



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

U.O.C. CHIRURGIA DEI TRAPIANTI RENE E PANCREAS

Direttore: Prof. Paolo Rigotti

TESI DI LAUREA

NEFRECTOMIA LAPAROSCOPICA vs ROBOT-

ASSISTITA NELLA DONAZIONE DI RENE DA

VIVENTE:

ANALISI BICENTRICA TRA DUE CENTRI ITALIANI

AD ALTO VOLUME

Relatore: Prof.ssa Lucrezia Furian

Correlatore: Dott.ssa Caterina Di Bella

Laureando: Pietro Ramina

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	5
INTRODUZIONE	7
1. Il trapianto di rene da donatore deceduto e da donatore vivente.....	7
2. Donazione da vivente	13
2.1 Legislazione	13
2.2 Valutazione idoneità donatore vivente.....	14
2.3 Rene destro o sinistro: cosa indirizza la scelta.....	19
2.4 Complicanze nel donatore vivente	21
3 Tecniche chirurgiche del prelievo di rene per trapianto	23
3.1 Tecniche <i>open</i>	23
3.2 Tecnica laparoscopica pura e <i>hand-assisted</i>	25
3.3 Tecnica robotica	27
3.3.1 Il robot da Vinci	28
3.3.2 La problematica dei costi della robotica	33
SCOPO DELLO STUDIO.....	37
MATERIALI E METODI.....	39
1. Disegno dello studio	39
2. Tecniche chirurgiche utilizzate	40
2.1 Nefrectomia laparoscopica.....	40
2.2 Nefrectomia robotica con il Da Vinci	43
3. Gestione peri-operatoria e follow-up.....	45
4. Analisi statistica.....	45

RISULTATI	47
DISCUSSIONE	57
CONCLUSIONI	63
BIBLIOGRAFIA	65

ABBREVIAZIONI

RDN, nefrectomia robotica a scopo di donazione

LDN, nefrectomia laparoscopica a scopo di donazione

2-D, Two Dimensional

3D-HD, Three-Dimensional High-Definition

BMI, Body Mass Index

CUSUM, Cumulative sum control chart

RA-CUSUM, Risk Adjusted - Cumulative sum control chart

CD, Classification, Clavien-Dindo Classification

CNT, Centro Nazionale Trapianti

SSN, Sistema Sanitario Nazionale

DBD, Donor After Brain Death

DCD, Donor After Cardiac Death

DEC-K, DECeased Kidney

DGF, Delayed Graft Function

PGF, Primary Non Function

EBL, Estimated Blood Loss

ECD, Extended Criteria Donors

ECG, Elettrocardiogramma

E-NOTES, Embryonic-Natural Orifice Transumbilical Endoscopic Surgery

ESRD, End Stage Renal Disease

FAODN, Finger-Assisted Open Donor Nephrectomy

GFR, Glomerular Filtration Rate

GPO, Giornata post-operatoria

HALDN, Hand-Assisted Laparoscopic Donor Nephrectomy

HARS, Hand-Assisted Retroperitoneoscopic

HLA, Human Leukocyte Antigens

WIT, Warm Ischemia Time

IF, Ischemia Fredda

KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LURD, Living Unrelated renal donor

LESS, Laparo-Endoscopic Single Site

NITp, Nord Italian Transplant program

NOTES, Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery

PKT, Pre-emptive Kidney Transplant

RLDN, Retroperitoneoscopic Laparoscopic Donor Nephrectomy

KPD, Kidney paired donation

TC, Tomografia Computerizzata

MRA, Multiple Renal Arteries

DD, Death Donor

LD, Living Donor

RKSA, Right Kidney Single Artery

LKMA, Left Kidney Multiple Arteries

RR, Rischio Relativo

SD, Standard Deviation

SE, Standard Error

IQR, Intervallo interquartile

NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey

RIASSUNTO

Presupposti dello studio

Sebbene l'approccio laparoscopico sia universalmente riconosciuto come il *gold standard* per la nefrectomia a scopo di donazione nel trapianto di rene da donatore vivente, negli ultimi decenni la nefrectomia robotica si sta affermando come una valida alternativa tra gli approcci mininvasivi. È stato effettuato un confronto tra un gruppo di donatori sottoposti a nefrectomia con tecnica laparoscopica (LDN) e un gruppo di donatori sottoposti a nefrectomia con tecnica robotica (RDN) in due diversi centri Italiani ad alto volume.

Scopo dello studio

Lo scopo primario dello studio è stato quello di confrontare la *learning curve* della tecnica robotica con quella della tecnica laparoscopica, analizzando i tempi operatori delle singole procedure chirurgiche e, in caso di prolungati tempi operatori, di valutarne eventuali fattori di rischio. Come scopo secondario sono stati analizzati gli *outcome* perioperatori di tutti i donatori di rene, esaminando in particolare le complicanze intra- e post-operatorie; sono stati infine analizzati anche i principali *outcome* post-operatori dei relativi pazienti sottoposti a trapianto di rene da donatore vivente.

Materiali e metodi

Sono stati raccolti i dati di 154 pazienti sottoposti a RDN nel centro trapianti di Milano-Niguarda e 358 pazienti sottoposti a LDN presso il centro di Padova. Le variabili analizzate sono state: dati demografici (età, sesso, BMI, chirurgie addominali pregresse), pre-operatori (emoglobina, creatininemia, clearance creatinina secondo la formula di Cockcroft-Gault), intraoperatori (tecnica chirurgica utilizzata, prelievo rene destro/sinistro, anomalie vascolari arteriose/venose, durata intervento, tempo di ischemia calda, perdite stimate di sangue, eventuali trasfusioni, eventuali complicanze intraoperatorie) e post-operatori (giorni di degenza, creatinina ed emoglobina alla dimissione, creatininemia a 30giorni, eventuali complicanze) dei pazienti sottoposti a nefrectomia e dati di *outcome* post-operatorio dei rispettivi riceventi di trapianto

(creatininemia al giorno 1-3-7 post-trapianto e alla dimissione, delayed graft function, eventuali rigetti, trombosi e complicanze urologiche). Le variabili continue sono state confrontate usando il Wilcoxon signed-rank test mentre Chi-square e Fisher test sono stati adoperati per il confronto delle variabili categoriche. Tutte le procedure chirurgiche prese in analisi sono state eseguite consecutivamente da due chirurghi [A.G. e L.F.] a partire dall'inizio della loro esperienza, al fine di analizzare le curve di apprendimento delle due diverse tecniche chirurgiche (attraverso la CUSUM analisi) e valutare l'associazione di eventuali fattori di rischio per prolungati tempi operatori (attraverso un modello di regressione lineare uni e multivariata).

Risultati

Lo studio ha analizzato in totale i dati relativi a 512 procedure (154 RDN e 358 LDN) eseguite dal 2010 al 2021. Il gruppo RDN ha presentato una maggiore prevalenza di anomalie arteriose (36,2 vs. 22,4%; $p=0,001$) rispetto alla coorte LDN. Non si sono verificate conversioni in tecnica *open* in nessuno dei due gruppi; il tempo operatorio (210 vs. 195 minuti; $p=0,011$) e il tempo di ischemia calda (230 vs. 180 sec; $p<0,001$) è risultato più lungo nel gruppo dei RDN. Il tasso di complicanze postoperatorie, secondo la classificazione di Clavien Dindo, è stato simile fra le due coorti (8,4% in RDN vs. 11,5% in LDN; $p=0,49$). Il gruppo RDN ha mostrato una degenza ospedaliera più breve (4 vs. 5 giorni; $p<0,001$). È stata evidenziata una curva di apprendimento più rapida nel gruppo RDN rispetto al gruppo LDN ($p=0,0002$). L'analisi CUSUM ha dimostrato una stabilità e una successiva riduzione dei tempi operatori dopo circa 50 procedure nella coorte RDN e dopo circa 100 procedure nel gruppo LDN. Un indice di massa corporea più elevato è risultato essere un fattore di rischio indipendente per tempi operatori prolungati in entrambe le tecniche chirurgiche; la presenza di arterie multiple ha significativamente prolungato i tempi operatori della LDN, mentre il prelievo del rene destro si è associato a tempi operatori maggiori nel gruppo RDN. Entrambe le procedure chirurgiche hanno evidenziato una riduzione dei relativi tempi operatori in accordo con la crescita dell'esperienza chirurgica del primo operatore.

Conclusioni

La tecnica RDN garantisce un apprendimento più rapido e facilita la procedura chirurgica in caso di prelievo di rene con arterie multiple. L'incidenza di complicanze postoperatorie è stata bassa in entrambi i gruppi di pazienti, dimostrando così che la nefrectomia robotica può essere considerata un'alternativa valida e sicura alla tecnica laparoscopica nella donazione di rene ai fini di trapianto.

ABSTRACT

Background

Although laparoscopic donor nephrectomy (LDN) represents the gold-standard technique for living donor nephrectomy, robotic donor nephrectomy (RDN) settled as another appealing minimally invasive technique over the last decades. A comparison between LDN and RDN outcomes was carried out.

Purpose of the study

The primary aim was to compare the learning curves of RDN LDN, expressed by operative time, through spline regression and cumulative sum (CUSUM) models and explore the risk factors for longer surgeries.

As a secondary study aim, we further analyzed perioperative outcomes focusing on intra- and postoperative complications, reporting major recipients' outcomes.

Materials and methods

A retrospective database has been created including 154 patients RDN in Milan and 358 LDN in Padua, collecting demographic data (age, sex, BMI, previous abdominal surgeries), pre-operative data (hemoglobin, serum creatinine level, clearance creatinine with Cockcroft-Gault equation), intraoperative data (surgery technique, right/left kidney, vascular abnormalities, operation time, warm ischemia time, estimated blood loss, transfusions, any intraoperative complications) and post-operative data (days of hospitalization, creatinine and hemoglobin at the resignation, serum creatinine day30, any other complications) for donors and other data for recipients (serum creatinine day 1-3-7 and at the resignation, delayed graft function, rejection, thrombosis and urological complications). Comparisons between RDN and LDN groups were performed using Wilcoxon signed-rank test for continuous variables, Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and Cochran-Armitage trend test for ordinal variables. All the procedures consecutively performed by two senior surgeons [A.G. and L.F.] starting from the beginning of their experience with RDN and LDN were selected, in order to analyze the learning curves and compare the intra and postoperative outcomes of the two techniques.

