ischemia è verificata dalla variazione cromatica del parenchima o, quando disponibile, mediante fluorescenza con verde d'indocianina. Il tempo di ischemia viene registrato dall'applicazione del primo clamp alla riperfusione (32,35,49).

L'escissione viene eseguita con forbici robotiche fredde, riservando l'energia al controllo puntuale di piccoli vasi quando appropriato (figura 10). La mano non dominante esercita trazione sul grasso peritumorale o direttamente sulla lesione, mentre l'assistente utilizza l'aspiratore sia per mantenere visibile il piano sia per fornire controtrazione. Nella resezione standard il taglio comprende un sottile margine di parenchima macroscopicamente sano; nell'enucleoresezione il piano si avvicina progressivamente alla pseudocapsula; nell'enucleazione la dissezione segue il piano

CAPITOLO II

naturale tra pseudocapsula e parenchima. La scelta non viene modificata durante il taglio in modo casuale, ma deriva dalla morfologia tumorale e dalla pianificazione preoperatoria. Se il piano si avvicina eccessivamente alla neoplasia, la forbice viene arretrata e la traiettoria corretta; nelle componenti profonde la progressione è millimetrica per riconoscere rami vascolari, calici e pelvi (35,49).

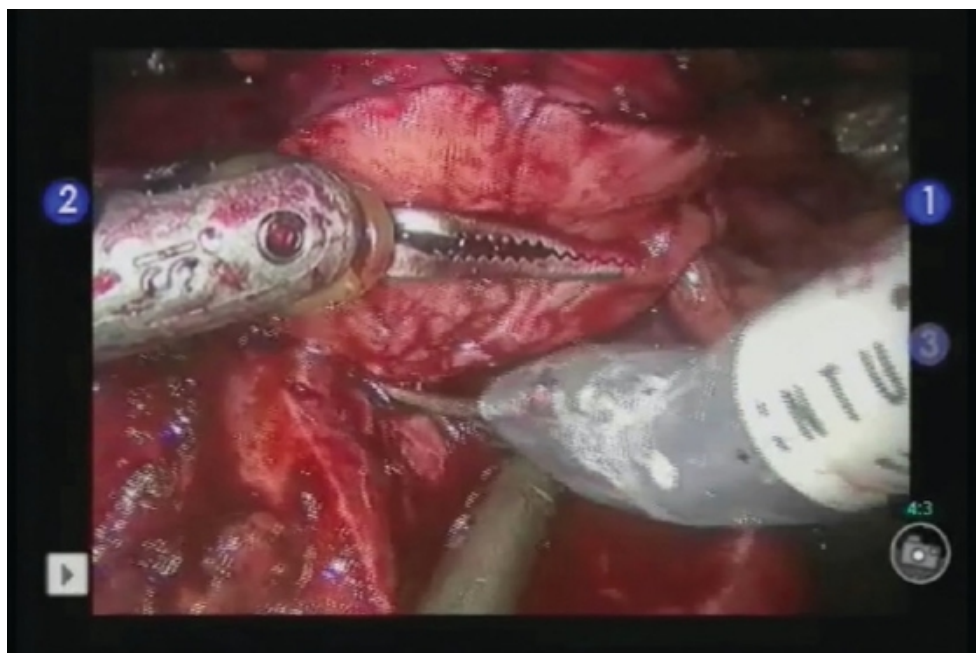


Figura 10. Fase intraoperatoria transperitoneale: escissione della massa con forbice robotica fredda, trazione esercitata dalla pinza e controtrazione/aspirazione dell'assistente per mantenere visibile il piano di resezione. Fonte: Patel et al., Indian Journal of Urology, 2009 (49).

Completata l'asportazione, il campione viene collocato immediatamente in un endobag e mantenuto fuori dal campo ricostruttivo. Il letto di resezione viene esaminato dal margine profondo verso la corticale, aspirando senza traumatizzare il tessuto. I vasi arteriosi e venosi recisi vengono controllati con punti selettivi o inclusi nella sutura profonda; ogni apertura caliciale o pellica viene riconosciuta e chiusa con sutura continua

CAPITOLO II

o punti staccati a tenuta. La ricostruzione del piano profondo deve seguire la geometria del difetto e incorporare la quantità minima di parenchima necessaria. Nei difetti complessi si procede dal punto più lontano verso la camera, mantenendo orientate le estremità delle suture per evitare intrecci durante la fase di ischemia (35,49).

La renorrafia corticale viene eseguita con punti staccati oppure con sutura continua a materassaio; la tecnica a clip scorrevoli consente al chirurgo alla console di modulare progressivamente la tensione (figura 11). Le prese devono attraversare capsula e parenchima ai lati del difetto senza lacerare il margine. La tensione dei fili avviene tramite applicazione di clips generalmente hem-o-lok attraverso apposita tecnica di *sliding clips* che consente di evitare nodi e lacerazioni del parenchima (50,51,52)

Quando il piano profondo è controllato, l'arteria può essere declampata prima del completamento dell'ultimo strato, osservando il letto in perfusione e aggiungendo punti soltanto dove necessari. Dopo la rimozione dei clamp, la pressione del pneumoperitoneo viene ridotta per non mascherare sanguinamenti e si verifica la perfusione del parenchima. Gli agenti emostatici possono integrare la sutura, ma non sostituiscono la chiusura diretta dei vasi o della via escrettrice (35,49).

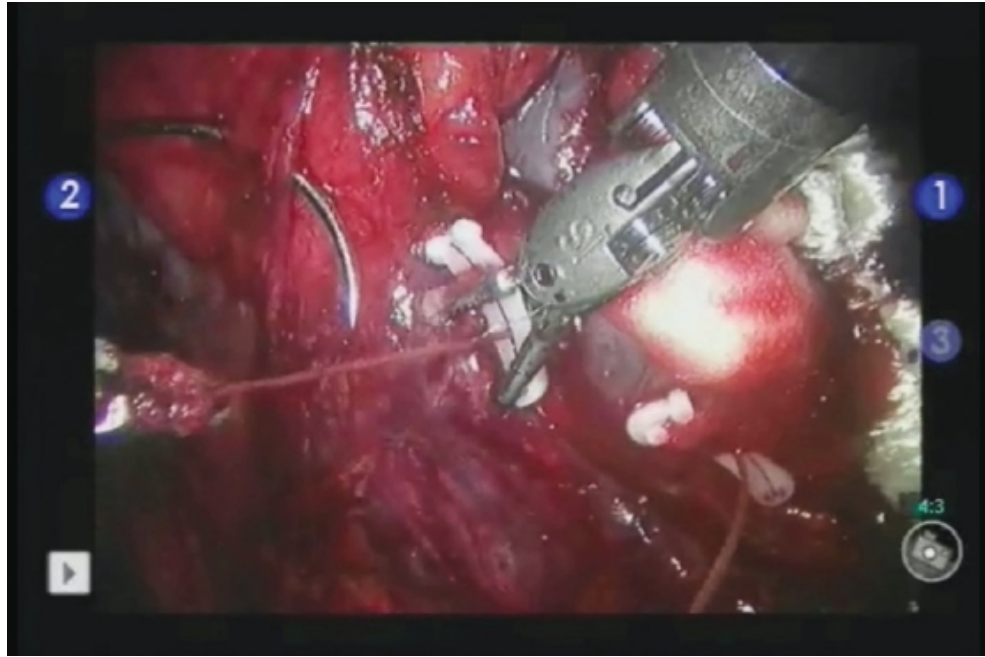


Figura 11. Fase intraoperatoria transperitoneale: renorrafia corticale mediante sutura e tecnica a clip scorrevole, che permette di avvicinare i margini e graduare la compressione del parenchima. Fonte: Patel et al., Indian Journal of Urology, 2009 (49).

La fase conclusiva comprende il controllo sistematico dell'ilo, della superficie renale, del letto di resezione e degli organi mobilizzati. Tutti i bulldog e gli aghi vengono contati e rimossi sotto visione. Il drenaggio non è obbligatorio in ogni caso e viene posizionato selettivamente in rapporto alla profondità della resezione, all'apertura della via escrettrice e alla sicurezza della ricostruzione. Il colon viene ricollocato senza tensioni; dopo l'undocking, il pezzo viene estratto protetto nell'endobag, generalmente ampliando il sito del port assistente. I difetti fasciali uguali o superiori a 15- 20 vengono chiusi, mentre gli accessi minori sono controllati internamente durante la desufflazione (49).

Nell'approccio retroperitoneale il paziente viene collocato in decubito laterale più completo (figura 12), con marcata flessione del tavolo per aumentare la distanza tra XII costa e cresta iliaca. L'accesso iniziale viene praticato al di sotto dell'apice della

CAPITOLO II

XII costa o nel triangolo di Petit. Dopo l'incisione della fascia toracolombare, il chirurgo sviluppa digitalmente il piano tra muscolo psoas e fascia di Gerota; un palloncino dilatatore può agevolare la creazione dello spazio prima dell'inserimento dei trocar. La qualità di questa fase condiziona l'intera procedura: una cavità insufficiente limita la visione, avvicina eccessivamente i fulcri dei trocar e aumenta le collisioni, mentre una dissezione troppo mediale può aprire accidentalmente il peritoneo e ridurre lo spazio retroperitoneale utile (39,47).

Il trocar ottico viene mantenuto nel sito di accesso iniziale. Due port robotici da 8 mm sono collocati sotto visione lungo le linee ascellari anteriore e posteriore, in configurazione triangolare o lievemente arcuata rispetto alla camera; un ulteriore trocar robotico può essere posizionato caudalmente, alcuni centimetri sopra la spina iliaca antero-superiore, per il sollevamento della loggia renale. Il trocar dell'assistente da 12 mm viene inserito in posizione anteriore o caudale, orientato verso ilo e letto tumorale. Le distanze fra i trocar possono essere lievemente inferiori rispetto alla via transperitoneale ma devono essere sufficienti a evitare collisioni; la dissezione mediale del peritoneo amplia il campo e consente di posizionare un trocar più anteriore. Il docking viene eseguito in modo che i bracci seguano una traiettoria tangenziale alla parete lombare (39,47).

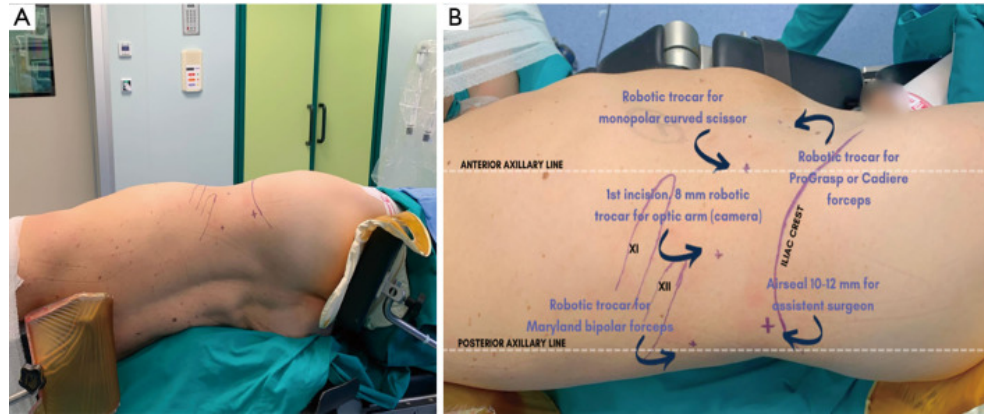


Figura 12. Posizionamento del paziente e disposizione dei trocar nella nefrectomia parziale robot-assistita retroperitoneale destra. Fonte: Slawitz et al., *Journal of Visualized Surgery*, 2025 (47).

Dopo il docking, il primo reperto costante è il muscolo psoas. La dissezione procede sulla sua superficie fino a identificare l'uretere e il grasso perirenale (figura 13); a destra la vena cava inferiore costituisce il limite mediale, mentre a sinistra l'aorta orienta verso il peduncolo. Seguendo l'uretere cranialmente si raggiunge l'ilo dalla sua faccia posteriore e l'arteria renale può essere esposta precocemente in quanto posteriore rispetto alla vena. L'isolamento deve essere limitato al tratto necessario al clampaggio e guidato dall'imaging delle varianti vascolari. La fascia di Gerota viene quindi aperta e la superficie posteriore del rene viene liberata, conservando grasso aderente alla massa. Per tumori posteriori e postero-laterali non è generalmente necessaria una mobilizzazione completa del rene, perché la lesione si presenta direttamente lungo l'asse degli strumenti (39,40,47).

L'ecografia intraoperatoria definisce profondità e margini anche nella via retroperitoneale, assumendo particolare importanza nelle masse endofitiche, poiché la ristrettezza del campo riduce la possibilità di orientarsi mediante reperi visivi

estesi. Dopo la marcatura capsulare e la predisposizione delle suture, l'arteria principale o un ramo segmentario vengono clampati secondo la pianificazione. La massa viene resecata con forbici fredde applicando gli stessi principi oncologici della via transperitoneale; il quarto braccio o un lembo di grasso peritumorale forniscono trazione, mentre l'aspiratore dell'assistente mantiene visibile il piano. La prospettiva posteriore rende diretto l'accesso alle lesioni dorsali, ma per masse anteriori obbliga a una maggiore rotazione del rene e può restringere l'angolo di sutura (39,47).