Results

The study analyzed data relating to 512 procedures (154 RDN and 358 LDN) performed from 2010 and 2021. RDN group presented a higher prevalence of arterial variations (36.2 vs. 22.4%; $p=0.001$) compared to LDN cohort. No open conversions occurred; operative time (210 vs. 195 minutes; $p=0.011$) and warm ischemia time (230 vs. 180sec; $p<0.001$) were longer in RDN. Postoperative complication rate was similar (8.4% in RDN vs. 11.5% in LDN; $p=0.49$); RDN group showed shorter hospital stay (4 vs. 5 days; $p<0.001$). Spline regression models depicted a faster learning curve in RDN group ($p=0.0002$). Accordingly, CUSUM analysis highlighted a turning point after about 50 procedures among RDN cohort and after about 100 procedures among LDN group. Higher BMI resulted as an independent risk factor for longer operative time for both techniques; multiple arteries significantly prolonged operative time in LDN, while RDN was longer in right kidney procurements; both procedures were equally shortened by growing surgical experience.

Conclusions

RDN grants a faster learning curve and improves multiple vessels handling. Incidence of postoperative complications was low for both techniques, thus demonstrating equal safety for both donor surgeries.

INTRODUZIONE

1. Il trapianto di rene da donatore deceduto e da donatore vivente

Il trapianto di rene, in particolare il trapianto da donatore vivente, rappresenta la miglior opzione terapeutica per i pazienti affetti da End Stage Renal Disease (ESRD)¹ che, secondo la KDIGO, è definita da una condizione di insufficienza renale terminale con GFR inferiore a 15 ml/min, dove le uniche opzioni terapeutiche sono la dialisi o il trapianto renale.

Dopo i primi tentavi eseguiti agli inizi del Novecento, il primo trapianto di rene eseguito con successo è stato effettuato a Boston circa 70 anni fa dall'equipe di Joseph Murray, che eseguì il trapianto tra due gemelli monozigoti, aggirando quindi il problema principale del rigetto d'organo legato all'immunocompatibilità². Da allora, in un periodo relativamente breve di storia medica, il trapianto di rene, rispetto alla terapia dialitica, è diventato il trattamento d'elezione per coloro affetti da insufficienza renale cronica in stadio terminale, che in Italia sono circa 5000 persone, rappresentando lo 0,083% della popolazione generale³.

Il trapianto di rene da donatore vivente o deceduto è preferibile alla terapia dialitica perché fornisce una migliore qualità di vita e una migliore sopravvivenza. Le comorbidità spesso associate alla terapia dialitica sono legate ad una maggiore incidenza di patologie cardiovascolari, alterazioni scheletriche, anemia, squilibri idro-elettrolitici, metabolici ed ormonali con possibile ritardo di crescita nei giovani⁴. Eclatante è la riduzione dell'aspettativa di vita che, secondo uno studio inglese, è pari al 60% a 5 anni dall'inizio del trattamento dialitico⁵.

Inoltre, per quanto concerne i costi sostenuti dal SSN, il trapianto è anche la terapia sostitutiva più conveniente. Infatti, il costo annuo di un paziente in dialisi è stimato da un minimo di € 29.800 per coloro che utilizzano la dialisi peritoneale fino ad un massimo di € 43.800 per coloro in emodialisi; di contro, i costi del trapianto sono stimati in € 52.000 per il primo anno e in € 15.000 per ogni anno successivo al primo³. È stato calcolato inoltre che la possibilità di ritardare la progressione del danno renale e quindi l'invio dei pazienti in dialisi, permetterebbe al SSN di risparmiare risorse per 2,5 miliardi di euro. In conclusione quindi, i pazienti

sottoposti a trapianto hanno un costo sanitario fino ad un terzo inferiore rispetto ai pazienti in dialisi³.

I reni disponibili al trapianto possono derivare da un donatore vivente o da un donatore deceduto: questi ultimi si distinguono sulla base del meccanismo di morte. Esistono infatti i Donor after Brain Death (DBD) e i Donor after Cardiac Death (DCD). In Italia i più utilizzati sono i DBD, individui cerebralmente deceduti, ovvero pazienti con lesioni encefaliche tali da determinare la cessazione irreversibile di tutte le funzioni dell'encefalo (L. 29 dicembre 1993, n. 578, in materia di "Norme per l'accertamento e la certificazione di morte"). I DCD sono invece soggetti deceduti per arresto cardiocircolatorio e sono utilizzati meno preferibilmente per via del periodo ischemico al quale i loro reni sono sottoposti. Il tempo trascorso in mancanza di perfusione, infatti, farà sì che si instauri un danno, più o meno importante, che potrebbe ripercuotersi sulla funzionalità post trapianto: si potrà avere un deficit funzionale completo (Primary Non Function – PNF) o una lenta ripresa della funzionalità (Delayed Graft Function – DGF), definita comunemente come una mancata ripresa della funzionalità renale che necessiti una terapia dialitica entro la prima settimana dal trapianto¹.

In Italia, il numero di trapianti di rene da donatore deceduto supera di gran lunga il numero di trapianti da donatore vivente. Quest'ultimi, infatti, sono solamente il 16,47% dei trapianti di rene totali in Italia. La situazione nel 2022 è rimasta sostanzialmente stabile rispetto al 2021 (2.038 trapianti totali), tornando a livello numerico agli anni precedenti la pandemia Covid19, dove si era verificata una deflessione nel numero di trapianti nell'anno 2020 (Figura 1)⁶. Tra i 335 trapianti eseguiti da donatore vivente nel 2022, 49 sono stati eseguiti nel Centro Trapianti di Padova, configurandosi come il Centro a maggior volume italiano⁷ per i trapianti da donatore vivente.

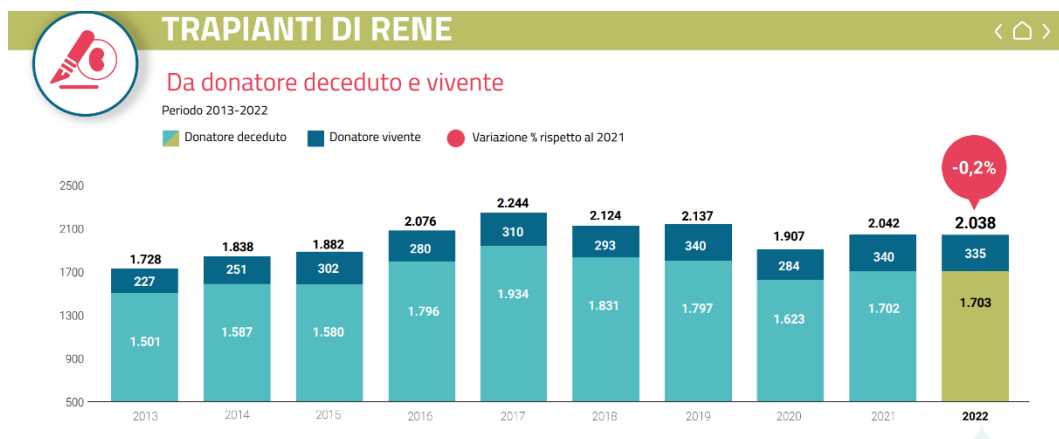


Figura 1 – Andamento delle donazioni nel trapianto di rene in Italia⁶.

Seppur in questo momento il tasso nazionale italiano di donazione per milione di popolazione (pmp) sia il più alto di sempre (24,7%), collocando l'Italia ai vertici europei dietro alla Spagna, permane una discrepanza Nord-Sud (Figura 2) dove le opposizioni dichiarate in vita restano alte, specialmente in determinate regioni del Sud dove sfiorano o superano il 40%. Questo conferma la necessità di dover sensibilizzare alla donazione soprattutto due fasce d'età: i 18-30enni (dove la percentuale di opposizione è più alta rispetto ai 30-40enni, soprattutto nei neo-maggioresi) e gli over 60, tra i quali c'è spesso la convinzione che la donazione non sia possibile per ragioni anagrafiche.⁶

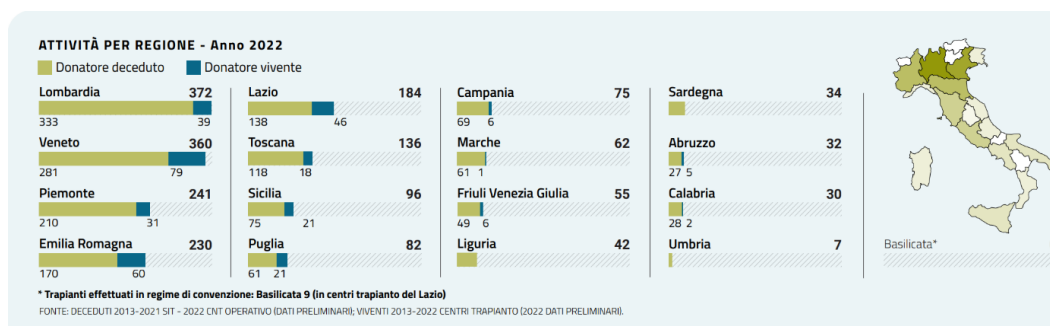


Figura 2 - Trapianti effettuati per regione⁶.

Per supplire alla mancanza di organi per le persone in lista d'attesa di trapianto, si è quindi cercato di ampliare i criteri di selezione, che sono stati rivisti ed estesi per poter accedere anche ad una popolazione di donatori non "ottimali".

Si consideri come, secondo il registro dei dati della United Network for Organ Sharing (UNOS) americana, il numero di pazienti in lista d'attesa per il trapianto aumenti di circa il 20% all'anno, mentre l'aumento annuo del numero di procedure

di trapianto è solamente del 4%⁸. A ciò si associa che il tasso di mortalità annuale complessivo per i pazienti in lista d'attesa di trapianto renale è stimato negli USA al 6,3%⁹.

In Italia i pazienti in lista d'attesa a inizio 2022 sono stati 6055, ai quali se ne sono aggiunti 2220 nello stesso anno, rappresentando circa il 35% dei totali. Nello stesso anno sono stati trapiantati 1697 pazienti, ai quali, per determinare il numero dei pazienti usciti dalla lista, vanno sommati coloro che sono usciti per altre cause (397), e i decessi (178): la mortalità italiana nel 2022 in lista d'attesa di trapianto è stata quindi del 2,2%. In totale, a fine 2022 il numero di pazienti in Italia in lista d'attesa è rimasto sostanzialmente invariato, con 5998 persone ancora iscritte, dove il tempo d'attesa medio in lista è di circa 3 anni⁷.

Inizialmente quindi, per espandere il numero di donatori da cadavere, è stato introdotto il concetto di donatori marginali, mentre successivamente, negli USA sono stati definiti gli Extended Criteria Donors (ECD) ovvero criteri più ampi comprendenti anche soggetti con età superiore ai 60 anni oppure nella fascia di età 50-59 anni ma con altri fattori di rischio; tra questi si devono avere almeno 2 tra i seguenti: creatininemia superiore a 1,5 mg/dL, ipertensione arteriosa e morte per cause cardiovascolari¹⁰. Questi donatori vengono universalmente definiti come donatori di rene dove il trapianto ha un rischio di fallimento maggiore di 1,7, corrispondente ad un rischio maggiore del 70% di fallimento del trapianto, rispetto ad un trapianto di reni ideali.

Secondo questa definizione e dopo l'aggiustamento tra le variabili del donatore e del ricevente, secondo il Crystal City meeting, la sopravvivenza del trapianto da donatore deceduto nei riceventi di reni da ECD a 3 mesi, 1 anno e 3 anni dopo il trapianto è rispettivamente del 92,3%, 84,5% e 68%. In confronto, la sopravvivenza dei trapianti da donatori standard è rispettivamente del 94,6%, 90,6% e 79,7%, per gli stessi periodi, significativamente più alta¹¹.

Considerando che questi organi possano avere una funzionalità ridotta, può nascere la necessità di dover trapiantare entrambi i reni in un solo ricevente (Double Kidney Transplant - DKT), così da garantire una funzionalità adeguata e a lungo termine¹.

I reni con una massa nefronica subottimale, come possono essere quelli di un paziente deceduto incluso tra gli ECD, possono infatti essere comunque utilizzati al fine di ripristinare una adeguata GFR.

Nei riceventi adulti, il DKT può essere eseguito con tecnica monolaterale o bilaterale, ma il posizionamento unilaterale di entrambi i reni (UDKT) offre i vantaggi di un singolo accesso chirurgico e di avere dei tempi operatori più brevi¹². Sia in caso di DCD che di ECD, ciò che definisce l'idoneità degli organi al trapianto e l'eventuale indicazione al trapianto renale doppio è l'esito dell'esame istologico eseguito sulla biopsia dei reni prelevati¹³. Per la valutazione dei donatori ECD con età superiore ai 60 anni, i Centri trapianti afferenti al NITp (Nord Italian Transplant program), tra cui il Centro Trapianti di Padova, hanno sviluppato un algoritmo combinato, clinico ed istologico. In questo algoritmo si distinguono donatori a basso rischio che verranno valutati solamente dal punto di vista clinico (fascia di età 60-69 anni, senza particolari condizioni di rischio), e donatori ad alto rischio (età superiore a 70 anni oppure nel range 60-69 anni ma con fattori di rischio, quali: clearance della creatinina ≤ 60 mL/min, diabete mellito, proteinuria, progressi eventi cardiovascolari, storia di ipertensione,) in cui l'indagine clinica viene associata alla valutazione istologica della biopsia pre-impianto¹⁴. Ciò detto, questi programmi si sono dimostrati solo in parte efficaci nell'aumentare il numero di organi disponibili e non sono sufficienti a colmare il pool di pazienti in lista d'attesa.

Per questo motivo, l'opzione migliore per poter diminuire le liste d'attesa è sicuramente quella di incentivare il trapianto da vivente che, oltre ai numerosi vantaggi per il ricevente, farebbe guadagnare un posto in lista per coloro che non hanno questa possibilità terapeutica nel ricevere un organo da una persona a loro legata. Rispetto al trapianto da donatore deceduto i vantaggi del trapianto da donatore vivente sono evidenti, in quanto il primo consente un trapianto più precoce e una migliore sopravvivenza a lungo termine, soprattutto quando il trapianto da donatore vivente viene eseguito prima dell'inizio della dialisi (Pre-emptive Kidney Transplant – PKT) (Figura 3)^{15,16}.

La donazione da vivente è stata anche favorita dal progresso dei programmi di desensibilizzazione che permettono oggi, in alcuni casi, di superare ostacoli immunologici come l'incompatibilità HLA e / o ABO¹⁷. Le cause immunologiche sono infatti responsabili del 55% dell'impossibilità a procedere con trapianto di rene da donatore vivente, 22% per l'incompatibilità ABO e 33% per positività al cross-match (XM)¹⁸.

Gli anticorpi HLA sono solitamente generati in seguito a gravidanze, trasfusioni o trapianti; nel caso essi siano rivolti verso antigeni presenti nella tipizzazione HLA del donatore si definiscono DSA (anticorpi donatore specifico) e vengono rilevati nel siero del ricevente attraverso indagini specifiche che hanno la capacità di predire il rigetto acuto anticorpo-mediato. Al contrario degli anticorpi HLA, gli allo-anticorpi contro il gruppo sanguigno (isoemoagglutinine) sono normalmente presenti in ogni soggetto e si deducono semplicemente confrontando i gruppi sanguigni di donatore e ricevente. Nel caso di incompatibilità ABO il determinante del rischio di rigetto è strettamente correlato al titolo anticorpale del ricevente, ossia alla quantità di isoemoagglutinine circolanti. Il razionale su cui si fonda il trapianto ABO-incompatibile, una volta ridotti i livelli di isoemoagglutinine circolanti pre-trapianto tramite infusione di anticorpi monoclonali seguite o meno da sedute di aferesi, è infatti che bassi titoli di anticorpi contro il gruppo sanguigno non danneggino il graft ma al contrario inducano, nell'arco di circa due settimane, l'instaurarsi del fenomeno dell'accomodamento, ossia una sorta di "resistenza acquisita" del graft al danno mediato dagli anticorpi¹⁵. Secondo una recente metanalisi però, nonostante i progressi ottenuti nei protocolli di desensibilizzazione e nell'ottimizzazione delle procedure, questa tipologia di trapianto, si associa inizialmente ad un'aumentata graft loss e mortalità del paziente rispetto ai trapianti ABO compatibili. La sopravvivenza dell'organo e del paziente diventano invece equiparabili dopo 5 anni dal trapianto quando si riducono il rischio cardiovascolare e di sanguinamento post-trapianto.

Protocolli di desensibilizzazione sono stati applicati anche nel caso di pazienti iperimmunizzati con cross-match positivo¹⁹ e, seppur grazie a questo trapianto i pazienti dimostrassero una migliore sopravvivenza rispetto a quelli che restavano in dialisi e in lista d'attesa per un trapianto standard HLA-compatibile^{20,21}, tale protocollo si associava, soprattutto in particolari tipi di pazienti, ad una mortalità precoce: circa il 10%, percentuale inaccettabile considerata l'età media (44 anni) dei riceventi. L'elevata mortalità riscontrata è sicuramente legata all'aggressività terapeutica dei protocolli di desensibilizzazione applicati, che prevedono numerose sedute di plasmferesi, trattamenti spesso ripetuti a base di anticorpi monoclonali, steroidi ed elevati livelli di immunosoppressione. Infatti, diversamente dall'incompatibilità ABO che si caratterizza per il noto fenomeno di accomodamento, gli anticorpi HLA tendono ad avere frequenti fenomeni di

“rebound” capaci di attivare lesioni infiammatorie del graft anche a distanza di tempo dal trapianto. Tutto ciò determina, in pazienti con determinate caratteristiche di incompatibilità HLA, una sopravvivenza del graft inferiore del 30% rispetto ad un normale trapianto HLA-compatibile^{22,23}.

Per superare le barriere poste dall’incompatibilità di gruppo e HLA si sono quindi implementati programmi di Kidney Pair Donation (KPD)²⁴ che si basano sull’applicazione di opportuni algoritmi, che individuano gli abbinamenti immunologicamente permissivi di candidati donatori e riceventi, tra loro estranei, in un gruppo di coppie incompatibili; in questo modo si sfrutteranno i vantaggi del trapianto da vivente, nonostante l’impossibilità della donazione diretta. Per trapianto incrociato di rene da donatore vivente (noto come “*cross-over*”) infatti, si intende l’evento in cui il donatore e il ricevente non sono compatibili per la presenza di anticorpi anti HLA o anti ABO ed è, pertanto, preclusa la procedura standard di trapianto da donatore vivente. In questo caso, e in presenza di almeno un’altra coppia in situazione analoga, i donatori e i riceventi delle due diverse coppie si “incrociano” se immunologicamente compatibili tra loro²⁵. L’avvio di queste donazioni può essere innescato anche dall’utilizzo di un organo da donatore deceduto (programma DEC-K) o dalla disponibilità di un donatore samaritano, ovvero un individuo che offre il proprio rene a titolo gratuito alla collettività.

Oltre all’aspetto immunologico, il trapianto da vivente sta diventando sempre più appetibile grazie al progresso tecnico-chirurgico nel prelievo dell’organo. Le tecniche mininvasive come la laparoscopia e, negli ultimi anni la chirurgia robotica, stanno facendo della nefrectomia una procedura sempre più sicura oltre che ben tollerata dai pazienti per il risultato estetico garantito.

2. Donazione da vivente

2.1 Legislazione

La donazione di rene da vivente è strettamente regolamentata in Italia da norme (Legge 26 giugno 1967 n.458) e protocolli specifici (Conferenza Stato-Regioni il 31 Gennaio 2002).