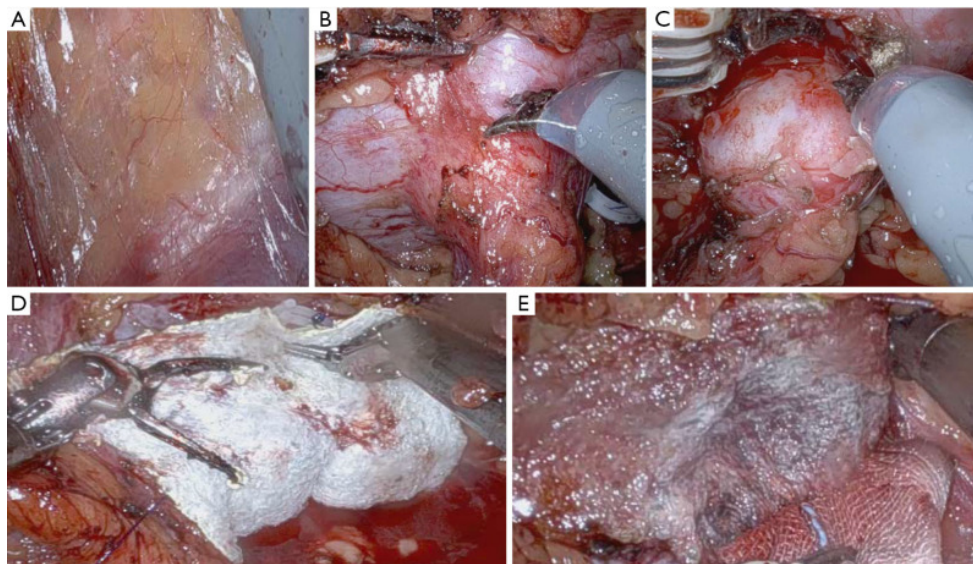


Figura 13.. Passaggi intraoperatori della nefrectomia parziale robot-assistita retroperitoneale: riconoscimento dei reperi, esposizione della massa e dissezione lungo il piano tumorale. Fonte: Slawitz et al., Journal of Visualized Surgery, 2025 (47).

La ricostruzione retroperitoneale comprende la chiusura selettiva dei vasi e del sistema collettore, la sutura profonda e la renorrafia corticale con clip scorrevoli. Lo spazio ridotto richiede che aghi, bulldog e fili siano introdotti in ordine prestabilito e mantenuti sempre visibili; l'articolazione robotica permette

CAPITOLO II

tuttavia di orientare il porta-ago anche quando l'asse del difetto è quasi parallelo alla parete. Dopo il declampaggio si controllano emostasi e perfusione a pressione ridotta, il campione viene inserito in endobag e il drenaggio viene posizionato selettivamente. L'estrazione avviene ampliando l'accesso assistente o quello ottico, con chiusura della fascia nei port di maggiore calibro (39,47).

La scelta tecnica tra le due vie deriva principalmente dall'esperienza del chirurgo. Con entrambi gli approcci si possono effettuare tumori in qualsiasi sede del rene, tuttavia per tumori posteriori la via retroperitoneale permette di resecare la neoplasia senza derotare completamente il rene o isolarlo eccessivamente e il contrario per la via transperitoneale. La via retroperitoneale permette inoltre un accesso meno rischioso in pazienti che hanno avuto precedenti interventi transperitoneali e che potrebbero avere aderenze. L'approccio transperitoneale mette a disposizione maggiore spazio di lavoro, libertà nella disposizione dei trocar, possibilità di mobilizzare e ruotare il rene e accesso agevole alle superfici anteriore e ilare; il retroperitoneale evita la mobilizzazione viscerale e offre un rapido accesso all'arteria e alla superficie posteriore. Pregresse chirurgie addominali, obesità, distanza tra margine costale e cresta iliaca, rene ptotico, varianti vascolari e familiarità dell'équipe con ciascun accesso possono modificare la decisione. La letteratura comparativa non identifica una via universalmente superiore: la qualità della nefrectomia parziale robot-assistita dipende dall'adattamento dell'accesso alla sede tumorale e dalla padronanza delle fasi di esposizione, resezione e ricostruzione proprie di ciascuna tecnica (36-46).

2.4 COMPLICANZE E SEQUELE DELL'INTERVENTO DI NEFRECTOMIA PARZIALE

La nefrectomia parziale costituisce il trattamento chirurgico di riferimento per la maggior parte delle neoplasie renali T1 quando sia tecnicamente realizzabile, poiché consente di perseguire il controllo oncologico preservando la maggiore quota possibile di parenchima funzionante. Il vantaggio funzionale rispetto alla nefrectomia radicale deve tuttavia essere bilanciato con la maggiore complessità tecnica di una procedura che associa dissezione ilare, possibile ischemia temporanea, escissione della neoplasia, controllo dei vasi intrarenali, eventuale apertura della via escrettrice e ricostruzione del difetto parenchimale. Le linee guida della European Association of Urology (EAU) riconoscono che la nefrectomia parziale può presentare una morbilità perioperatoria lievemente superiore rispetto alla nefrectomia radicale, ma ne confermano il ruolo prioritario nei tumori T1 e nelle condizioni in cui la preservazione della funzione renale riveste particolare rilevanza clinica, come rene unico, neoplasie bilaterali o malattia renale cronica (1).

La valutazione delle complicanze richiede una terminologia uniforme, capace di distinguere la semplice deviazione dal decorso postoperatorio atteso dall'evento che determina un intervento invasivo, un'insufficienza d'organo o un rischio per la vita. Il sistema maggiormente utilizzato per la classificazione delle complicanze post operatorie è quello di Clavien-Dindo, che attribuisce il grado in funzione del trattamento reso necessario dalla complicanza e non esclusivamente della sua natura

CAPITOLO II

anatomica. Tale impostazione consente confronti riproducibili tra casistiche, tecniche chirurgiche e centri differenti, ma presuppone che, accanto al grado, siano sempre specificati il tipo di evento, il momento di insorgenza, il trattamento eseguito, l'eventuale riammissione e le conseguenze funzionali (53).

Nel grado I rientrano le deviazioni minori dal normale decorso postoperatorio che non richiedono farmaci diversi da quelli ammessi dalla definizione originaria, né procedure radiologiche, endoscopiche o chirurgiche; ne sono esempi una febbre transitoria, un ileo lieve trattato conservativamente o il mantenimento del drenaggio per un periodo superiore a quello programmato. Il grado II comprende le complicanze che richiedono una terapia farmacologica non prevista per il grado I, incluse l'antibioticoterapia, la trasfusione ematica e la nutrizione parenterale totale. Il grado III identifica gli eventi che necessitano di un intervento chirurgico, endoscopico o radiologico: il sottograde IIIa comprende le procedure eseguite senza anestesia generale, quali il drenaggio percutaneo di un urinoma o l'embolizzazione angiografica effettuata in sedazione, mentre il grado IIIb comprende le procedure condotte in anestesia generale, come una revisione chirurgica o una ricostruzione della via escrettrice. Il grado IV corrisponde a una complicanza potenzialmente letale che richiede trattamento in terapia intensiva ed è distinto in IVa, quando è coinvolto un singolo organo, e IVb, in presenza di insufficienza multiorgano. Il grado V coincide con il decesso del paziente. Il suffisso "d" può essere aggiunto quando, al momento della dimissione, persiste una disabilità o una conseguenza che richiederà un ulteriore trattamento (53).

CAPITOLO II

Nella chirurgia robot-assistita, la disponibilità di visione tridimensionale e di strumenti articolati che facilitano le fasi di escissione e ricostruzione, non annulla il rischio di complicanze perioperatorie. Nell'analisi multicentrica di 886 nefrectomie parziali robot-assistite condotta da Tanagho e collaboratori, le complicanze intraoperatorie furono osservate nel 2,6% dei pazienti e quelle postoperatorie nel 13%; tra queste ultime, il 77% apparteneva ai gradi I-II di Clavien, mentre gli eventi di grado III-IV erano meno frequenti ma clinicamente più rilevanti. La complessità anatomica espressa dal R.E.N.A.L. nephrometry score risultava associata alla probabilità di complicanze, sottolineando come l'interpretazione degli esiti debba sempre considerare la difficoltà del caso trattato (54).

La previsione del rischio deve integrare le condizioni generali del paziente e le caratteristiche della neoplasia. Età avanzata, fragilità, obesità, diabete, ipertensione, malattie cardiovascolari, terapia anticoagulante, anemia, ridotta funzione renale e rene unico possono diminuire la riserva fisiologica e rendere clinicamente rilevante anche un evento apparentemente modesto. Sul versante tumorale assumono particolare importanza le dimensioni, la componente endofitica, la sede ilare o centrale, la vicinanza al sistema collettore, l'estensione del contatto con il parenchima e la complessità dei rapporti vascolari. Lo studio collaborativo ERUS, ha mostrato che l'applicazione degli score nefrometrici a modelli virtuali tridimensionali migliora l'accuratezza della previsione delle complicanze rispetto alla sola valutazione bidimensionale (55). Anche le validazioni cliniche del R.E.N.A.L. score confermano il valore della standardizzazione

CAPITOLO II

anatomica, pur senza sostituire il giudizio clinico e l'esperienza dell'équipe (56).

La via di accesso condiziona soprattutto il profilo delle possibili lesioni, senza determinare di per sé una differenza sostanziale nella frequenza complessiva degli eventi maggiori. L'approccio transperitoneale richiede la mobilitazione viscerale e può esporre a lesioni del colon, del duodeno, della milza, del pancreas o del fegato; l'approccio retroperitoneale evita l'ingresso nella cavità peritoneale e offre un tragitto diretto verso l'ilo e la superficie posteriore, ma dispone di uno spazio operativo più ristretto, nel quale un'emorragia improvvisa può compromettere rapidamente la visibilità; anche per questa via vi possono essere lesioni vascolari maggiori. La revisione sistematica di Carbonara e collaboratori, ha evidenziato tassi complessivi e complicanze maggiore sostanzialmente comparabili tra approccio retroperitoneale e transperitoneale robot-assistito, confermando che la scelta deve essere adattata alla sede tumorale, all'anatomia e all'esperienza del centro (57).

L'emorragia costituisce una delle complicanze più temute e può verificarsi durante l'intervento, nelle prime ore postoperatorie oppure in forma ritardata (figura 14). Intraoperatoriamente può derivare dalla lesione dell'arteria o della vena renale durante la preparazione del peduncolo, da un clampaggio incompleto, dal mancato riconoscimento di un'arteria accessoria, dalla sezione di un ramo segmentario o dall'insufficiente controllo dell'emostasi nel letto di resezione. La perdita improvvisa della visibilità deve essere affrontata mantenendo la stabilità degli strumenti, applicando una compressione mirata e un'aspirazione controllata

CAPITOLO II

e identificando l'origine arteriosa o venosa prima di eseguire la sutura. Quando l'emostasi robotica non è ottenibile in condizioni di sicurezza, la conversione a chirurgia aperta o a nefrectomia radicale rappresenta una scelta di salvaguardia e non un fallimento tecnico (58).

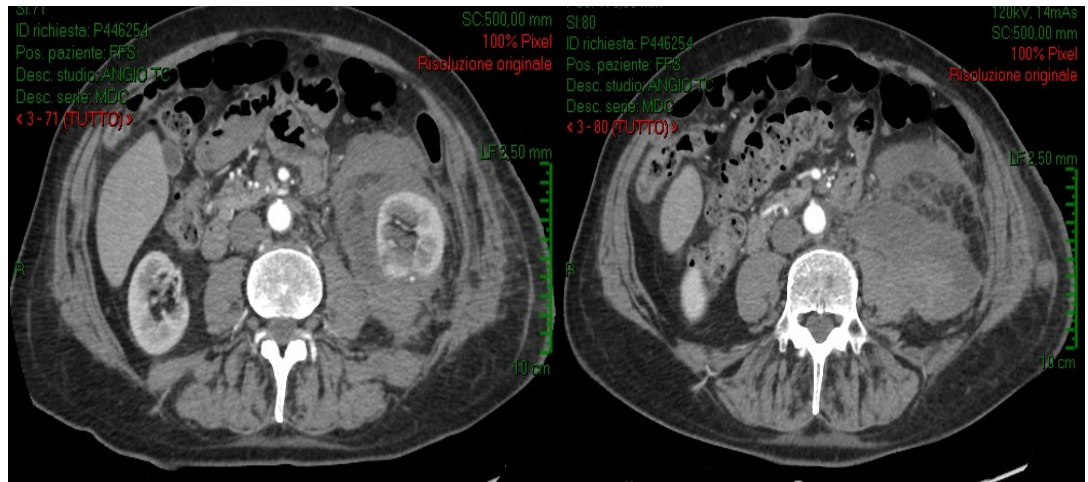


Figura 14. Ematoma perirenale e stravasamento arterioso documentati mediante TC dopo intervento renale.
Fonte: Clinica Urologica del Policlinico San Martino di Genova

Nel periodo postoperatorio il sanguinamento può manifestarsi con ematuria macroscopica, incremento del contenuto ematico nel drenaggio, dolore lombare, tachicardia, ipotensione o riduzione progressiva dell'emoglobina. Un ematoma contenuto (figura 15), in assenza di instabilità emodinamica e di anemia evolutiva, può essere gestito mediante osservazione clinica, controlli seriati dell'emocromo, eventuali trasfusioni. La persistenza dell'anemizzazione, l'ematuria significativa o l'instabilità richiedono una TC multifasica o un'angio-TC. L'angiografia selettiva consente di identificare il ramo responsabile e di eseguire contestualmente un'embolizzazione percutanea superselettiva, preservando quanto

CAPITOLO II

più possibile il parenchima vascolarizzato; la revisione chirurgica è riservata ai casi nei quali l'embolizzazione non sia disponibile, non risulti efficace o non sia compatibile con le condizioni emodinamiche del paziente. La complessità tumorale, la profondità della resezione e alcuni fattori clinici possono aumentare il rischio di eventi emorragici (58,59).