La Legge n.458 del 26 giugno 1967 afferma che in deroga al divieto dell’articolo 5 del Codice civile, il quale afferma che nessun atto medico è consentito quando

questo cagioni un peggioramento permanente della qualità fisica, è ammesso disporre a titolo gratuito del rene al fine del trapianto tra persone viventi. La deroga è consentita ai genitori, ai figli, ai fratelli germani o non germani del paziente che siano maggiorenni, purché siano rispettate le modalità previste dalla suddetta legge. Solo nel caso in cui il paziente non abbia i consanguinei di cui al precedente comma o nessuno di essi sia idoneo o disponibile, la deroga può essere consentita anche per altri parenti e per donatori estranei.

La donazione di rene da vivente è quindi consentita tra consanguinei, affettivamente correlati (ad esempio marito e moglie) e anche in favore di una persona sconosciuta (in questo caso si parla di donazione samaritana). Questo tipo di donazione deve essere un atto gratuito, libero e consapevole. Per questa procedura è prevista un'attenta valutazione dell'idoneità del donatore, volta ad accertare l'ottimale stato di salute psico-fisico. Ad esempio, sul donatore viene effettuato anche un accertamento che verifichi le motivazioni della donazione, la conoscenza di potenziali fattori di rischio e delle reali possibilità del trapianto in termini di sopravvivenza dell'organo e del paziente, l'esistenza di un legame affettivo con il ricevente (in assenza di consanguineità o di legame di legge) e la reale disponibilità di un consenso libero ed informato²⁵.

2.2 Valutazione idoneità donatore vivente

Il potenziale donatore di rene viene studiato da un team multidisciplinare dal punto di vista clinico e psicologico, valutando attentamente i potenziali fattori di rischio che potrebbero configurarsi come delle controindicazioni alla donazione. Esistono infatti delle condizioni patologiche considerate controindicazioni relative, oltre alle quali si necessita di una valutazione più approfondita del singolo paziente esaminato, e condizioni vincolanti, chiamate controindicazioni assolute, dalle quali si configura l'impossibilità del prelievo allo scopo di donazione.

Lo studio del paziente in esame inizia dall'anamnesi, volta ad individuare innanzitutto i fattori di rischio di progressione di danno renale (ipertensione, diabete, nefropatie, fumo) oltre ad individuare in anamnesi patologica remota eventuali pregressi interventi chirurgici addominali, che data la riparazione cicatriziale, potrebbero rendere difficoltose le manovre di dissezione e isolamento, influenzando inoltre la scelta della tecnica da utilizzare.

Successivamente il paziente viene sottoposto all'esame obiettivo dove in primis si valuta il BMI, calcolato sulla base di peso ed altezza. Vengono poi misurati i parametri vitali come la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca.

Già da queste osservazioni iniziali, se nascono delle controindicazioni si può interrompere il percorso alla donazione.

A questo punto dell'iter si procede con le indagini laboratoristiche-strumentali di primo livello, che nel Centro trapianti di Padova sono: esame ematochimico completo (emocromo, funzionalità renale ed epatica, profilo lipidico, proteinemia ed elettroforesi delle proteine sieriche), esame urine, clearance della creatinina, proteinuria nelle 24 ore, test microbiologici per HBV, HCV, HIV. Si eseguono inoltre i test per l'immunocompatibilità.

Se non insorgono controindicazioni fino a questo punto, si procede con una valutazione strumentale primaria (ECG, Ecocardiogramma, Holter pressorio 24h, Rx torace, Spirometria, Ecografia renale, Ecografia epatica) seguita da indagini di secondo livello come la Nefroscintigrafia e l'Angio-TC, volte ad indagare più specificatamente la morfologia e la funzionalità dei singoli reni.

Sulla base delle linee guida dell'Amsterdam Forum del 2005 e delle attuali linee guida KDIGO del 2017, le principali controindicazioni alla donazione di rene a scopo di trapianto sono le seguenti:

- Età inferiore a 18 anni;
- Evidenza di coercizione;
- Abuso di droghe;
- Evidenza di neoplasia maligna;
- Gravidanza;
- Complicanze maggiori respiratorie o cardiovascolari;
- Diabete mellito;
- Malattie renali;
- Obesità;
- Malattie sistemiche con interessamento renale;
- Trombofilia;
- Infezioni attive;
- Infezioni da epatite B, epatite C e HIV (salvo eccezioni);
- Ipertensione arteriosa in trattamento con danno d'organo.

È necessario prestare particolare attenzione alle seguenti condizioni:

- **Grado di funzionalità renale:** il metodo ottimale per far sì che venga valutata la corretta funzionalità del singolo organo è la scintigrafia renale; una clearance radioisotopica alla scintigrafia inferiore a 60 ml/min/1.73 m² è considerata una controindicazione alla donazione. Con una eGFR tra 60 e 90 ml/min/1.73 m² si valuta caso per caso in relazione ai fattori di rischio presenti.
- **Proteinuria:** è indicativa di malattia renale. Una proteinuria superiore a 300 mg in 24 ore è una controindicazione alla donazione. Può essere dosata nelle urine anche la microalbuminuria, che può essere indicativa di una iniziale malattia glomerulare.
- **Ematuria** (analisi del sedimento urinario): la presenza di isolati globuli rossi nel sedimento urinario non sono una controindicazione alla donazione ma, se sono presenti altre anomalie, richiedono ulteriori approfondimenti.
- **Ipertensione arteriosa:** è considerata una causa di esclusione dalla donazione, perché è associata o può favorire la comparsa di malattie cardiovascolari e renali. In generale valori pressori superiori a 140/90 mmHg sono un criterio di esclusione dalla donazione, con o senza terapia; in caso di valori pressori instabili, possono essere accettati i donatori di età superiore a 50 anni, con una eccellente funzione renale e microalbuminuria assente.
- **Malattie cardiache:** la loro presenza è generalmente un criterio di esclusione dalla donazione, soprattutto se si tratta di malattia coronarica, scompenso cardiaco, aritmie o malattie valvolari. Ciononostante, si necessita di una valutazione personale caso per caso.
- **Obesità:** è spesso associata ad un aumento delle malattie cardiovascolari e dell'apparato respiratorio, ad ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete. È considerata anche una condizione di maggior rischio per le malattie renali ed espone a rischi chirurgici maggiori. Un BMI superiore a 35 è considerato una controindicazione assoluta alla donazione, mentre un BMI superiore a 30 è una controindicazione relativa.
- **Dislipidemia:** l'aumento isolato del colesterolo e dei trigliceridi non è da ritenersi un criterio di esclusione assoluto dalla donazione, ma può suggerire di evitarla se è associato ad altri fattori di rischio.
- **Diabete:** è spesso causa di insufficienza renale e quindi la sua presenza accertata è causa di esclusione dalla donazione. Con valori di glicemia ai limiti superiori della

norma si approfondisce il quadro glicemico con la curva da carico orale di glucosio e la valutazione della emoglobina glicata.

– **Calcolosi renale:** un potenziale donatore che in passato ha sofferto di un singolo episodio di calcolosi renale può essere accettato se non sono presenti calcoli nei reni o nelle vie urinarie, se non ha infezioni delle vie urinarie e se non ha una eccessiva escrezione nelle urine di sali responsabili della formazione dei calcoli. Tuttavia, nel caso in cui un donatore abbia un calcolo renale, se questo è unico, di piccole dimensioni (inferiore a 1,5 cm. di diametro) e se può essere rimosso dopo il prelievo e prima del trapianto, si può donare il rene con il calcolo.

– **Neoplasia:** una malattia tumorale attiva è ovviamente un criterio di esclusione dalla donazione. Il donatore vivente di rene deve essere studiato per escluderne la presenza, tenendo conto che il rischio di neoplasie aumenta con l'età. Se il donatore è stato precedentemente affetto da un tumore maligno, adeguatamente curato e da cui sia stato giudicato guarito, può essere accettato, tranne che in caso di: melanoma, cancro del testicolo, carcinoma renale, coriocarcinoma, leucemie, linfomi, cancro bronchiale, cancro della mammella, gammopatia monoclonale. Escludendo i casi citati, si può prendere in considerazione il donatore se la terapia del cancro non ha ridotto la funzione renale, se il donatore non è esposto ad un rischio aumentato di insufficienza renale, se non esistono difficoltà tecniche alla nefrectomia, se la neoplasia in oggetto è curabile ed il rischio di trasmissione può essere ragionevolmente escluso. I donatori con neoplasie di basso grado della pelle (non melanoma) possono essere accettati, così come potrebbe essere presa in considerazione la donazione dopo un cancro del colon giudicato guarito da più di 5 anni o dopo un carcinoma localizzato della cervice uterina. In questi casi il donatore e il ricevente devono essere informati ed è necessario che ci sia in atto un esplicito consenso da parte di entrambi.

– **Infezioni:** visto lo stato immunosoppressivo al quale il ricevente è sottoposto, il donatore non deve essere veicolo di infezioni di alcun genere. Per quanto riguarda le epatiti virali, storicamente la positività per HBsAg e HCVAb o HCV-RNA, sono stati considerati criteri di esclusione dalla donazione. Tuttavia, per quanto riguarda HBV, il donatore HBsAg+ è escluso dalla donazione se il ricevente è HBV negativo; è però possibile procedere alla donazione in caso di ricevente HBsAg+ o immunizzato, attuando una terapia profilattica antivirale nel ricevente seguita da un adeguato follow-up. Inoltre, il rischio è considerato trascurabile nel trapianto da

donatore HBcAg+ e HBV DNA-, è quindi possibile procedere al trapianto dopo aver adeguatamente informato il ricevente e previsto un monitoraggio post-trapianto. Per quanto riguarda invece HCV, grazie alla notevole efficacia delle nuove terapie antivirali è oggi possibile procedere alla donazione in quei donatori HCV+ che dimostrino una risposta virologica sostenuta (HCV RNA negativo a 12-24 settimane dalla sospensione della terapia) con conseguente riduzione radicale del rischio di trasmissione²⁶. La positività a CMV e EBV non sono ritenuti criteri di esclusione alla donazione, salvo che in caso di infezione attiva o recente. Ciononostante, il rischio di contrarre l'infezione nel post-trapianto a causa dell'immunosoppressione necessita di attuare un programma di follow up e di profilassi antivirale adeguati. La positività ad HIV è una controindicazione assoluta per i riceventi negativi, mentre in alcuni casi selezionati è possibile eseguire con successo trapianti tra pazienti positivi ad HIV²⁷.

– **Infezioni urinarie:** le urine del donatore devono essere “sterili” prima della donazione, non deve essere quindi presente alcuna batteriuria; si deve curare questa infezione anche se non procura alcun sintomo al donatore. Per quanto riguarda la cistite, patologia che colpisce frequentemente le pazienti di sesso femminile, non è una controindicazione alla donazione se si tratta di giovani donne. È invece una controindicazione alla donazione il riscontro di pielonefriti ricorrenti.

– **Tubercolosi:** un'infezione tubercolare attiva è una controindicazione alla donazione. Un'infezione correttamente curata e definita guarita è una controindicazione relativa: in questi casi è necessario che le radiografie polmonari siano normali. In caso di infezioni tubercolari dubbie si può sottoporre prima della donazione il donatore ad un ciclo di terapia profilattica con Isoniazide. In tutti i casi è indispensabile che non vi siano segni di estensione dell'infezione tubercolare ai reni e alle vie urinarie.

– **Età anagrafica:** l'età anagrafica avanzata da sola non è un criterio di esclusione dalla donazione, ma più dell'età anagrafica è importante l'età biologica dell'individuo. Entrambi i pazienti, donatore e ricevente, devono essere informati che all'aumentare dell'età, i rischi perioperatori aumentano e che la sopravvivenza a lungo termine dell'organo potrebbe essere ridotta.

Dopo la valutazione clinica viene svolta un'attenta indagine psicologica, che permette di stabilire se il donatore è cosciente di tutte le possibili complicanze che

sottendono alla propria scelta, oltre a stabilire se esso sia libero e non obbligato da persone altrui.

Il processo di donazione prosegue con la valutazione della Commissione di Parte Terza, formata da un medico legale, un membro del Coordinamento Regionale Trapianti e un bioeticista, i quali hanno il compito di verificare che venga rispettato il consenso informato, libero e consapevole sia per il donatore che per il ricevente. La Commissione di Parte Terza sulla base della documentazione del candidato e in seguito ad un colloquio che mira a valutarne le motivazioni e la consapevolezza, stila la propria relazione. L'idoneità è poi conferita solamente dal giudice del tribunale competente per il territorio sulla base del verbale stilato dalla Commissione di Parte Terza, generalmente il giorno antecedente la data fissata per l'intervento⁴.

2.3 Rene destro o sinistro: cosa indirizza la scelta

Nel potenziale donatore vivente di rene si deve individuare quale organo prelevare. I criteri sui quali si basa questa scelta sono la funzionalità del singolo organo e l'eventuale presenza di anomalie vascolari (sia arteriose che venose), del parenchima renale o delle vie escretrici.

La funzionalità del singolo organo viene valutata con la Nefroscintigrafia dinamica, che identifica la funzionalità renale del singolo rene e ne determina la clearance del radioisotopo.

Per quanto riguarda lo studio morfologico del compartimento interessato, comprendente il parenchima renale e le vie escretrici, con le loro eventuali alterazioni (cisti, calcoli, ptosi renale, duplicazione ureterale), si utilizzano esami strumentali come Ecografia, TC e urografia; per quanto riguarda invece la struttura vascolare, viene indagata tramite AngioTC o AngioRMN (metodiche di imaging che hanno ormai sostituito l'arteriografia)²⁸ volte ad individuare la presenza di eventuali arterie renali multiple, accessorie o lobari e della vena renale sinistra retro-aortica.

Per quanto riguarda la prevalenza delle varianti anatomiche dei vasi renali, la letteratura indica che più arterie renali si trovano nel 9-76% dei cadaveri, a seconda degli studi considerati. Secondo uno studio autoptico risultava: una singola arteria ilare nell'82% dei casi; doppie arterie renali nel 17% dei casi (un'arteria ilare con un'arteria polare superiore nel 7%; due arterie ilari nel 7% e un'arteria ilare con

un'arteria polare inferiore nel 3%); le arterie renali triple si sono verificate nell'1% (due arterie ilari con un'arteria polare superiore nello 0,4% e due arterie ilari con un'arteria polare inferiore nello 0,6%)²⁹. L'uso di reni da trapiantare con arterie renali multiple (MRA) potrebbe configurarsi come un potenziale fattore di rischio, che potrebbe compromettere l'esito del trapianto anche se ciò non è ben stabilito in letteratura. Da una grande revisione sistematica del 2016, per un totale di 23 studi (inclusi solamente con più di 50 trapianti MRA), sono emersi infatti risultati contraddittori: seppur una maggiore incidenza di complicanze vascolari, DGF e aumento del WIT sono frequentemente riportati nei trapianti con MRA, gli MRA hanno *outcome* a lungo termine comparabili come durata del trapianto e sopravvivenza del paziente³⁰, ragione per cui, nonostante le maggiori difficoltà tecniche possono essere utilizzati nella donazione di rene da vivente.

Una volta eseguite queste indagini, il **principio fondamentale** orientante la scelta è quello secondo cui il rene con le caratteristiche migliori deve essere preservato per il donatore.

Nel caso in cui non ci fossero differenze, generalmente si preferisce prelevare il rene sinistro, il quale presenta una vena renale più lunga. A ciò consegue una maggior facilità nell'esecuzione dell'anastomosi vascolare venosa con la quale si riduce il rischio di trombosi nel ricevente³¹.

Il trapianto del rene destro può creare delle difficoltà tecniche a causa della vena renale destra più corta rispetto alla sinistra. Se ciò si traduca in risultati inferiori rimane controverso: da una grande metanalisi (per un totale di 35 studi e oltre 250.000 partecipanti) è risultato come sia il rene destro di donatore deceduto che di quello vivente, erano ad aumentato rischio di DGF. In termini assoluti, per ogni 100 paia di reni DD trapiantati ci sono stati 2,72 episodi in eccesso di DGF nel rene destro. Anche le trombosi dei vasi dell'organo trapiantato e la sua perdita erano significativamente più probabili nei reni destri, in entrambi i contesti DD e LD. Non c'erano però prove che la lateralità alterasse la sopravvivenza a lungo termine dell'innesto in LD o DD. I trapianti di reni destri, quindi, hanno esiti precoci inferiori, con tassi più elevati di DGF, fallimento tecnico e trombosi. Tuttavia, queste differenze sono piccole in termini assoluti e la sopravvivenza dell'innesto a lungo termine è equivalente³².

In uno studio osservazionale retrospettivo eseguito in 21 centri italiani di trapianto di rene (tra gennaio 2002 e settembre 2014) è stata indagato se il volume del Centro

o la tecnica chirurgica potessero influenzare il processo di selezione del rene da prelevare. Questo studio ha mostrato come nei centri ad alto volume i chirurghi siano più inclini a prelevare più frequentemente reni destri con arteria singola rispetto ai centri a basso volume mentre, dove la laparoscopia era l'approccio standard, sono stati preferiti i reni sinistri, indipendentemente dall'anatomia arteriosa. Questo fatto dovrebbe incoraggiare ulteriori indagini a causa del potenziale impatto clinico sul donatore e sul ricevente della scelta di un RKSA (Right Kidney Single Artery) rispetto ad un LKMA (Left Kidney Multiple Arteries)³³.

2.4 Complicanze nel donatore vivente

Considerando la donazione un atto volontario è necessario che essa non si ripercuota sulla salute a breve e lungo termine del donatore. Bisogna per questo motivo limitare al massimo le complicanze perioperatorie e la morbilità post donazione, anche nell'ottica di poter potenziare i programmi di donazione da viventi. Limitando infatti i rischi e le complicanze del processo di donazione si può puntare ad ampliare il numero di donatori viventi.

La nefrectomia nel donatore in generale presenta un rischio contenuto di complicanze chirurgiche, con sporadiche segnalazioni di complicanze maggiori ed una modesta incidenza di complicanze lievi (7.2%)³¹. Uno studio americano comprendente 3074 donatori viventi di rene provenienti da 28 centri tra il 2004 e il 2005 ha evidenziato un tasso complessivo di complicanze del 10,6%, dove le complicanze maggiori definite dal grado Clavien ≥ 3 erano del 4,2% senza alcun decesso perioperatorio. E' importante sottolineare come da questo studio si evinca che i fattori di rischio correlati allo sviluppo di tali complicanze sono, oltre a quelli generici quali l'obesità, l'abitudine al fumo e l'età avanzata, specificamente correlati al volume di attività del Centro: infatti, è stato rilevato che soltanto i Centri con basso volume di attività presentavano un rischio significativo di complicanze chirurgiche³⁴.

Tra le diverse tecniche chirurgiche, nei donatori, la tecnica laparoscopica ha evidenziato un minor rischio di complicanze polmonari (atelettasia, pneumotorace) e tromboemboliche (trombosi venosa profonda, embolia polmonare, tromboflebiti) mentre le complicanze gastrointestinali (occlusione intestinale, pancreatite, lesioni intestinali) sono risultate meno frequenti con la tecnica open.

Vi è un generale consenso nel ritenere che la tecnica laparoscopica sia sicura almeno tanto quanto quella tradizionale, con il notevole vantaggio di una riduzione del dolore post-operatorio e cronico, della degenza post-operatoria e dei tempi di recupero delle normali attività lavorative e della vita quotidiana. Inoltre, grazie all'approccio mini-invasivo il risultato estetico risulta decisamente più soddisfacente³¹.