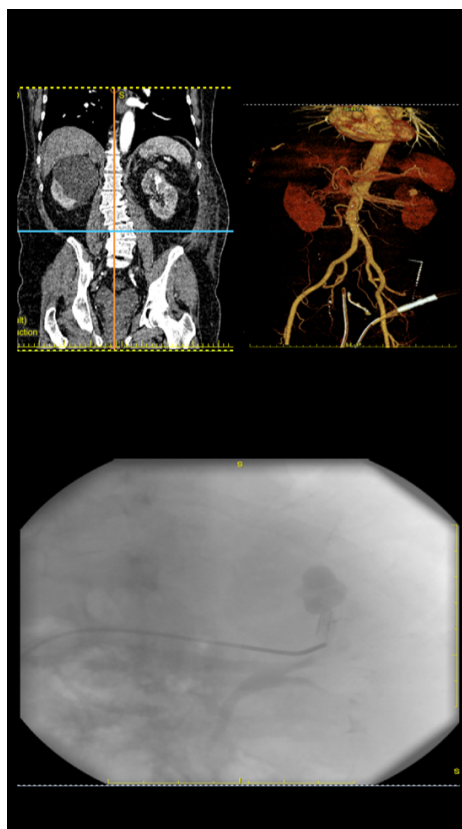


Figura 15. Sanguinamento arterioso post-operatorio trattato mediante embolizzazione endovascolare selettiva. Fonte: Clinica Urologica del Policlinico San Martino di Genova

CAPITOLO II

Lo pseudoaneurisma e la fistola artero-venosa rappresentano manifestazioni vascolari tipicamente ritardate (figura 16). Il primo deriva da una soluzione di continuo parziale della parete arteriosa, contenuta dai tessuti circostanti e ancora comunicante con il lume; la seconda è dovuta a una comunicazione patologica tra un ramo arterioso e uno venoso. Entrambi possono rimanere inizialmente asintomatici e presentarsi dopo giorni o settimane con ematuria intermittente o massiva, dolore al fianco, anemia, sincope o shock. L'ecografia color-Doppler può porre il sospetto, ma l'angio-TC ne definisce sede ed estensione, mentre l'angiografia rappresenta contemporaneamente la metodica diagnostica definitiva ed è propedeutica al trattamento endovascolare. Nelle casistiche contemporanee di nefrectomia parziale robot-assistita, le malformazioni arteriose e le perdite urinarie costituiscono una quota rilevante degli eventi che richiedono un trattamento invasivo (60).



Figura 16. Pseudoaneurisma di un ramo arterioso renale con ematoma perirenale alla TC in fase arteriosa. Fonte: Lee, Hall e Sutherland, Insights into Imaging, 2021, licenza CC BY 4.0 [58].

Le complicanze urinarie originano prevalentemente dall'apertura non riconosciuta o dalla chiusura incompleta del sistema collettore, da una lesione ischemica o termica della pelvi e del giunto pielo-ureterale oppure dalla coesistenza di un'ostruzione distale. L'apertura intenzionale di un calice durante la resezione di una massa centrale o endofitica non costituisce di per sé una complicanza se viene identificata e chiusa adeguatamente; assume significato clinico quando determina uno stravasamento persistente, una fistola o la formazione di un urinoma. Il sospetto nasce in presenza di drenaggio persistente di liquido limpido con concentrazione di creatinina superiore a quella sierica, dolore lombare, febbre, ileo, leucocitosi o raccolta perirenale. L'uro-TC con acquisizione tardiva permette di dimostrare lo

CAPITOLO II

stravaso e di localizzarne l'origine, mentre la pielografia retrograda e quella anterograda sono utili nei casi complessi (58,60).

Una perdita di entità assai modesta, non associata a infezione o ostruzione, può risolversi mantenendo il drenaggio. La persistenza della fistola richiede frequentemente uno stent ureterale doppio J (figura 17); un urinoma voluminoso, sintomatico o infetto necessita di drenaggio percutaneo e, in presenza di infezione, di una terapia antibiotica guidata dagli esami colturali. Lo studio multicentrico U-LEAK ha mostrato l'eterogeneità della gestione clinica: la maggior parte dei pazienti è stata sottoposta a una procedura di drenaggio, con impiego isolato o combinato di stent ureterale, catetere vescicale e drenaggio percutaneo; circa un quinto ha richiesto una seconda procedura prima della risoluzione. Questi dati suggeriscono che il trattamento debba essere graduato sulla portata della perdita, sulla presenza di raccolte, infezione od ostruzione e sull'evoluzione clinica, evitando automatismi terapeutici (61).



Figura 17. Confronto TC: fistola urinosa post-operatoria trattata mediante posizionamento di stent ureterale doppio J per 1 mese.: Fonte Clinica Urologica del Policlinico San Martino di Genova

Le interruzioni complete o le stenosi ischemiche del giunto pielo-ureterale sono rare ma potenzialmente invalidanti. La distinzione tra stravasamento da breccia caliciale, stenosi e perdita completa di continuità richiede l'integrazione di uro-TC, pielografia retrograda e studio anterogrado attraverso nefrostomia (figura 18). Nei casi di completa interruzione possono rendersi necessarie tecniche combinate anterograde e retrograde di ricanalizzazione oppure una ricostruzione chirurgica, con l'obiettivo di ristabilire il drenaggio preservando il rene residuo (62).

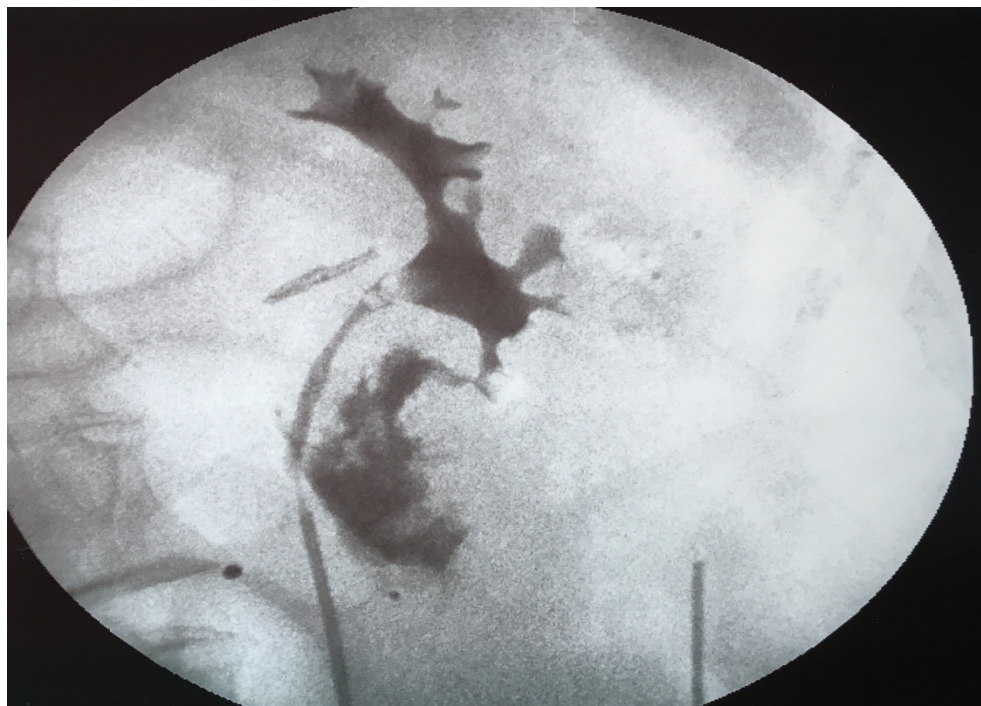


Figura 18. Pielografia ascendente sinistra: evidenza di fistola urinosa con stravasamento di mezzo di contrasto dalla via escretrice. Fonte: Clinica Urologica del Policlinico San Martino di Genova

Le complicanze infettive sono spesso secondarie a ematoma, urinoma, stasi urinaria o contaminazione del campo operatorio. Una febbre isolata nelle prime ore non dimostra necessariamente un'infezione; febbre persistente, dolore crescente, leucocitosi, alterazione degli indici infiammatori o segni sistemici impongono invece urinocoltura, emocolture e imaging alla ricerca di una raccolta. L'antibioticoterapia deve essere accompagnata dal controllo della fonte quando sia presente un ascesso, un urinoma infetto o un ematoma sovrainfetto. Tra le complicanze non urologiche rientrano ritardo di canalizzazione, polmonite, atelettasia, tromboembolismo venoso, aritmie, ischemia miocardica e scompenso cardiaco; la prevenzione comprende valutazione anestesiológica, profilassi tromboembolica individualizzata, mobilizzazione precoce,

CAPITOLO II

adeguato controllo del dolore, fisioterapia respiratoria e correzione degli squilibri emodinamici e metabolici (1,60).

Le lesioni degli organi contigui dipendono soprattutto dalla via di accesso e dalla sede della massa. Nell'approccio transperitoneale la mobilizzazione colica espone a lesioni meccaniche o termiche dell'intestino; sul lato destro devono essere protetti duodeno, fegato e vena cava inferiore, mentre a sinistra assumono rilievo milza, coda pancreatica e colon discendente. Una lesione intestinale non riconosciuta può manifestarsi tardivamente con dolore, peritonite, sepsi o raccolta addominale. Nell'accesso retroperitoneale sono meno probabili le complicanze intraperitoneali, ma possono verificarsi, lesioni muscolari o nervose e difficoltà nel controllo di un'emorragia per la limitata ampiezza dello spazio (57,58).

Le conseguenze sulla funzione renale possono manifestarsi acutamente nel post operatorio oppure risultare evidenti nel follow up e comprendono un danno renale acuto (Acute kidney injury) e uno sviluppo o una progressione di una malattia renale cronica. Il danno non dipende esclusivamente dal tempo di ischemia calda, ma dalla funzione preoperatoria, dalla quantità e qualità del parenchima preservato, dal volume devascularizzato, dal tipo di clampaggio, dall'ipotensione perioperatoria e dalla compressione esercitata dalla renorrafia. Nel periodo postoperatorio devono essere considerate anche cause potenzialmente reversibili, quali ipovolemia, emorragia, farmaci nefrotossici, mezzo di contrasto e ostruzione urinaria.

I margini chirurgici positivi costituiscono un potenziale fattore di rischio di una recidiva locale. Il rischio è tuttavia molto

CAPITOLO II

basso e la presenza microscopica di cellule neoplastiche sul piano di resezione non implica automaticamente una malattia residua clinicamente significativa e non giustifica, in assenza di evidenza macroscopica, una nefrectomia di completamento immediata, che esporrebbe il paziente al rischio di sovratrattamento. Le linee guida EAU raccomandano piuttosto una sorveglianza oncologica più intensa, soprattutto quando il margine positivo si associa a istologia aggressiva, grado elevato o upstaging a pT3a (1).

La valutazione dell'esito complessivo della chirurgia conservativa renale per patologia tumorale deve valutare diversi aspetti. Per questo motivo è stato introdotto il concetto di Trifecta, indicatore composito che integra tre obiettivi fondamentali della nefrectomia parziale: margini chirurgici negativi, assenza di complicanze perioperatorie rilevanti e contenimento dell'ischemia calda entro una soglia prestabilita. La soglia non è uniforme nella letteratura e viene generalmente fissata a meno di 20 o 25 minuti; analogamente, alcuni studi considerano qualsiasi complicanza, mentre altri escludono soltanto gli eventi di grado Clavien-Dindo superiore a II. Nelle casistiche di pazienti con rene unico, il Trifecta è stata definita come associazione di margini negativi, ischemia calda inferiore a 25 minuti e bassa morbilità perioperatoria, confermandone l'utilità come misura sintetica ma anche la dipendenza dalla popolazione analizzata (63).

Se si tengono in considerazione anche i risultati funzionali a 1 anno di distanza dall'intervento ci si può riferire al Pentafecta, che, ai parametri sopra riportati aggiunge il mantenimento di almeno il 90% della funzionalità renale pre-operatoria (eGFR) e

CAPITOLO II

nessun aumento dello stadio di insufficienza renale cronica pre-esistente (64).