Da un registro nazionale americano di oltre 80.000 donatori di rene vivi negli Stati Uniti tra il 1994 e il 2009 è emerso come, durante il periodo di studio, ci siano stati 25 decessi entro 90 giorni dalla donazione di reni. La mortalità chirurgica per donazione di rene da vivente è stata quindi dello 0,031% e non è cambiata negli ultimi 15 anni nonostante le differenze nella pratica chirurgica e nella selezione dei candidati. La mortalità chirurgica è stata più alta negli uomini rispetto alle donne (RR= 3,0), nei soggetti neri rispetto ai bianchi e agli ispanici (RR=3,1) e nei donatori con ipertensione rispetto a quelli senza (RR=27,4). Tuttavia, il rischio di morte a lungo termine non è risultato più elevato per i donatori viventi rispetto ai partecipanti NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) abbinati per età e comorbilità, stratificando per età, sesso e razza³⁵.

Per quanto riguarda i rischi per la salute a medio-lungo termine per i donatori di reni, dal punto di vista fisiopatologico, considerando la mancanza di un rene e che l'iperfiltrazione è una dei determinanti della progressione del danno renale, ci si potrebbe aspettare una più elevata incidenza di insufficienza renale, di ESRD e di ipertensione arteriosa visto l'aumentato carico al quale il rene residuo deve sopperire.

Da una recente metanalisi, includente 52 studi e comprendente più di 115.000 donatori viventi di rene e altrettanti non donatori, si è cercato quindi di riassumere le prove sui rischi per la salute a medio e lungo termine associati alla donazione di reni viventi. Non c'è stata alcuna evidenza di un rischio più elevato di mortalità per tutte le cause, malattie cardiovascolari, ipertensione, diabete di tipo 2 o esiti avversi di salute psicosociale nei donatori viventi di rene rispetto alle popolazioni non donatrici. I donatori presentavano una pressione arteriosa diastolica più elevata, tassi di filtrazione glomerulare stimati inferiori e un rischio più elevato di malattia renale allo stadio terminale (ESRD) (RR=8) e di preeclampsia nelle donatrici (RR=2,12) ma, nonostante l'aumento dei rischi relativi, i donatori avevano comunque un basso rischio assoluto di ESRD (tasso di incidenza, 0,5 eventi per

1000 persone-anno) e di preeclampsia (tasso di incidenza, 5,9 eventi per 100 gravidanze).

Inoltre, rispetto alle popolazioni non donatrici, i donatori viventi di rene non hanno un rischio maggiore di altre malattie croniche importanti, come il diabete di tipo 2, o di esiti psicosociali avversi³⁶.

Per queste motivazioni, seppur all'inizio dell'utilizzo di questa pratica chirurgica ci fossero delle preoccupazioni per la salute del donatore, oggi si concorda nel ritenere i rischi di tale procedura contenuti: se il donatore è stato adeguatamente selezionato si considera la donazione sicura³⁷. La fase determinante per garantire un basso tasso di complicanze è quindi lo screening, che può identificare i fattori che aumentano il rischio di comorbilità nel post-operatorio e nel lungo termine.

3 Tecniche chirurgiche del prelievo di rene per trapianto

3.1 Tecniche *open*

Tra le tecniche open, l'approccio più utilizzato nella nefrectomia del donatore di rene è quello **lombotomico**.

Il paziente è posizionato in decubito laterale, con il tavolo operatorio spezzato, al fine di esporre il fianco. Attraverso un'incisione sul fianco al di sotto dell'undicesima costa, viene sezionato il piano cutaneo, sottocutaneo e il piano muscolare con la relativa fascia, in modo da poter accedere allo spazio retroperitoneale, facendo particolare attenzione a non perforare la cavità pleurica e quella peritoneale. Nel caso di pazienti particolarmente obesi si può asportare la dodicesima costa per avere un miglior accesso alla regione di interesse.

Si procede quindi con la dissezione della fascia di Gerota e del grasso perirenale, visualizzando la superficie del rene.

Si procede poi con l'isolamento della vena renale che necessita della sezione delle tributarie gonadica e surrenalica e, se presente, della vena lombare. La dissezione si estende fino a raggiungere la vena cava.

Al di sotto della vena renale si isola l'arteria renale, prestando attenzione all'eventuale presenza di arterie renali polari o accessorie. L'uretere viene isolato più distale possibile, legato e quindi sezionato. In questa fase si deve controllare

che vi sia fuoriuscita di urina dall'uretere, il che garantisce che l'organo si trovi in buono stato, escludendo sommariamente la presenza di danni dovuti ad eccessiva trazione vascolare o vasospasmo arterioso.

In questa fase si procede con l'infusione di mannitolo, il quale ha un ruolo protettivo nei confronti del danno ischemico. Prima della sezione dei vasi, si procede con l'eparinizzazione del paziente, quindi si procede con la legatura dell'arteria e successivamente della vena in modo da ottenere vasi più lunghi possibile, ma facendo attenzione nella sezione a lasciare una porzione sufficiente a garantire una emostasi sicura nel donatore. Immediatamente dopo la sezione vascolare l'organo viene velocemente estratto e perfuso con una soluzione fredda (4°C). L'intervento si conclude con il posizionamento di un drenaggio tubulare; nel post-operatorio, una radiografia del torace deve essere effettuata per escludere l'insorgenza di uno pneumotorace iatrogeno³¹.

Oltre alla tecnica lombotomica in alcuni Centri si utilizzano altri approcci di tipo open. Uno di questi è il **laparotomico anteriore** che, attraverso un'incisione anteriore trasversa per via transperitoneale, garantisce sicuramente un'ottima esposizione del campo operatorio³⁸. Oltre all'approccio laparotomico anteriore transperitoneale esiste anche l'approccio laparotomico anteriore retroperitoneale, pararettale verticale e sottocostale.

Esistono poi le tecniche open cosiddette "**mini-invasive**", chiamate *mini-open* che, tramite una incisione anteriore di dimensioni ridotte (8-10 cm) hanno il vantaggio di ridurre il dolore postoperatorio rispetto alla tecnica open tradizionale, oltre a quello di abbattere il rischio di pneumotorace³⁹ e ridurre il rischio di laparocoele, complicanza frequente nella tecnica open.

Un'altra tecnica mininvasiva *open* che si è stata descritta come comparabile in termini di sicurezza e complicanze post-operatorie rispetto al gold-standard laparoscopico è la tecnica **FAODN (Finger-assisted open donor nephrectomy)** che viene eseguita tramite una piccola incisione di 4 cm, anteriormente alla punta dell'undicesima costa. Grazie all'utilizzo di particolari strumenti chiamati retrattori di *Hakim* i quali permettono anche di emettere luce, si riesce quindi ad avere una migliore visione del campo operatorio nonostante la piccola dimensione dell'incisione⁴⁰.

3.2 Tecnica laparoscopica pura e *hand-assisted*

Ratner e Kavoussi del Johns Hopkins Hospital di Baltimore utilizzarono per la prima volta nel 1995⁴¹ la tecnica laparoscopica nella nefrectomia per la donazione di rene da vivente⁴¹. Da allora, grazie ai notevoli vantaggi dimostrati, tale tecnica è stata progressivamente più utilizzata, divenendo il *gold standard* per il prelievo di rene in numerosi Paesi.

I pazienti che vengono sottoposti all'intervento con tecnica laparoscopica dimostrano infatti minore sintomatologia algica post-operatoria, una ridotta degenza post-operatoria e una più rapida ripresa delle attività quotidiane.

Rispetto alla nefrectomia open però una pregressa chirurgia maggiore addominale, che potrebbe causare la formazione di adesioni cicatriziali importanti, può rendere tecnicamente più complesso l'approccio laparoscopico. D'altro canto nei pazienti obesi questa tecnica è capace di ridurre le complicanze di ferita, di migliorare la dinamica respiratoria nel post-operatorio e di accelerare la mobilitazione del paziente⁴², oltre ad offrire un risultato indubbiamente migliore da un punto di vista estetico.

La procedura laparoscopica che viene più frequentemente utilizzata si esegue per via transaddominale, e viene definita "laparoscopica pura". Quando invece il chirurgo introduce una mano nella cavità addominale al fine di maneggiare più facilmente il rene con il suo peduncolo vascolare si definisce laparoscopia "hand-assisted".

Nella **nefrectomia laparoscopica pura** il paziente viene posizionato in decubito laterale modificato. La procedura inizia con la creazione dello pneumoperitoneo tramite l'insufflazione di anidride carbonica e con l'inserimento dei successivi 2 o 3 trocar. Si procede con l'individuazione della vena gonadica e dell'uretere. Si procede seguendo il decorso della vena gonadica fino al suo sbocco in vena renale e, una volta isolata, si sezionano i rami gonadico, surrenalico e, se presente, lombare.

Si visualizza quindi l'arteria renale e se ne completa l'isolamento mentre l'uretere viene sezionato più distalmente possibile. Viene successivamente eseguita un'incisione sovrapubica di Pfannenstiel che permette di mantenere lo pneumoperitoneo e inserire contemporaneamente l'endo-catch, nel quale viene

posizionato il rene per poi venire estratto. Vengono somministrate 5000 UI di eparina e poi si sezionano i vasi renali. Il rene viene rapidamente estratto attraverso l'incisione sovrapubica e quindi spostato al banco dove viene perfuso con soluzione fredda, in maniera tale da ridurre il più possibile la durata del tempo di ischemia calda.

Nella **tecnica laparoscopica *hand-assisted*** (HALDN, Hand-Assisted Laparoscopic Donor Nephrectomy) si posiziona inizialmente un dispositivo chiamato Hand Port, tramite il quale viene introdotta la mano del primo operatore nella cavità addominale, preservando lo pneumoperitoneo. Si procede poi, a partire dal posizionamento dei trocar con la stessa procedura della tecnica pura. L'estrazione del rene avviene invece tramite l'accesso inizialmente creato. La tecnica laparoscopica *hand-assisted* è generalmente preferita nei Centri con minor esperienza, infatti, rispetto alla tecnica laparoscopica pura, permette di acquisire più velocemente sicurezza e padronanza del prelievo grazie al vantaggio di aggiungere la componente tattile del chirurgo che lo aiuta nel percepire più facilmente gli stimoli sensoriali quali l'ilo renale con i rispettivi vasi, oltre a permetterne un eventuale controllo rapido emostatico. Alcuni degli svantaggi sono però legati all'incisione necessaria a posizionare l'Hand Port, relativamente ad un maggior dolore post-operatorio e ad un peggior risultato estetico rispetto alla tecnica laparoscopica pura³¹.