Il follow-up dopo nefrectomia parziale deve integrare tre dimensioni: riconoscimento delle complicanze tardive, sorveglianza della funzione renale e controllo oncologico. Alla dimissione il paziente deve essere informato sui sintomi che richiedono una rivalutazione urgente, tra cui ematuria macroscopica, febbre persistente, dolore lombare ingravescente, sincope, dispnea, marcata astenia o riduzione della diuresi. Pseudoaneurisma, fistola artero-venosa e fistola urinosa possono infatti manifestarsi dopo un ricovero apparentemente regolare. Nelle prime settimane la valutazione deve essere guidata dal decorso clinico e comprendere, quando indicato, emocromo, creatinina, eGFR, elettroliti, esame delle urine e imaging mirato; non è giustificato sottoporre indiscriminatamente tutti i pazienti asintomatici ad angio-TC, mentre l'indicazione è determinata dalla presenza di ematuria, anemizzazione o dolore (58,60).

Il follow up oncologico deve essere modulato sul rischio di recidiva. Le linee guida EAU raccomandano il modello di Leibovich per il carcinoma a cellule chiare e l'UISS per gli istotipi non a cellule chiare. Nei pazienti a basso rischio, l'imaging toraco-addominale mediante TC è programmato indicativamente a 6, 18 e 30 mesi, seguito, dopo il terzo anno, da controlli ogni due anni; nel rischio intermedio i controlli sono più ravvicinati, generalmente a 6, 12, 24 e 36 mesi, quindi annuali e successivamente biennali. Nei pazienti ad alto rischio la sorveglianza è più intensa, con TC a 3, 6, 12, 18, 24 e 36 mesi, quindi annuale oltre il terzo anno e biennale oltre il quinto. La TC

CAPITOLO II

indicata nei protocolli EAU comprende torace e addome; la RM addominale può sostituire la TC quando sia opportuno ridurre l'esposizione a radiazioni o al mezzo di contrasto iodato. Ecografia e radiografia del torace hanno una sensibilità inferiore per piccole recidive o metastasi, mentre PET-TC e scintigrafia ossea non sono raccomandate di routine in assenza di indicazioni cliniche specifiche (1).

Il follow-up funzionale deve proseguire secondo le necessità cliniche anche quando l'imaging oncologico venga diradato o interrotto. Esso comprende creatinina, eGFR, pressione arteriosa, esame urine e controllo dei fattori di rischio cardiovascolari. Una valutazione nefrologica è particolarmente appropriata nei pazienti con malattia renale cronica preesistente o indotta dal trattamento, nuovo valore basale di eGFR inferiore a 45 ml/min/1,73 m², rene unico, proteinuria, diabete, ipertensione o progressivo deterioramento funzionale. La presenza di margini positivi, tumori superiori a 7 cm, grado elevato, stadio pT3a o caratteristiche istologiche aggressive richiede un'intensificazione della sorveglianza. Al contrario, nei pazienti a basso rischio, anziani o con rilevanti comorbidità, la durata dell'imaging può essere discussa considerando aspettativa di vita, rischio competitivo di morte e preferenze individuali, mantenendo comunque il monitoraggio renale e cardiovascolare (1).

CAPITOLO III.
TUMORI DEL PARENCHIMA RENALE:
CONFRONTO FRA TRATTAMENTO
CHIRURGICO CONSERVATIVO
LAPAROSCOPICO ROBOT-ASSISTITO
TRANSPERITONEALE VERSUS
RETROPERITONEALE

3.1 INTRODUZIONE

Le neoformazioni renali rappresentano un gruppo eterogeneo di lesioni, comprendente neoplasie maligne e formazioni benigne che non sempre possono essere distinte con certezza mediante la sola diagnostica per immagini. La crescente diffusione dell'ecografia, della tomografia computerizzata e della risonanza magnetica ha determinato un aumento delle diagnosi incidentali di tumori renali di piccole dimensioni, spesso identificati in pazienti asintomatici. Questo cambiamento epidemiologico ha favorito lo sviluppo di strategie terapeutiche orientate non soltanto al controllo oncologico, ma anche alla preservazione della funzione renale e alla riduzione della morbidità perioperatoria.

Per i tumori renali localizzati in stadio clinico T1(12), la nefrectomia parziale costituisce il trattamento chirurgico di riferimento quando tecnicamente realizzabile. Le linee guida della European Association of Urology raccomandano la chirurgia conservativa per le neoplasie T1, in quanto consente di ottenere un

CAPITOLO III

controllo oncologico comparabile alla nefrectomia radicale, con un migliore risultato sulla funzionalità renale (1). La conservazione nefronica assume particolare importanza nei pazienti con ridotta funzione renale preoperatoria, rene unico, neoplasie bilaterali o comorbidità associate a un rischio di progressione della malattia renale cronica.

L'introduzione della chirurgia robot-assistita ha ampliato le indicazioni alla nefrectomia parziale mini-invasiva. La visione tridimensionale, la stabilità dell'immagine, l'articolazione degli strumenti e la maggiore precisione della sutura facilitano le fasi di escissione tumorale e ricostruzione renale. Queste caratteristiche consentono di affrontare anche lesioni di significativa complessità anatomica, mantenendo tempi di ischemia contenuti e riducendo la necessità di conversione a chirurgia aperta o nefrectomia radicale.

La nefrectomia parziale robot-assistita può essere eseguita mediante accesso transperitoneale o retroperitoneale. L'approccio transperitoneale è quello maggiormente impiegato, offre un ampio spazio di lavoro e immediati punti di repere anatomici; richiede tuttavia l'accesso alla cavità peritoneale, la mobilizzazione del colon e, in alcuni casi, la manipolazione di organi intraperitoneali. L'accesso retroperitoneale consente invece di raggiungere direttamente il rene e l'ilo renale, evitando l'apertura della cavità peritoneale. Esso appare particolarmente vantaggioso per le neoplasie posteriori, ma presenta uno spazio operativo più ristretto e una curva di apprendimento più difficoltosa.

Le evidenze scientifiche disponibili non dimostrano una superiorità di uno dei due accessi. Gli studi comparativi sono

prevalentemente retrospettivi e risentono della selezione anatomica dei pazienti: le lesioni posteriori e di minori dimensioni vengono più frequentemente trattate per via retroperitoneale, mentre quelle anteriori, voluminose o complesse vengono spesso indirizzate all'accesso transperitoneale (44,57). Le più recenti revisioni sistematiche suggeriscono un possibile vantaggio dell'accesso retroperitoneale in termini di durata dell'intervento, perdita ematica e degenza, a fronte di risultati simili per tempo d'ischemia, margini chirurgici, complicanze maggiori e funzione renale residua (57,65).

Lo scopo del presente studio è quello di confrontare gli outcome perioperatori, anatomicopatologici e funzionali a breve termine della nefrectomia parziale robot-assistita (RAPN) con approccio transperitoneale (TP) e retroperitoneale (RP), in una coorte consecutiva di pazienti con lesioni renali di diametro non superiore a 7 cm (stadi clinici cT1a-cT1b).

3.2 MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico su pazienti sottoposti a nefrectomia parziale robot-assistita per lesioni del parenchima renale, tra gennaio 2022 e febbraio 2026, presso la Clinica Urologica del Policlinico San Martino di Genova. Tutti gli interventi sono stati eseguiti da operatori con consolidata esperienza nella chirurgia robot-assistita renale.

CAPITOLO III

L'ipotesi dello studio è che i due approcci garantiscano risultati funzionali comparabili, con possibili differenze in alcuni parametri perioperatori legati alla tipologia di approccio, con possibili vantaggi per quello retroperitoneale che richiede minori dissezioni.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi sulla base della via di accesso: approccio retroperitoneale (RP) e approccio transperitoneale (TP).

L'assegnazione all'accesso chirurgico non è avvenuta mediante randomizzazione, ma sulla base della valutazione preoperatoria, della sede e complessità della neoplasia, delle caratteristiche del paziente e dell'esperienza dell'équipe. La maggior parte degli interventi è stata effettuata da due chirurghi esperti in chirurgia robotica (> 500 interventi oncologici ciascuno).

I dati sono stati ricavati dalla documentazione clinica, dai referti radiologici, dalle schede operatorie, dai risultati di laboratorio e dai referti anatomopatologici. Le informazioni sono state organizzate in un database (Microsoft Excel). L'analisi è stata condotta nel rispetto dei principi della Dichiarazione di Helsinki e delle disposizioni applicabili agli studi retrospettivi.

Criteri di inclusione ed esclusione

Sono stati considerati eleggibili i pazienti adulti (> 18 anni) sottoposti a nefrectomia parziale robot-assistita mediante accesso transperitoneale o retroperitoneale per una lesione renale radiologicamente suscettibile di trattamento conservativo, con diametro massimo non superiore a 7 cm e disponibilità dei dati clinici, operatori e anatomopatologici necessari all'analisi. La

CAPITOLO III

selezione è stata effettuata sulla base dell'indicazione chirurgica preoperatoria; pertanto, sono state mantenute nella coorte anche le lesioni risultate benigne all'esame istologico definitivo. Non sono state eseguite biopsie prima dell'intervento chirurgico.

Sono stati esclusi i pazienti con lesioni maggiori di 7 cm, quelli sottoposti a nefrectomia radicale, chirurgia open o laparoscopia non robot-assistita e i casi nei quali la documentazione non consentiva di identificare la via di accesso o di ricostruire gli endpoint principali.

Raccolta dei dati e variabili analizzate

Per ogni paziente sono state raccolte le variabili demografiche e cliniche considerate potenzialmente rilevanti per la valutazione perioperatoria: età, sesso, altezza, peso, indice di massa corporea, abitudine tabagica, familiarità oncologica, terapia anticoagulante, ipertensione arteriosa, diabete mellito, cardiopatia, precedente chirurgia addominale e precedente chirurgia renale. ASA score ed ECOG Performance Status non sono stati inclusi nell'analisi finale, in coerenza con la scelta metodologica di escludere variabili caratterizzate da elevata incompletezza e limitata utilità ai fini del confronto principale.

Le caratteristiche tumorali comprendevano lato, diametro massimo, sede anteriore o posteriore, posizione polare, rapporto con la via escrettrice, componente esofitica o endofitica e score nefrometrici secondo i sistemi PADUA e R.E.N.A.L. Tali parametri sono stati utilizzati per descrivere la complessità anatomica e valutare l'eventuale selezione differenziale dell'accesso.

CAPITOLO III

Le variabili intraoperatorie comprendevano tempo operatorio, tempo di ischemia renale, perdita ematica stimata e complicanze intraoperatorie. Gli outcome postoperatori includevano durata della degenza, complicanze, necessità di procedure aggiuntive e parametri di laboratorio. Le complicanze postoperatorie, sono state registrate secondo la classificazione di Clavien–Dindo (53).

Gli outcome anatomopatologici comprendevano istotipo, grado nucleare, stadio patologico TNM, margini chirurgici, invasione del seno renale, necrosi tumorale e differenziazione sarcomatoide. La valutazione patologica è stata effettuata da due anatomopatologici esperti in uropatologia. L'inclusione degli oncocitomi, degli angiomiolipomi e delle altre lesioni benigne riflette l'incertezza diagnostica preoperatoria propria delle lesioni renali trattate chirurgicamente.

Gli esami ematochimici comprendevano emoglobina, creatinina ed eGFR nel periodo preoperatorio, in prima giornata postoperatoria e in terza giornata postoperatoria. Sono state calcolate le variazioni rispetto al basale. È stato inoltre considerato il raggiungimento del Trifecta quale indicatore composito di qualità chirurgica (63).

Procedura chirurgica

Tutti gli interventi sono stati eseguiti con tecnica robot-assistita. La pianificazione preoperatoria si è basata sullo studio della tomografia computerizzata o della risonanza magnetica, con particolare attenzione a dimensioni, sede, profondità, rapporti con l'ilo e il sistema collettore e distribuzione vascolare. L'accesso è

CAPITOLO III

stato scelto in funzione dell'anatomia tumorale e dell'esperienza dell'operatore.

Nell'approccio transperitoneale il paziente è stato posizionato in decubito laterale; dopo la creazione dello pneumoperitoneo e il posizionamento dei trocar, il colon è stato mobilizzato medialmente per esporre la fascia di Gerota e il rene. Sono stati identificati l'uretere, i vasi gonadici e l'ilo renale. La neoplasia è stata localizzata mediante ispezione e, ove necessario, ecografia intraoperatoria.

Nell'approccio retroperitoneale il paziente è stato posizionato in decubito laterale a circa 90° con flessione del tavolo operatorio. Lo spazio retroperitoneale è stato creato mediante dissezione smussa e successiva insufflazione. Dopo il posizionamento dei trocar sono stati identificati il muscolo psoas, l'uretere, la fascia di Gerota e i vasi renali. Tale accesso ha consentito di raggiungere direttamente l'ilo e la superficie posteriore del rene senza mobilizzare il colon.

In entrambe le tecniche, dopo l'esposizione del tumore è stato quasi sempre clampata l'arteria, ovvero il ricorso a un'exeresi *clamp less* è stato riservato a casi molto selezionati. La massa è stata asportata mediante enucleazione, enucleoresezione o resezione standard in relazione al piano anatomico. La renorrafia è stata eseguita con tecnica sliding clips con Hem-o-lok, con uno o due strati a seconda del caso (50,51,52). In presenza di un'apertura della via escrettrice, la chiusura è avvenuta con sutura a sé stante o incorporata nella sutura midollare. Non è mai stato applicato un doppio J preventivo a fine intervento. Il pezzo è stato

CAPITOLO III

estratto in un apposito sacchetto protettivo e inviato all'esame anatomopatologico.

Endpoint dello studio

L'endpoint principale era il confronto degli outcome perioperatori tra approccio RP e TP, con particolare riferimento a tempo operatorio, ischemia, perdita ematica e durata della degenza. Gli endpoint secondari comprendevano complicanze intraoperatorie e postoperatorie secondo Clavien–Dindo, margini chirurgici, caratteristiche patologiche, variazioni di emoglobina, creatinina ed eGFR e raggiungimento del Trifecta. Gli outcome oncologici a lungo termine non sono stati considerati conclusivi in assenza di un follow-up prolungato.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state descritte mediante mediana e intervallo interquartile, mentre quelle categoriche mediante frequenze assolute e percentuali. Il confronto tra gruppi è stato effettuato con il test della somma dei ranghi di Wilcoxon per le variabili continue e con il test esatto di Fisher per quelle categoriche. I test erano a due code e la significatività statistica è stata fissata a $p < 0,05$. I dati mancanti sono stati mantenuti e riportati per ciascuna variabile; le percentuali sono state calcolate sui dati disponibili.

3.3 RISULTATI

Popolazione in studio

Le caratteristiche basali della popolazione sono raccolte nella tabella n.1. La coorte comprendeva 267 pazienti: 106 (39,7%) sottoposti ad accesso retroperitoneale e 161 (60,3%) ad accesso transperitoneale. L'età mediana era pari a 66 anni in entrambi i gruppi. Non sono emerse differenze statisticamente significative nella distribuzione del sesso, nelle variabili antropometriche disponibili, nell'abitudine tabagica, nella familiarità, nella terapia anticoagulante, nell'ipertensione, nel diabete, nella cardiopatia o nei precedenti interventi addominali e renali.

Le caratteristiche cliniche osservate delineano quindi due popolazioni generalmente comparabili sotto il profilo demografico e delle principali comorbidità registrate.

Tabella 1. Caratteristiche basali della popolazione

Caratteristica	Totale N = 267	Retroperitoneale N = 106	Transperitoneale N = 161	p-value
Età (anni), mediana (IQR)	66 (57-74)	66 (59-74)	66 (57-73)	0.7
Sesso, n (%)				0.5
1 (UOMO)	188 (70%)	72 (68%)	116 (72%)	
2 (DONNA)	79 (30%)	34 (32%)	45 (28%)	
Altezza (cm), mediana (IQR)	1.70 (1.65-1.78)	1.70 (1.64-1.77)	1.71 (1.67-1.78)	0.5
Dati mancanti	92	39	53	
Peso (kg), mediana (IQR)	78 (70-88)	76 (70-85)	80 (70-90)	0.4
Dati mancanti	93	39	54	
BMI, mediana (IQR)	26.0 (23.5-29.0)	25.7 (23.0-28.4)	26.1 (23.7-29.4)	0.4
Dati mancanti	92	39	53	

CAPITOLO III

Caratteristica	Totale N = 267	Retroperitoneale N = 106	Transperitoneale N = 161	p-value
Fumo, n (%)	131 (49%)	47 (44%)	84 (52%)	0.2
Familiarità, n (%)	57 (21%)	25 (24%)	32 (20%)	0.5
Terapia anticoagulante, n (%)	51 (19%)	24 (23%)	27 (17%)	0.3
Ipertensione arteriosa, n (%)	133 (50%)	55 (52%)	78 (48%)	0.6
Diabete mellito, n (%)	45 (17%)	18 (17%)	27 (17%)	>0.9
Cardiopatía, n (%)	32 (12%)	10 (9.4%)	22 (14%)	0.3
Pregressa chirurgia addominale, n (%)	87 (33%)	37 (35%)	50 (31%)	0.6
Pregressa chirurgia renale, n (%)	17 (6.4%)	8 (7.5%)	9 (5.6%)	0.6

Dati espressi come mediana (IQR) o n (%). Test della somma dei ranghi di Wilcoxon per le variabili continue e test esatto di Fisher per quelle categoriche.

Caratteristiche della neoplasia

Le caratteristiche anatomiche della neoplasia sono raccolte nella tabella n.2. La distribuzione per lato e posizione polare non differiva significativamente tra i gruppi. Il diametro tumorale mediano era invece inferiore nel gruppo RP: 2,8 cm rispetto a 3,4 cm nel gruppo TP ($p < 0,001$). La sede della lesione mostrava una marcata associazione con l'accesso: l'89% dei tumori RP era posteriore, mentre l'83% dei tumori TP era anteriore ($p < 0,001$).

Il coinvolgimento del sistema collettore era presente nel 14% dei casi RP e nel 24% dei casi TP ($p = 0,062$). Anche il PADUA e il R.E.N.A.L. score mostravano una tendenza verso una maggiore complessità nel gruppo TP: i tumori PADUA ad alto rischio rappresentavano il 19% dei casi TP e l'8,6% dei casi RP; quelli R.E.N.A.L. ad alto rischio il 9,9% e il 2,8%, rispettivamente. Le differenze erano prossime ma non inferiori alla soglia di significatività. Nel complesso, questi dati documentano una selezione anatomica dell'accesso, con prevalenza di masse più piccole e posteriori nel gruppo RP.

CAPITOLO III

Tabella 2. Caratteristiche anatomiche della neoplasia

Caratteristica	Totale N= 267	Retroperitoneale N = 106	Transperitoneale N = 161	p-value
Lato				0.3
Bilaterale	5 (1.9%)	2 (1.9%)	3 (1.9%)	
Sinistro	118 (44%)	41 (39%)	77 (48%)	
Destro	144 (54%)	63 (59%)	81 (50%)	
Diametro del tumore (cm)	3.10 (2.20-4.00)	2.80 (2.00-3.50)	3.40 (2.40-4.70)	<0.001
Face				<0.001
Anteriore	146 (55%)	12 (11%)	134 (83%)	
Posteriore	121 (45%)	94 (89%)	27 (17%)	
Posizione sul rene				0.3
Polo superiore	88 (33%)	30 (29%)	58 (36%)	
Mesorenale	93 (35%)	36 (34%)	57 (35%)	
Polo inferiore	85 (32%)	39 (37%)	46 (29%)	
Dati mancanti	1	1	0	
UCS invasion				0.062
Not involved	214 (80%)	91 (86%)	123 (76%)	
Involved	53 (20%)	15 (14%)	38 (24%)	
Exophytic rate				0.3
>50%	129 (48%)	56 (53%)	73 (45%)	
<50%	99 (37%)	33 (31%)	66 (41%)	
Endophytic	39 (15%)	17 (16%)	22 (14%)	
PADUA risk group				0.063
Low (6-7)	135 (51%)	59 (56%)	76 (47%)	
Intermediate (8-9)	92 (35%)	37 (35%)	55 (34%)	
High (≥10)	39 (15%)	9 (8.6%)	30 (19%)	

CAPITOLO III

Caratteristica	Totale N= 267	Retroperitoneale N = 106	Transperitoneale N = 161	p-value
Dati mancanti	1	1	0	
R.E.N.A.L. risk group				0.064
Low (4-6)	165 (62%)	71 (67%)	94 (58%)	
Intermediate (7-9)	83 (31%)	32 (30%)	51 (32%)	
High (10-12)	19 (7.1%)	3 (2.8%)	16 (9.9%)	

Dati espressi come mediana (IQR) o n (%). Test della somma dei ranghi di Wilcoxon per le variabili continue e test esatto di Fisher per quelle categoriche.

Risultati intraoperatori

I risultati intraoperatori sono raccolti nella tabella n.3

Il tempo operatorio mediano era pari a 110 minuti nel gruppo RP e a 140 minuti nel gruppo TP, con una differenza statisticamente significativa di 30 minuti ($p < 0,001$). Il tempo di ischemia mediano era invece sovrapponibile: 17 minuti nel gruppo RP e 19 minuti nel gruppo TP ($p = 0,14$).

La perdita ematica stimata era inferiore nel gruppo RP, con una mediana di 50 mL rispetto a 100 mL nel gruppo TP ($p < 0,001$). Le complicanze intraoperatorie si sono verificate in 2 pazienti RP (1,9%) e in 7 pazienti TP (4,3%), senza una differenza statisticamente significativa ($p = 0,3$).

CAPITOLO III

Tabella 3. Risultati intraoperatori

Caratteristica	Totale N = 267	Retroperitoneale N = 106	Transperitoneale N = 161	p-value
Tempo operatorio (min)	130 (105-165)	110 (90-140)	140 (120-180)	<0.001
Ischemia	17 (14-23)	17 (13-21)	19 (14-24)	0.14
Perdita ematica stimata (cc)	80 (50-100)	50 (50-80)	100 (50-150)	<0.001
Dati mancanti	1	0	1	
Complicanze intraoperatorie	9 (3.4%)	2 (1.9%)	7 (4.3%)	0.3

Dati espressi come mediana (IQR) o n (%). Test della somma dei ranghi di Wilcoxon per le variabili continue e test esatto di Fisher per quelle categoriche.

Complicanze postoperatorie

Le complicanze post operatorie sono state riportate nel grafico n.1.

Sono state valutate secondo la classificazione di Clavien–Dindo e, ai fini dell’analisi, suddivise in complicanze minori (gradi I–II) e maggiori (gradi III–V). Complessivamente, 49 dei 267 pazienti inclusi nello studio hanno presentato almeno una complicanza postoperatoria, con un’incidenza complessiva del 18,4%. Nel gruppo transperitoneale sono state osservate complicanze in 30 dei 161 pazienti (18,6%), mentre nel gruppo retroperitoneale sono stati registrati 19 eventi su 106 pazienti (17,9%). Il confronto tra i due approcci non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa nell’incidenza complessiva delle complicanze postoperatorie ($p>0,9$). Tra i 30 pazienti con complicanze sottoposti ad approccio transperitoneale, 28 (93,3%) hanno presentato complicanze minori e 2 (6,7%) complicanze maggiori. Nel gruppo retroperitoneale, 17 dei 19 pazienti complicati (89,5%) hanno sviluppato eventi minori e 2 (10,5%)

CAPITOLO III

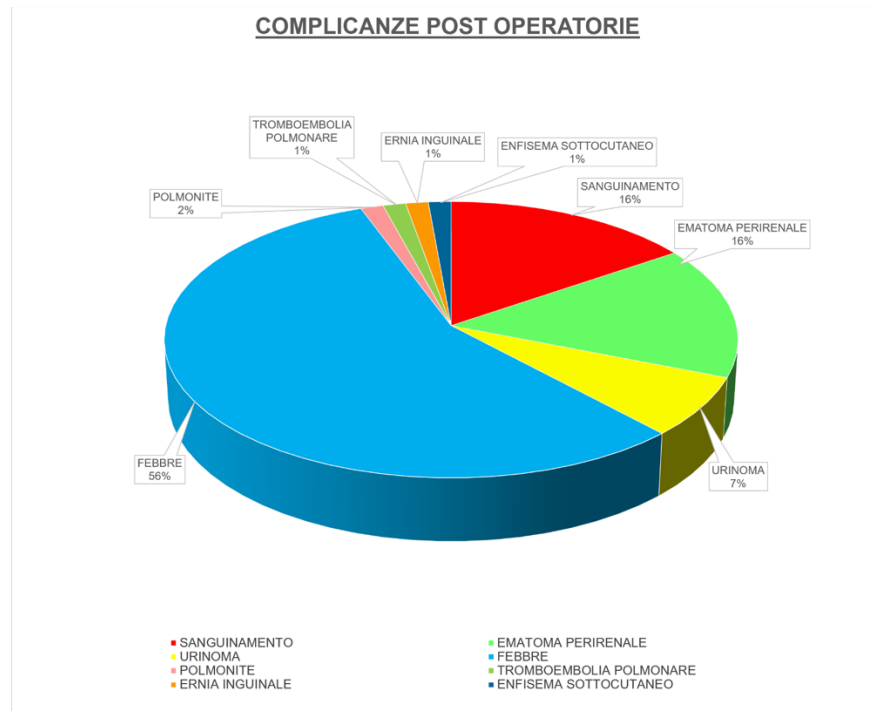
eventi maggiori. Considerando complessivamente i pazienti che hanno presentato complicanze, 45 su 49 (91,8%) hanno riportato eventi di grado minore e 4 su 49 (8,2%) eventi di grado maggiore. Anche la distribuzione delle complicanze maggiori non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due approcci ($p=0,65$).

Per quanto riguarda la tipologia degli eventi postoperatori, la febbre ha rappresentato la complicanza più frequentemente registrata (56%), seguita dal sanguinamento e dall'ematoma perirenale, entrambi pari al 16%. L'urinoma ha costituito il 7% delle complicanze, mentre la polmonite ha rappresentato il 2%. Tromboembolia polmonare, ernia inguinale ed enfisema sottocutaneo sono risultati meno frequenti, rappresentando ciascuno l'1% degli eventi registrati.