La nefrectomia laparoscopica può inoltre essere eseguita attraverso un approccio **retroperitoneale**. Anche quest'ultima procedura può essere eseguita con tecnica laparoscopica pura (RLDN, Retroperitoneoscopic Laparoscopic Donor Nephrectomy) o *hand-assisted* (HARS - Hand-Assisted Retroperitoneoscopic), la quale sembrerebbe ridurre il rischio di sanguinamenti improvvisi e delle lesioni intestinali⁴³. La dissezione smussa del peritoneo tramite scollamento digitale o con un palloncino precede l'insufflazione dell'anidride carbonica nello spazio retroperitoneale ed il posizionamento dei trocar. Successivamente la procedura è simile a quella dell'approccio transperitoneale, con la differenza che l'estrazione dell'organo avviene tramite mini-lombotomia⁴⁴.

Tra le nuove tecniche che si affacciano alla donazione di rene nel mondo della laparoscopia nasce da qualche anno la tecnica **LESS (laparo-endoscopic single-site surgery)** la quale tramite un unico accesso ombelicale permette sia di introdurre tutti gli strumenti necessari alla procedura oltre ad essere il sito per l'estrazione

dell'organo. Da una recente metanalisi però, rispetto alla tecnica laparoscopica classica, a causa delle maggiori difficoltà tecniche sembrerebbe essere più frequentemente associata a conversioni open, nonostante riduca il dolore post-operatorio⁴⁵. E' inoltre più frequentemente associata a laparoceli, sebbene il risultato estetico sia migliore⁴⁶.

Un'ulteriore tecnica che tuttavia dev'essere ancora validata completamente è la **NOTES (natural orifice transluminal endoscopic surgery)** che, grazie all'introduzione degli strumenti chirurgici per via transvaginale o rettale, permetterebbe di ridurre l'invasività della donazione di rene. Seppur oggi sia stata utilizzata con il supporto di un trocar ombelicale, questa tecnica potrebbe realizzarsi come una chirurgia "senza cicatrici", che non necessiterebbe della creazione di un sito di estrazione dell'organo, diminuendo quindi il dolore post-operatorio e le complicanze della ferita chirurgica⁴⁷.

In generale la laparoscopia, rispetto alle altre tecniche chirurgiche, proprio per la sua natura mininvasiva che non permette un controllo diretto del campo operatorio, ma ne consente un controllo in 2-D, risulta tendenzialmente più difficile da apprendere. Da un recente studio italiano che ha valutato la *learning curve* dei chirurghi dall'inizio della loro attività nella nefrectomia laparoscopica a scopo di donazione è risultato come, secondo il modello statistico CUSUM, l'elevato tempo intraoperatorio e l'incidenza delle complicanze intraoperatorie si stabilizzano all'incirca dopo 75 procedure, che rappresenta il *turning point*, ossia il momento del raggiungimento della competenza nella procedura⁴⁸.

3.3 Tecnica robotica

La nefrectomia robotica si avvale oggi del robot Da Vinci, il quale viene manovrato dal primo operatore seduto alla console. Da quest'ultima, il chirurgo primo operatore ha il pieno controllo degli strumenti chirurgici inseriti nelle braccia robotiche, legate a loro volta ai trocar secondo il processo di *docking* eseguito all'inizio della procedura dal secondo operatore. I tempi chirurgici della nefrectomia restano sostanzialmente gli stessi descritti per la procedura laparoscopica.

Negli ultimi anni si stanno affacciando sul mercato internazionale nuove piattaforme robotiche: si rompe così il monopolio *Intuitive* durato circa 20 anni con il robot Da Vinci.

Il Versius, realizzato dalla *Cambridge Medical Robotics – CMR Surgical*, è il nuovo robot che si sta diffondendo dagli inizi del 2020 in Italia, mentre nel 2021 è entrato nel mercato anche Hugo della multinazionale *Medtronic*.

Si può parlare perciò di democratizzazione della chirurgia robotica in quanto le nuove piattaforme permettono di ridurre i costi della stessa, facendo sì che più piattaforme si distribuiscano sul territorio: in futuro anche i centri più piccoli potranno utilizzare questo tipo di tecnologie, sfruttando i vantaggi che possono offrire.

In particolare, il Versius, oltre ad essere una piattaforma modulare e versatile, offre un training virtuale sul robot in forma *gamificata*: i chirurghi hanno accesso a un percorso di formazione online e offline, teorico e pratico, che, con la supervisione di esperti porta ad acquisire le competenze necessarie più velocemente⁴⁹.

Sulla stessa strada si è mossa la casa produttrice *Medtronic* che, con Hugo, puntando anch'essa all'abbattimento dei costi e alla facilità di apprendimento con corsi *ad hoc*, sta iniziando a diffondersi sul mercato italiano⁵⁰.

3.3.1 Il robot da Vinci

La nefrectomia robotica attualmente si avvale prevalentemente dell'utilizzo del robot "da Vinci", il più diffuso sistema robotico per la chirurgia mininvasiva ad oggi. Le sue capacità tecniche fanno sì che il robot trovi numerose applicazioni in vari campi, dalla chirurgia generale e toracica fino all'urologia e alla ginecologia.

Il chirurgo non si trova fisicamente al campo operatorio, bensì è seduto in una postazione dotata di monitor e comandi, tramite i quali muove le braccia del robot, collegate agli strumenti operatori. Il campo operatorio è proiettato tridimensionalmente, con immagini ad altissima risoluzione.

Oggi esistono tre modelli di Robot:

- Robot **da Vinci Xi**, ultima e più evoluta versione, sviluppata per poter posizionare più accessi su più quadranti, il che lo rende adatto agli interventi chirurgici più complessi;

- Robot **da Vinci X**, con la stessa struttura del Xi che permette di utilizzare la stessa strumentazione ma in un'ottica di risparmio economico. Rispetto al precedente è un sistema modulare.

- Robot **da Vinci SP** che utilizza un singolo accesso (single port) attraverso il quale un singolo braccio permette di introdurre tre strumenti endoscopici ed un'ottica 3DHD⁵¹.

Il robot è formato da tre componenti principali:

- **console chirurgica:** la quale viene posizionata al di fuori del campo sterile. È regolabile sulle caratteristiche del primo operatore permettendogli di operare in una posizione ergonomica e confortevole. Le impostazioni vengono salvate e sono disponibili per un utilizzo successivo. Le immagini del campo operatorio vengono catturate dall'endoscopio 3D, formato da due endoscopi appaiati i quali proiettano singolarmente al rispetto display, destro



e sinistro. Il chirurgo, tramite un visore binoculare, acquisisce così la visione stereoscopica del campo operatorio e, con l'utilizzo di manipoli (joystick) e pedali, mette in movimento la strumentazione chirurgica. La console è isolata dall'ambiente esterno, permettendo al chirurgo di immergersi nel campo operatorio virtuale: inserendo la testa in una sorta di cupola viene ostacolata la visione periferica grazie alla ricreazione dei bordi anatomici della parete addominale, facilitando quindi l'orientamento nello spazio⁵². È presente anche un sistema di sicurezza costituito da sensori ad infrarossi che blocca la strumentazione chirurgica nel caso in cui il chirurgo esca con la testa dal campo operatorio, garantendo la sicurezza anche nel caso di movimenti involontari. È presente, inoltre, un microfono inserito

nel visore che consente al primo operatore di parlare con la sala operatoria; nella versione più recente (Da Vinci Xi) la comunicazione è bidirezionale.

Il robot replica fedelmente i gesti eseguiti dal chirurgo ai *master controllers*, dove inserisce pollice e medio: grazie alla soppressione del tremore naturale delle mani e alla possibilità di ridurre proporzionalmente i movimenti delle dita, si riesce ad avere maggior precisione. Un'ulteriore garanzia di comodità è quella che permette di disconnettere gli strumenti robotici, per acquisire una posizione più confortevole⁵³. Oltre ai manipoli, viene adoperata anche la pedaliera che permette di controllare il quarto braccio robotico, sostituendolo a quello in utilizzo. Inoltre, il primo operatore, tramite la pressione di un pedale specifico acquisisce il controllo dell'endoscopio e, grazie ai manipoli può ingrandire l'immagine senza la necessità di spostarlo. Sul lato destro della pedaliera si controlla il taglio e la coagulazione tramite dei pedali distinti per la mano destra e sinistra. La coagulazione può essere utilizzata in modalità monopolare o bipolare, regolandone l'intensità dal carrello visione in sala operatoria.

Una novità del Da Vinci Xi è la funzione *Firefly*, che, dopo l'infusione di indiocianina verde al paziente, legandosi alle proteine plasmatiche, permette di evidenziare l'anatomia vascolare grazie all'emissione di un segnale rilevato dal sistema visione sotto stimolo di una fonte di radiazione simile all'infrarosso⁵¹ (Figura 4).

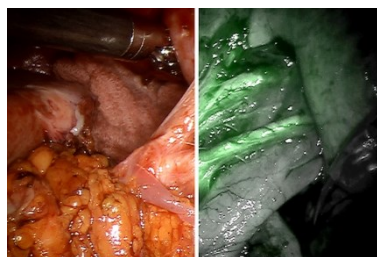


Figura 3 - Funzione Firefly

Oltre a questa funzionalità c'è la possibilità grazie al sistema *TilePro* di visualizzare sullo stesso schermo più immagini secondarie come ecografie o il monitoraggio ecg del paziente, proveniente dal campo operatorio⁵¹.