Nel complesso, la morbilità postoperatoria è risultata prevalentemente costituita da complicanze di grado minore, senza differenze significative tra l'approccio transperitoneale e quello retroperitoneale né nell'incidenza complessiva né nella gravità degli eventi.

CAPITOLO III

Grafico 1



Outcome anatomopatologici

Gli outcome anatomopatologici sono raccolti nella tabella n.4.

La distribuzione degli istotipi non differiva tra i gruppi ($p=0,6$). Il carcinoma a cellule chiare rappresentava il 51% dell'intera coorte, seguito dal carcinoma papillare (21%), dal carcinoma cromofobo (7,1%) e dalle lesioni benigne, principalmente oncocitoma e angiomiolipoma. Anche il grado nucleare era distribuito in modo simile tra i due gruppi.

Lo stadio patologico differiva significativamente ($p=0,007$): il pT1a era più frequente nel gruppo RP rispetto al TP (68% vs 48%), mentre pT1b, pT2 e pT3a erano proporzionalmente più rappresentati nel gruppo TP. Tale distribuzione è coerente con il maggiore diametro tumorale osservato nel gruppo transperitoneale. I margini chirurgici erano positivi nel 13% dei

CAPITOLO III

casi RP e nel 12% dei casi TP ($p=0,8$). Non sono state osservate differenze significative per invasione del seno renale, necrosi o componente sarcomatoide.

Tabella 4. Outcome anatomopatologici

Caratteristica	Totale N = 267	Retroperitoneale N = 106	Transperitoneale N = 161	p-value
Istologia tumorale				0.6
CCR, cellule chiare	136 (51%)	53 (50%)	83 (52%)	
CCR, papillare	56 (21%)	24 (23%)	32 (20%)	
CCR, cromofobo	19 (7.1%)	9 (8.5%)	10 (6.2%)	
Oncocitoma	38 (14%)	12 (11%)	26 (16%)	
Angiomiolipoma	12 (4.5%)	4 (3.8%)	8 (5.0%)	
CCR, eosinofilo solido-cistico	3 (1.1%)	2 (1.9%)	1 (0.6%)	
CCR, mucinoso tubulare a cellule fusate	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.6%)	
Tumore misto epiteliale e stromale	1 (0.4%)	1 (0.9%)	0 (0%)	
Leiomioma	1 (0.4%)	1 (0.9%)	0 (0%)	
Grado nucleare				0.5
Non classificabile	70 (26%)	27 (25%)	43 (27%)	
Grado 1	1 (0.4%)	1 (0.9%)	0 (0%)	
Grado 2	133 (50%)	56 (53%)	77 (48%)	
Grado 3	63 (24%)	22 (21%)	41 (25%)	
Stadio patologico TNM				0.007
Benigno	54 (20%)	20 (19%)	34 (21%)	
pT1a	149 (56%)	72 (68%)	77 (48%)	
pT1b	49 (18%)	12 (11%)	37 (23%)	
pT2	4 (1.5%)	0 (0%)	4 (2.5%)	
pT3a	10 (3.8%)	2 (1.9%)	8 (5.0%)	
pT3b	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
pT4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

CAPITOLO III

Caratteristica	Totale N = 267	Retroperitoneale N = 106	Transperitoneale N = 161	p-value
Dati mancanti	1	0	1	
Margini chirurgici positivi				0.8
No	234 (88%)	92 (87%)	142 (88%)	
Sì	33 (12%)	14 (13%)	19 (12%)	
Invasione del seno renale				>0.9
No	265 (99%)	105 (99%)	160 (99%)	
Sì	2 (0.7%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)	
Necrosi tumorale				0.13
No	243 (91%)	100 (94%)	143 (89%)	
Sì	24 (9.0%)	6 (5.7%)	18 (11%)	
Figure sarcomatoidi				>0.9
No	265 (99%)	105 (99%)	160 (99%)	
Sì	2 (0.7%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)	

Dati espressi come mediana (IQR) o n (%). Test della somma dei ranghi di Wilcoxon per le variabili continue e test esatto di Fisher per quelle categoriche.

Outcome funzionali e degenza

I Parametri ematochimici, funzione renale, degenza e Trifecta sono raccolti nella tabella n.5.

I valori di emoglobina preoperatori e postoperatori erano simili nei due gruppi. La variazione tra il valore preoperatorio e la prima giornata non differiva significativamente, nonostante la minore perdita ematica stimata nel gruppo RP. Anche i valori di creatinina erano sovrapponibili in tutte le rilevazioni.

L'eGFR preoperatorio era inferiore nel gruppo RP: 71 rispetto a 79 mL/min/1,73 m² (p=0,023). In prima e terza giornata postoperatoria non sono emerse differenze significative e la variazione precoce rispetto al basale era comparabile. La degenza

CAPITOLO III

mediana era pari a tre giorni nel gruppo RP e quattro giorni nel gruppo TP ($p < 0,001$). L'obiettivo Trifecta è stato raggiunto nel 64% dei pazienti di entrambi i gruppi ($p > 0,9$).

Tabella 5. Parametri ematochimici, funzione renale, degenza e Trifecta

Caratteristica	Totale N = 267	Retroperitoneale N = 106	Transperitoneale N = 161	p-value
Hb preoperatoria (g/dL)	13.40 (12.35-14.30)	13.20 (12.00-14.20)	13.50 (12.50-14.50)	0.12
Dati mancanti	3	0	3	
Hb I GPO (g/dL)	13.20 (12.00-14.00)	13.10 (12.00-14.00)	13.30 (12.00-14.00)	0.6
Hb III GPO (g/dL)	12.80 (11.70-13.70)	12.80 (11.60-13.70)	12.70 (11.80-13.70)	>0.9
Δ Hb I GPO - preoperatoria (g/dL)	-0.10 (-0.55-0.00)	0.00 (-0.50-0.00)	-0.10 (-0.70-0.00)	0.3
Dati mancanti	3	0	3	
Creatinina preoperatoria (mg/dL)	1.00 (0.84-1.17)	1.00 (0.90-1.20)	1.00 (0.80-1.11)	0.2
Dati mancanti	3	1	2	
Creatinina I GPO (mg/dL)	1.00 (0.90-1.20)	1.00 (0.87-1.20)	1.00 (0.90-1.20)	0.6
Creatinina III GPO (mg/dL)	1.00 (0.90-1.20)	1.00 (0.90-1.20)	1.00 (0.90-1.20)	0.6
eGFR preoperatorio	75 (60-89)	71 (57-85)	79 (62-90)	0.023
eGFR I GPO	73 (56-86)	70 (54-84)	74 (58-87)	0.2
eGFR III GPO	71 (55-87)	72 (50-85)	71 (58-87)	0.5
Δ eGFR I GPO - preoperatorio	0 (-8-1)	0 (-7-4)	-1 (-8-0)	0.063
Tempo alla dimissione (giorni)	3.00 (3.00-4.00)	3.00 (3.00-4.00)	4.00 (3.00-4.00)	<0.001
Trifecta				>0.9
Non raggiunto	96 (36%)	38 (36%)	58 (36%)	
Raggiunto	171 (64%)	68 (64%)	103 (64%)	

Dati espressi come mediana (IQR) o n (%). Test della somma dei ranghi di Wilcoxon per le variabili continue e test esatto di Fisher per quelle categoriche.

3.4 DISCUSSIONE

Il presente studio ha confrontato gli esiti della nefrectomia parziale robot-assistita mediante accesso retroperitoneale e transperitoneale in 267 pazienti. I risultati mostrano una riduzione del tempo operatorio, della perdita ematica stimata e della degenza postoperatoria, nel gruppo RP, mentre tempo di ischemia,

CAPITOLO III

complicanze intraoperatorie, margini chirurgici, funzione renale precoce e Trifecta erano sovrapponibili nei due gruppi. Il dato centrale non è tuttavia la dimostrazione di una superiorità assoluta dell'accesso retroperitoneale, bensì la conferma che entrambi gli approcci possono garantire risultati adeguati quando selezionati sulla base dell'anatomia tumorale.

Interpretazione dei risultati

Le caratteristiche demografiche, antropometriche e cliniche considerate erano complessivamente comparabili tra i due gruppi. Non sono state osservate differenze significative per età, sesso, indice di massa corporea, abitudine tabagica, ipertensione arteriosa, diabete mellito, cardiopatia, terapia anticoagulante o precedenti interventi addominali e renali. Questo dato suggerisce che la scelta della via di accesso sia stata determinata principalmente dalle caratteristiche anatomiche della neoplasia e dall'esperienza dell'équipe chirurgica, piuttosto che dalle condizioni cliniche generali del paziente.

La principale eterogeneità ha riguardato le caratteristiche tumorali. Il diametro mediano della neoplasia era pari a 2,8 cm nel gruppo retroperitoneale e a 3,4 cm nel gruppo transperitoneale, con una differenza statisticamente significativa. Inoltre, l'89% delle lesioni trattate mediante accesso retroperitoneale era localizzato sulla superficie posteriore del rene, mentre l'83% delle neoplasie trattate per via transperitoneale era anteriore.

Anche i sistemi nefrometrici PADUA e R.E.N.A.L. mostravano una tendenza verso una maggiore complessità anatomica nel gruppo transperitoneale. Sebbene tali differenze

CAPITOLO III

non abbiano raggiunto la soglia convenzionale di significatività statistica, i tumori classificati ad alta complessità erano proporzionalmente più frequenti nel gruppo transperitoneale. Analogamente, il coinvolgimento del sistema collettore urinario era più frequente nel gruppo transperitoneale. Questa distribuzione conferma l'esistenza di una selezione anatomica della via di accesso. L'approccio retroperitoneale consente di raggiungere direttamente la superficie posteriore del rene e l'ilo renale, evitando l'ingresso nella cavità peritoneale e la mobilizzazione del colon. L'accesso transperitoneale offre invece uno spazio operativo più ampio, una maggiore libertà di movimento degli strumenti e punti di repere anatomici generalmente più familiari, risultando particolarmente utile per le lesioni anteriori, ilari o di maggiori dimensioni.

La differente selezione dei casi determina un potenziale *confounding by indication*: i risultati perioperatori migliori osservati nel gruppo retroperitoneale possono essere correlati sia alla via di accesso sia alle minori dimensioni e alla più favorevole localizzazione delle neoplasie trattate. Di conseguenza, i risultati non aggiustati non permettono di stabilire un rapporto causale tra approccio retroperitoneale e miglioramento degli outcome perioperatori.

Il tempo operatorio mediano è risultato inferiore di circa 30 minuti come mediana nel gruppo retroperitoneale, essendo pari a 110 minuti rispetto ai 140 minuti del gruppo transperitoneale. Questo risultato può essere spiegato dal tragitto più diretto verso il rene e l'ilo, dalla mancata mobilizzazione del colon e dalla riduzione delle manovre necessarie per esporre la lesione.

CAPITOLO III

Il tempo di ischemia è risultato invece sovrapponibile tra i due gruppi: 17 minuti per l'approccio retroperitoneale e 19 minuti per quello transperitoneale. La mancanza di una differenza significativa suggerisce che, una volta completate l'esposizione e l'identificazione della neoplasia, le fasi propriamente renali della procedura — clampaggio, resezione tumorale, emostasi e renorrafia — siano state eseguite con un'efficienza sostanzialmente analoga.

Il vantaggio osservato nel tempo operatorio retroperitoneale sembra quindi interessare soprattutto la fase di accesso e preparazione del campo chirurgico, piuttosto che la fase di resezione tumorale. Questo elemento è clinicamente rilevante, poiché suggerisce che la maggiore rapidità dell'approccio retroperitoneale non sia stata ottenuta attraverso una riduzione delle fasi necessarie al controllo oncologico o alla ricostruzione renale.

La perdita ematica stimata era significativamente inferiore nel gruppo retroperitoneale, con una mediana di 50 mL rispetto a 100 mL nel gruppo transperitoneale. La differenza non è comunque clinicamente significativa e potrebbe essere correlata al minore tempo operatorio, alla dissezione più diretta e alla minore manipolazione dei tessuti. Entrambi gli approcci si associano comunque a perdite ematiche generalmente contenute e non sono state osservate differenze significative nella variazione perioperatoria dell'emoglobina. Il vantaggio statistico deve pertanto essere interpretato con prudenza sotto il profilo della rilevanza clinica, soprattutto in assenza di una differenza documentata nella necessità di trasfusioni.

CAPITOLO III

Le complicanze intraoperatorie sono risultate poco frequenti in entrambi i gruppi: 1,9% nel gruppo retroperitoneale e 4,3% in quello transperitoneale. La differenza non ha raggiunto la significatività statistica. Il numero limitato di eventi non consente tuttavia di dimostrare una piena equivalenza tra le due tecniche.

Per quanto riguarda le complicanze postoperatorie, 49 pazienti su 267 hanno presentato almeno un evento, con un'incidenza complessiva del 18,4%. Nel gruppo transperitoneale sono state osservate complicanze in 30 pazienti su 161, pari al 18,6%, mentre nel gruppo retroperitoneale sono stati registrati 19 casi su 106, pari al 17,9%. La differenza non è risultata statisticamente significativa.

La proporzione di pazienti complicati appartenenti al gruppo transperitoneale era numericamente maggiore, ma questo dato deve essere interpretato considerando la diversa numerosità dei gruppi. Il confronto più appropriato è infatti rappresentato dall'incidenza interna a ciascun gruppo, che è risultata quasi sovrapponibile: 18,6% nel transperitoneale e 17,9% nel retroperitoneale.

La classificazione secondo Clavien–Dindo ha mostrato che la maggior parte degli eventi era di grado minore. Complessivamente, 45 dei 49 pazienti complicati, pari al 91,8%, hanno presentato complicanze di grado I–II, mentre 4 pazienti, pari all'8,2%, hanno sviluppato complicanze maggiori di grado III–V. Nel gruppo transperitoneale, le complicanze minori rappresentavano il 93,3% degli eventi e quelle maggiori il 6,7%; nel gruppo retroperitoneale, le rispettive percentuali erano pari all'89,5% e al 10,5%.

CAPITOLO III

Considerando l'intera popolazione di ciascun gruppo, le complicanze maggiori sono state osservate in 2 pazienti su 161 nel gruppo transperitoneale, pari all'1,2%, e in 2 pazienti su 106 nel gruppo retroperitoneale, pari all'1,9%. Anche questo confronto non ha mostrato una differenza significativa. Pertanto, i dati non evidenziano un incremento della morbilità maggiore associato a uno dei due accessi.

La degenza ospedaliera post-operatoria (espressa in giorni e definita come il tempo intercorso a partire dal primo giorno successivo all'intervento chirurgico fino al momento della dimissione) era pari a tre giorni nel gruppo RP e quattro giorni nel gruppo TP ($p < 0,001$). La mancata apertura della cavità peritoneale potrebbe favorire una ripresa più rapida della motilità intestinale e una minore incidenza di disturbi gastrointestinali. Tuttavia, la sostanziale sovrapponibilità dell'incidenza delle complicanze suggerisce che la differenza di un giorno nella degenza non sia spiegata principalmente da una maggiore morbilità del gruppo transperitoneale.

La durata del ricovero può essere influenzata anche dai protocolli assistenziali, dal dolore postoperatorio, dai criteri di dimissione, dalla ripresa dell'alimentazione e della mobilizzazione, dalla gestione del drenaggio e da fattori organizzativi. La differenza osservata rimane potenzialmente rilevante dal punto di vista clinico ed economico, ma dovrebbe essere confermata attraverso protocolli perioperatori standardizzati e studi randomizzati.

La distribuzione dello stadio patologico differiva significativamente tra i gruppi. Il pT1a era più frequente nel

CAPITOLO III

gruppo retroperitoneale, mentre pT1b, pT2 e pT3a erano maggiormente rappresentati nel gruppo transperitoneale. Tale risultato è coerente con le maggiori dimensioni delle neoplasie trattate mediante accesso transperitoneale e non deve essere interpretato come un effetto dell'accesso chirurgico sulla biologia o sullo stadio del tumore.

Non sono state riscontrate differenze significative nell'istotipo, nel grado nucleare, nella necrosi tumorale, nella differenziazione sarcomatoide o nell'invasione del seno renale. La distribuzione delle caratteristiche istopatologiche suggerisce quindi che la principale differenza oncologica tra i gruppi fosse rappresentata dalle dimensioni e dal conseguente stadio patologico, piuttosto che da una diversa aggressività biologica.

I margini chirurgici sono risultati positivi nel 13% dei pazienti sottoposti ad approccio retroperitoneale e nel 12% di quelli trattati per via transperitoneale. La sovrapponibilità delle percentuali indica che l'accesso retroperitoneale non ha compromesso la radicalità della resezione nei pazienti selezionati. La frequenza complessiva dei margini positivi richiede comunque una contestualizzazione in relazione alla tecnica di resezione, alla complessità anatomica, alla definizione patologica di positività e alla curva di apprendimento.

Le linee guida EAU sottolineano che la presenza di un margine microscopicamente positivo non costituisce di per sé un'indicazione alla nefrectomia radicale di completamento, che potrebbe determinare un sovratrattamento. In questi pazienti è invece raccomandata una sorveglianza più attenta, soprattutto in

presenza di caratteristiche patologiche sfavorevoli o di *upstaging* a pT3a (65).

Per quanto riguarda la funzione renale, il gruppo retroperitoneale presentava un eGFR preoperatorio significativamente inferiore. Nonostante questa differenza basale, nei primi giorni postoperatori non sono state rilevate differenze significative nella creatinina, nell'eGFR o nella variazione rispetto al valore preoperatorio. La preservazione funzionale precoce è risultata quindi comparabile tra le due tecniche.

La similarità degli outcome funzionali è coerente con l'assenza di differenze nel tempo di ischemia. Tuttavia, la funzione renale è stata valutata esclusivamente nel periodo postoperatorio precoce e potrebbe essere influenzata dall'idratazione, dalla risposta emodinamica e dalle variazioni transitorie associate all'intervento. Per stabilire l'effettivo impatto funzionale dei due accessi sarebbero necessarie valutazioni a 3, 6 e 12 mesi.

Il risultato Trifecta è stato raggiunto nel 64% dei pazienti in entrambi i gruppi. La perfetta sovrapposizione di questo endpoint composito supporta l'ipotesi che l'efficacia complessiva della procedura sia indipendente dalla via di accesso chirurgica. Il tasso di Trifecta osservato nella nostra casistica risulta, inoltre, ampiamente in linea con quanto riportato in letteratura. In particolare, i nostri esiti concordano con la revisione sistematica e metanalisi di Bai e colleghi (63), che descrive percentuali di successo comprese tra il 43,3% e il 78,6%, nonché con lo studio di Sri et al. (64) condotto su pazienti sottoposti a nefrectomia parziale robot-assistita, in cui l'endpoint è stato conseguito nel 67% dei casi. La comparabilità con gli studi pubblicati richiede

tuttavia che venga riportata in modo esplicito la definizione operativa adottata, poiché in letteratura sono utilizzate soglie differenti per il tempo di ischemia e criteri diversi per la classificazione delle complicanze.

Confronto con la letteratura attuale

Le linee guida EAU 2026 raccomandano la nefrectomia parziale nei tumori T1 e riconoscono che gli approcci robot-assistiti transperitoneale e retroperitoneale producono outcome chirurgici complessivamente simili. La via retroperitoneale può essere associata a un minore tempo operatorio e a una degenza più breve, ma la qualità dell'evidenza è limitata dalla prevalenza di studi retrospettivi e dalla selezione dei pazienti (65).

La revisione sistematica di Carbonara et al., comprendente 17 studi e 6.266 pazienti, ha evidenziato la stessa selezione anatomica osservata nella presente coorte: lesioni posteriori più frequentemente trattate per via RP e masse più grandi nel gruppo TP. Dopo pooling, l'approccio RP era associato a riduzioni moderate di tempo operatorio, perdita ematica e degenza, senza differenze nelle complicanze maggiori, nei margini positivi e negli outcome compositi (57).

La metanalisi di Zhu et al., basata su 11 studi comparativi e 2.984 pazienti, non ha mostrato differenze per conversione, complicanze complessive o maggiori, ischemia, margini positivi, riduzione dell'eGFR, progressione della malattia renale cronica e recidiva. Il gruppo TP presentava invece più complicanze minori, maggiore tempo operatorio, maggiori perdite ematiche e degenza più lunga (66). Anche le metanalisi successive hanno confermato

CAPITOLO III

un possibile vantaggio perioperatorio dell'approccio retroperitoneale in assenza di differenze oncologiche o funzionali sostanziali (65–67).

La metanalisi del 2025 di Rong et al., limitata a nove studi con propensity-score matching e 2.420 pazienti, ha associato la RP a minori tempo operatorio, degenza e perdita ematica, senza differenze per ischemia, riduzione dell'eGFR, complicanze gravi e trasfusioni (65). La coerenza con i risultati del presente studio è rilevante, ma non elimina il possibile confondimento residuo dovuto alla sede della neoplasia, all'esperienza del chirurgo e al volume del centro.

Gli studi prospettici rimangono pochi. Il trial randomizzato di fattibilità ROPARN ha dimostrato la possibilità di randomizzare i pazienti tra i due accessi, senza evidenziare differenze definitive nel recupero per la limitata numerosità (43).

Lo studio prospettico di Mager et al. non ha rilevato differenze significative nel Trifecta, ma è stato interrotto precocemente per difficoltà di arruolamento nel braccio RP (44).

I risultati ad interim del trial multicentrico randomizzato PODRACING, pubblicati nel 2026, non hanno mostrato differenze nella strategia di clampaggio e hanno rilevato un tempo operatorio inferiore nel gruppo RP, con bassa morbidità in entrambi i bracci (46).

Nel complesso, la letteratura e la presente esperienza sostengono un modello di equivalenza oncologica e funzionale con possibili vantaggi dell'approccio retroperitoneale per alcuni items di efficienza perioperatoria, in pazienti selezionati. Tali vantaggi non devono essere trasformati in una raccomandazione

CAPITOLO III

rigida basata esclusivamente sulla posizione del tumore: entrambi gli accessi consentono di affrontare tumori del rene in qualsiasi posizione. Avere esperienza in entrambi gli approcci consente di adattare la strategia alla tipologia di paziente e di tumore. Soprattutto in pazienti con tumore posteriore o già operatori per via transperitoneale un approccio retroperitoneale risulta vantaggioso.

Limiti dello studio

Il principale limite di questo studio è rappresentato dalla natura retrospettiva e non randomizzata. La scelta dell'accesso TP e RP è stata influenzata dall'anatomia tumorale e dall'esperienza dell'operatore, introducendo quindi un bias.

L'assenza di modelli multivariabili, propensity score o matching nell'analisi non permette di controllare simultaneamente complessità tumorale, funzione renale basale, caratteristiche del paziente, anno dell'intervento e operatore. Inoltre, la molteplicità dei confronti aumenta la possibilità di risultati statisticamente significativi per effetto del caso.

La presenza di dati mancanti per alcune variabili antropometriche riduce la precisione della descrizione basale per tali variabili che tuttavia non rientravano nell'obiettivo primario dello studio. ASA ed ECOG sono stati esclusi per l'elevata incompletezza e la limitata rilevanza rispetto all'obiettivo principale.

Non è stato valutato il Pentafecta non essendo state prese in considerazione le variazioni della funzionalità renale a 12 mesi.

CAPITOLO III

Gli outcome oncologici sono stati considerati solo relativamente ai margini chirurgici. La frequenza dei margini positivi deve essere contestualizzata rispetto a tecnica di resezione, complessità, operatore ed esperienza dell'anatomopatologo.

L'eventuale effetto della curva di apprendimento e del volume chirurgico non è stato quantificato, anche se la gran parte degli interventi sono stati effettuati da due urologi esperti con elevato volume chirurgico.

Implicazioni cliniche e prospettive future

I risultati supportano una scelta personalizzata dell'accesso. La via RP appare particolarmente razionale per lesioni posteriori o posterolaterali, nei pazienti con precedenti interventi intraperitoneali o quando si desidera evitare la mobilizzazione intestinale. La via TP conserva vantaggi per lesioni anteriori, ilari o di maggiore complessità, grazie allo spazio operativo più ampio e ai punti di repere anatomici convenzionali. Le due tecniche devono essere considerate complementari. La capacità dell'équipe operatoria di padroneggiare entrambi gli accessi consente di adattare la procedura al singolo caso e di perseguire il migliore equilibrio tra radicalità, conservazione del parenchima e riduzione della morbidità. La scelta dovrebbe essere discussa nell'ambito della pianificazione preoperatoria e, quando appropriato, condivisa con il paziente.

Studi multicentrici prospettici e randomizzati rimangono necessari per stabilire se vi siano reali differenze nei parametri perioperatori e nei risultati funzionali e oncologici a medio-lungo termine. Sono particolarmente utili analisi stratificate per

superficie anteriore/posteriore, diametro e complessità PADUA/R.E.N.A.L., oltre a una valutazione dell'interazione tra accesso ed esperienza del chirurgo.

3.5 CONCLUSIONI

Il presente studio osservazionale retrospettivo monocentrico ha confrontato gli esiti della nefrectomia parziale robot-assistita eseguita mediante approccio transperitoneale e retroperitoneale in 267 pazienti trattati tra gennaio 2022 e febbraio 2026.

Entrambe le tecniche hanno mostrato un profilo di efficacia e sicurezza complessivamente favorevole. L'approccio retroperitoneale è risultato associato a un tempo operatorio inferiore, a minori perdite ematiche stimate e a una degenza postoperatoria più breve. Non sono state invece rilevate differenze statisticamente significative nel tempo di ischemia, nelle complicanze intraoperatorie e postoperatorie, nella positività dei margini chirurgici, nella funzione renale postoperatoria precoce e nel raggiungimento del Trifecta.

I risultati devono essere interpretati tenendo conto della differente distribuzione delle caratteristiche tumorali. Le neoplasie trattate mediante accesso retroperitoneale erano prevalentemente posteriori e di dimensioni inferiori, mentre l'approccio transperitoneale veniva impiegato più frequentemente per lesioni anteriori, più grandi e tendenzialmente più complesse. Pertanto, i vantaggi perioperatori osservati nel gruppo retroperitoneale non possono essere attribuiti esclusivamente alla via di accesso, ma possono riflettere anche la selezione anatomica dei pazienti.

CAPITOLO III

La sovrapposibilità del tempo di ischemia, degli outcome funzionali precoci, dei margini chirurgici e del Trifecta suggerisce che nessuno dei due approcci possa essere considerato universalmente superiore. L'accesso retroperitoneale rappresenta un'opzione particolarmente razionale per le lesioni posteriori o posterolaterali e nei pazienti nei quali sia preferibile evitare l'ingresso nella cavità peritoneale. L'approccio transperitoneale mantiene invece un ruolo fondamentale nel trattamento delle neoplasie anteriori, ilari o di maggiore complessità, grazie al più ampio spazio operativo.

Le due tecniche devono quindi essere considerate strategie complementari all'interno di un percorso chirurgico personalizzato. La scelta della via di accesso dovrebbe essere basata sulle caratteristiche anatomiche della neoplasia, sulle condizioni del paziente e sull'esperienza dell'équipe, con l'obiettivo di garantire radicalità oncologica, preservazione del parenchima renale e riduzione della morbidità perioperatoria.

La natura retrospettiva e monocentrica dello studio, la selezione non randomizzata dell'accesso, l'assenza di analisi multivariabili e la disponibilità di un follow-up funzionale e oncologico ancora limitato non consentono di formulare conclusioni definitive sulla superiorità di una tecnica rispetto all'altra.

In conclusione, la nefrectomia parziale robot-assistita transperitoneale e retroperitoneale costituiscono entrambe opzioni valide e sicure per il trattamento conservativo delle lesioni renali fino a 7 cm. L'approccio retroperitoneale può offrire alcuni vantaggi di efficienza perioperatoria nei pazienti opportunamente

CAPITOLO III

selezionati, senza compromettere gli outcome funzionali, patologici o di sicurezza. Più che tecniche alternative in competizione, esse rappresentano strumenti complementari che permettono di adattare il trattamento alle caratteristiche del singolo paziente e della neoplasia.

BIBLIOGRAFIA

1. Linee Guida European Association of Urology (EAU). Renal Cell Carcinoma Guidelines. Edizione 2026
2. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer. SEER 21, 2015-2021. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Disponibile su: SEER Cancer Stat Facts.
3. McCredie M. Bladder and kidney cancer. *Cancer Surv* 19: 343-368, 1994.
4. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010;7(5):245-257.
5. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Smoking and renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1990 Sep 1; 50(17):5231-3.
6. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-578.
7. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(2 Pt 2):680s-684s.
8. Schmidt LS, Linehan WM. Molecular genetics and the clinical relevance of hereditary kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2014;11(3):151-162.
9. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature*. 2013;499(7456):43-49.

BIBLIOGRAFIA

10. Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. 42nd ed. Elsevier; 2021.
11. Anastasi G, et al. Trattato di Anatomia Umana. Vol 2. 5^a ed. Edi. Ermes; 2020.
12. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and Male Genital Tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO Classification of Tumours series, vol. 8).
13. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2011;59(4):543-552.
14. Sanfilippo KM et al. Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in 2 large cohorts of US men and women. *Hypertension.* 2014;63:934-941.
15. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):735-740.
16. Yim K, Aron M, Rha KH, Simone G, Minervini A, Challacombe B, et al.; Porpiglia F. Outcomes of Robot-assisted Partial Nephrectomy for Clinical T3a Renal Masses: A Multicenter Analysis. *Eur Urol Focus.* 2021;7(5):1107-1114.
17. National Cancer Institute. Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®) – Patient Version. Disponibile su: cancer.gov.

BIBLIOGRAFIA

18. Silverman SG, et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment: Radiology. 2019;292(2):475-488.

19. Volpe A, Garrou D, Amparore D, De Naeyer G, Porpiglia F, Ficarra V, Mottrie A. Perioperative and renal functional outcomes of elective robot-assisted partial nephrectomy for renal tumours with high surgical complexity. BJU Int. 2014;114(6):903-909.

20. Campbell SC, Lane BR. Malignant Renal Tumors. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, editors. Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.

21. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.

22. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic factors: Am. J. Surg. Pathol. 2013; 37(10):1490-1504. doi:10.1097/PAS.0b013e318299f013.

23 Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J. Urol.* 2002;168(6):2395-2400. doi:10.1016/S0022-5347(05)64153-5.

24. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles Integrated Staging System to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter

BIBLIOGRAFIA

study. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3316-3322.
doi:10.1200/JCO.2004.09.104.

25. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Chang SS, Clark PE, Davis JA, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2021;206(2):199-208.

26. Schieda N, Al-Subhi M, Flood TA, et al. Update on the Role of Imaging in Clinical Staging and Restaging of Renal Cell Carcinoma Based on the AJCC 8th Edition. *AJR Am J Roentgenol.* 2022;218(5):780-791.

27. 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.

28. Takahashi M, Kahnoski R, Gross D, Nicol D, Teh BT. Familial adult renal neoplasia: clinical and genetic heterogeneity. *J Med Genet.* 2002 Jan; 39(1):1-5.

29. Weight CJ, Larson BT, Campbell SC, et al., Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol.* 2010;183(4):1317-1323.

30. 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;182(3):844-853.

31. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, Artibani W. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol.* 2009;56(5):786-793.

BIBLIOGRAFIA

32. Amparore D, Piramide F, Checcucci E, Verri P, De Cillis S, Piana A, et al.; Porpiglia F. Three-dimensional virtual models of the kidney with colored perfusion regions: a new algorithm-based tool for optimizing the clamping strategy during robot-assisted partial nephrectomy. *Eur Urol.* 2023;84(4):418-425.
33. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR Jr, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol.* 2007;178(1):41-46.
34. Pandolfo SD, Cerrato C, Wu Z, Franco A, Del Giudice F, Sciarra A, et al. A systematic review of robot-assisted partial nephrectomy outcomes for advanced indications. *Asian J Urol.* 2023;10(4):390-406.
35. Masago T, Yamaguchi N, Iwamoto H, Morizane S, Hikita K, Honda M, Sejima T, Takenaka A. The significance of predictable traumatic area by renorrhaphy in the prediction of postoperative ipsilateral renal function. *Cent European J Urol.* 2018;71(1):64-71.
36. Xia L, Zhang X, Wang X, et al. Transperitoneal versus retroperitoneal robot-assisted partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;30:109-115.
37. Arora S, Heulitt G, Menon M, et al. Retroperitoneal vs transperitoneal robot-assisted partial nephrectomy. *Urology.* 2018;120:131-137.
38. Dell'Oglio P, De Naeyer G, Li X, et al. The impact of surgical strategy in robot-assisted partial nephrectomy. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(1):112-116.

BIBLIOGRAFIA

39. Socarrás MR, Elbers JR, Rivas JG, et al. Retroperitoneal robot-assisted partial nephrectomy: surgical technique and review. *Curr Urol Rep.* 2021;22(6):33.
40. Carbonara U, Eun D, Derweesh I, et al.; Porpiglia F, Autorino R. Retroperitoneal versus transperitoneal robot-assisted partial nephrectomy for postero-lateral renal masses. *World J Urol.* 2021;39(11):4175-4182.
41. Bourgi A, Ayoub E, Merhej S, et al. A comparison of perioperative outcomes of transperitoneal versus retroperitoneal robot-assisted partial nephrectomy. *J Robot Surg.* 2023;17(6):2563-2574.
42. Shrivastava N, Bhargava P, Sharma G, Choudhary GR. Transperitoneal versus retroperitoneal robot-assisted partial nephrectomy. *World J Urol.* 2024;42(1):83.
43. Kälble S, Engelmann SU, Schrutz H, et al. Randomised controlled feasibility trial of retroperitoneal vs transperitoneal robot-assisted partial nephrectomy: ROPARN. *BJU Int.* 2025;135(6):977-986.
44. Mager R, Tsaur I, Höfner T, et al. Retroperitoneal versus transperitoneal robot-assisted partial nephrectomy. *Int J Med Robot.* 2025;21(3):e70077.
45. Feliciangeli V, Abbate N, Orecchia L, et al. Tailoring robotic-assisted partial nephrectomy. *Urologia.* 2026;93(2):164-169.
46. Vangeneugden J, Vermijs S, De Kuyper P, et al. PODRACING randomized controlled trial interim results. *Front Oncol.* 2026;16:1767578.

BIBLIOGRAFIA

47. Slawitz M, Dinale F, Patera A, et al. Robotic retroperitoneal partial nephrectomy. *J Vis Surg*. 2025;11:25.
48. Schulze L, Dubeux VT, Milfont JCA, Peçanha G, Ferrer P, Cavalcanti AG. Analysis of surgical and histopathological results of robot-assisted partial nephrectomy with use of three or four robotic arms: an early series results. *Int Braz J Urol*. 2022;48(3):493-500. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0495.
49. Patel MN, Bhandari M, Menon M, Rogers CG. Robotic-assisted partial nephrectomy: Has it come of age? *Indian J Urol*. 2009;25(4):523-528. doi:10.4103/0970-1591.57929.
50. Shalhav AL, Orvieto MA, Chien GW, et al. Minimizing knot tying during reconstructive laparoscopic urology. *Urology*. 2006;68: 508-513.4.
51. Canales BK, Lynch AC, Fernandes E, et al. Novel technique of knotless hemostatic renal parenchymal suture repair during laparoscopic partial nephrectomy. *Urology*. 2007;70:358-359.
52. Bhayani SB, Figenshau RS. The Washington University renorrhaphy for robotic partial nephrectomy: a detailed description of the technique displayed at the 2008 World Robotic Urologic Symposium. *J Robotic Surg*. 2008;2:139-140.
53. 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*. 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
54. Tanagho YS, Kaouk JH, Allaf ME, et al. Perioperative complications of robot-assisted partial nephrectomy: analysis of

BIBLIOGRAFIA

886 patients at 5 United States centers. *Urology*. 2013;81(3):573-579. doi:10.1016/j.urology.2012.10.067.

55. Amparore D, Piramide F, Verri P, et al.; Porpiglia F. Nephrometry scores based on three-dimensional virtual models improve the accuracy of predicting postoperative complications after robotic partial nephrectomy. *Eur Urol Open Sci*. 2025;74:11-20. doi:10.1016/j.euros.2025.02.001.

56. Daza J, Okhawere KE, Ige O, et al. The role of RENAL score in predicting complications after robotic partial nephrectomy. *Minerva Urol Nephrol*. 2022;74(1):57-62.

57. Carbonara U, Crocerossa F, Campi R, et al.; Porpiglia F, Autorino R. Retroperitoneal robot-assisted partial nephrectomy: a systematic review and pooled analysis. *Eur Urol Open Sci*. 2022;40:27-37.

58. Lee JSZ, Hall J, Sutherland T. Complications of renal interventions: a pictorial review of CT findings. *Insights Imaging*. 2021;12:102. doi:10.1186/s13244-021-01048-9.

59. Tsai CH, Chung HJ, Huang EYH, et al. Risk factors for hemorrhagic complications following robotic-assisted partial nephrectomy. *J Chin Med Assoc*. 2023;86(3):295-299.

60. Connor J, Doppalapudi SK, Wajswol E, et al. Postoperative complications after robotic partial nephrectomy. *J Endourol*. 2020;34(1):42-47.

61. Ghenassia M, Bernhard JC, Margue G, et al. Management of urinary fistulas after partial nephrectomy: results from the U-LEAK study. *World J Urol*. 2026;44(1):157.

62. Fujita M, Kijima T, Fuchizawa H, et al. Percutaneous antegrade-retrograde recanalization of a complete ureteropelvic

BIBLIOGRAFIA

junction disruption after robotic-assisted partial nephrectomy. Radiol Case Rep. 2026;21(9):3630-3635.

63. Bai N, Qi M, Shan D, Liu S, Na T, Chen L. Trifecta achievement in patients undergoing partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis of predictive factors. Int Braz J Urol. 2022;48(4):609-621.

64 Sri D, Thakkar R, Patel HRH, et al. Robotic-assisted partial nephrectomy (RAPN) and standardization of outcome reporting: a prospective, observational study on reaching the "Trifecta and Pentafecta". J Robot Surg. 2021;15(4):571-577. doi: 10.1007/s11701-020-01141-z.

65. Rong RZ, Zhang P, Zhao M, He CE. Transperitoneal vs retroperitoneal robotic partial nephrectomy: a meta-analysis and systematic review of propensity-matched studies. J Robot Surg. 2025;19:56. doi:10.1007/s11701-025-02217-4.

66. Zhu D, Shao X, Guo G, et al. Comparison of Outcomes Between Transperitoneal and Retroperitoneal Robotic Partial Nephrectomy: A Meta-Analysis Based on Comparative Studies. Front Oncol. 2021;10:592193. doi:10.3389/fonc.2020.592193.

67. Zhou J, Liu ZH, Cao DH, et al. Retroperitoneal or transperitoneal approach in robot-assisted partial nephrectomy, which one is better? Cancer Med. 2021. PMID:33932108.