Esiste poi *Iris*, un sistema di visualizzazione anatomica 3D che permette di implementare il planning chirurgico portandolo direttamente in sala operatoria (Figura 5). Utilizzando scansioni TC viene creato un modello 3D dell'anatomia del

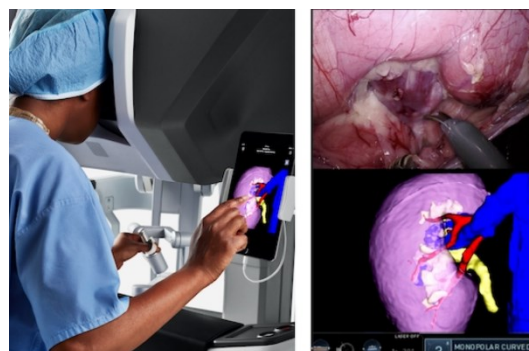


Figura 4 - Sistema Iris

paziente che può essere visualizzato alla console con *Tilepro* o visualizzato e modificato tramite un dispositivo esterno⁵¹.

Gli ultimi modelli di robot Da Vinci permettono inoltre di utilizzare due console chirurgiche connesse allo stesso carrello paziente. Questa possibilità permette al chirurgo senior di insegnare più facilmente al chirurgo in formazione come muoversi nel campo operatorio tramite un puntatore virtuale, velocizzando la *learning curve* rispetto alle altre tecniche⁵⁴. La doppia console può inoltre essere sfruttata da due chirurghi che possono collaborare operando insieme.

- **carrello paziente:** il quale costituisce la componente effettrice del sistema Da Vinci ed agisce direttamente sull'endoscopio e sugli strumenti chirurgici. Da un'asta portante fissa si dipartono le quattro braccia del robot, le quali concretamente eseguono l'operazione ed hanno un range di movimento attorno a quest'asse di 346° (Figura 6). Nell'ultima versione, il Da Vinci Xi, le braccia robotiche sono più sottili e con più snodi, permettendo il *docking* su qualsiasi quadrante addominale e una maggior distanza dal paziente⁵⁵.



Figura 5 - Carrello paziente.

Sulle braccia del robot sono installati gli strumenti *Endowrist*, dotati di una capacità di movimento elevatissima, in grado di effettuare una rotazione di quasi 360°. Gli strumenti hanno ben sette gradi di movimento, una rotazione molto superiore rispetto a quello del polso umano, il che permette una facilità maggiore nell'esecuzione di determinati movimenti, come le suture e le dissezioni, limitando i traumi tissutali⁵⁶. Sono circa 40 gli strumenti robotici utilizzabili con tecnologia *Endowrist*, i quali hanno un diametro di 5-8 mm e una lunghezza operativa di circa 35cm⁵³ (Figura 7). Per garantire una funzionalità sempre ottimale vengono sostituiti dopo circa una decina di utilizzi, dopo che il sistema ha automaticamente monitorato le condizioni dello strumentario⁵³.



Figura 6 - Strumenti *Endowrist*.

All'inizio dell'intervento chirurgico il carrello paziente viene guidato al tavolo operatorio solamente dopo la creazione dello pneumoperitoneo e dell'inserimento dei trocar, dopo essere stato adeguatamente rivestito da coperture sterili. Vengono quindi agganciate le braccia robotiche ai trocar, processo che viene definito *docking*, determinante per la buona riuscita dell'intervento in quanto si deve massimizzare il range di movimento senza provocare collisioni reciproche. Nel Da Vinci Xi sono stati sviluppati l'autoposizionamento e il *laser targeting* che permettono di orientare le braccia robotiche verso il distretto anatomico di interesse. Per primo viene collegato il braccio endoscopico che costituisce il punto di riferimento di tale tecnologia che ottimizza quindi la disposizione degli altri bracci robotici⁵⁵.

È il secondo operatore che effettua queste prime manovre, oltre ad inserire e aggiustare manualmente i vari strumenti chirurgici all'interno del campo sterile.

- **carrello visione:** il quale contiene l'hardware e il sistema video ad alta definizione (Full HD), oltre ad essere sede della sorgente luminosa e contenere un touchscreen da 24 pollici e un generatore per l'erogazione dell'energia monopolare o bipolare. Il campo operatorio viene catturato dall'endoscopio e ritrasmesso alla testa della videocamera stereo ad alta definizione, progettata per disporre di un campo visivo di 60°. Nel robot Da Vinci Xi grazie al calibro ridotto dell'endoscopio è



possibile inserirlo in tutte le braccia robotiche, rendendole intercambiabili tra loro. Le dimensioni minori si associano però più spesso all'appannatura della lente, causata dal vapore prodotto dagli strumenti utilizzati, che rendono necessarie più interruzioni per la pulizia della stessa⁵⁷.

3.3.2 La problematica dei costi della robotica

Ad oggi, i costi della tecnica robotica sono sicuramente più elevati rispetto a quelli delle altre tecniche chirurgiche anche nella nefrectomia a scopo di donazione, dove la tecnica più economica rimane la tecnica laparoscopica hand-assisted⁵⁸. La problematica dei costi è uno dei motivi che sicuramente ne limita la diffusione, limitandola ai Centri con attività maggiore^{59,60} in tutti i campi della chirurgia. Oltre all'iniziale investimento che oscilla tra i 500.000 e i 2.500.000 di dollari, infatti, si deve considerare un costo annuo di circa 80-170.000 dollari di manutenzione, al

quale si deve aggiungere i costi della strumentazione chirurgica per ogni intervento (700-3500 dollari).

Per avere un quadro generale del costo economico da sostenere, occorre però considerare anche il costo della sala operatoria con il personale impiegato che, nella tecnica robotica, è più elevato rispetto alla tecnica laparoscopica, in quanto generalmente comporta tempi operatori più lunghi e necessita di un secondo chirurgo senior operativo in sala per l'estrazione del rene⁵⁸.

Da uno studio francese che analizza i costi di ben 4 tecniche chirurgiche nella nefrectomia a scopo di donazione (open, laparoscopica pura, laparoscopica hand-assisted, robotica) è emerso come la tecnica meno conveniente sia la tecnica open, mentre la tecnica con il miglior rapporto costo-efficacia è la tecnica laparoscopica hand-assisted (Figura 8). La tecnica robotica è risultata la più costosa in assoluto anche a causa del costo della strumentazione, che si è rilevata circa il doppio rispetto alle altre tecniche, seppur presenti i migliori *outcome* in termini di dolore e qualità della vita⁵⁸.

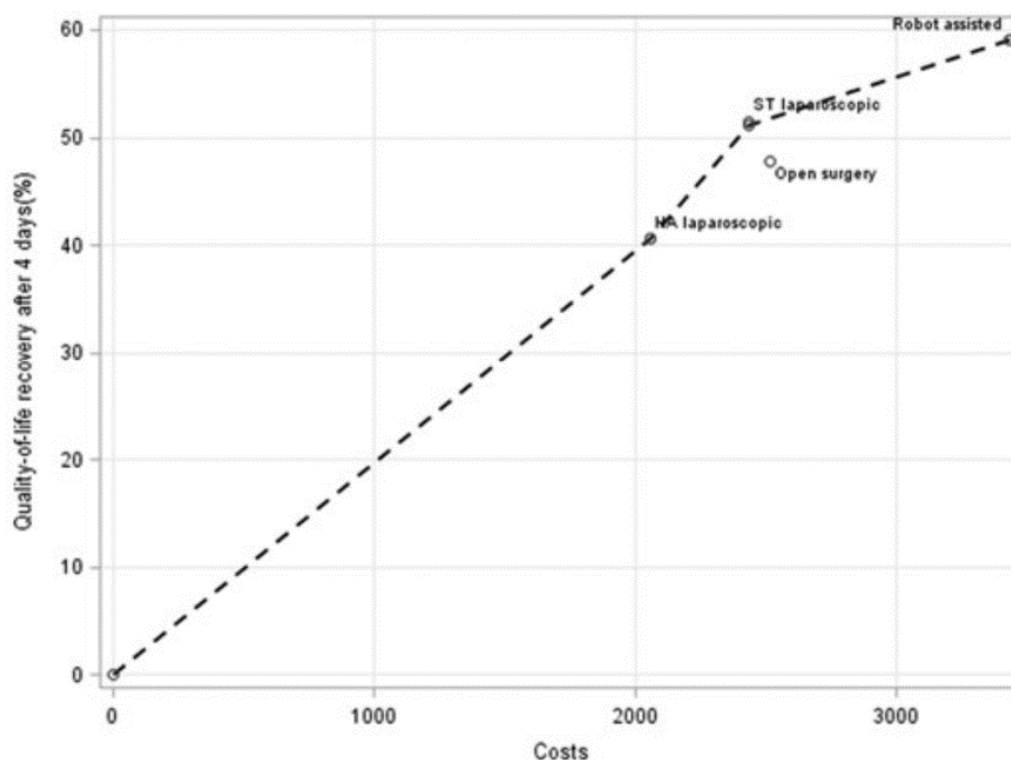


Figura 8 - Analisi Costo-Efficacia delle tecniche chirurgiche per la nefrectomia a scopo di donazione. Questa curva è conosciuta come *Efficiency Frontier* e indica la tecnica più economica al crescere del livello di beneficio. La tecnica open, che si trova sotto la curva, è considerata non conveniente in quanto più costosa e con meno benefici rispetto alla tecnica laparoscopica pura⁵⁸.

Considerando inoltre un tasso di complicanze generalmente paragonabile a quello associato all'approccio laparoscopico e i giorni di degenza sostanzialmente equivalenti e spesso soggetti a protocolli ospedalieri tra loro non paragonabili, ciò non ne giustificherebbe completamente la differenza del costo.

Per completare il quadro relativo ai costi delle varie tecniche chirurgiche, ciò che inoltre andrebbe considerato, ma di più difficile analisi, è il costo che un sistema sanitario potrebbe risparmiare avendo a disposizione chirurghi più velocemente istruiti grazie alla rapidità della *learning curve* robotica rispetto alle altre tecniche, che li renderebbe indipendenti nell'affrontare tali procedure chirurgiche in minor tempo⁵⁸.

Sebbene i costi siano oggi elevati, con l'introduzione di sistemi con *performance* simili al Da Vinci, che promettono l'entrata in commercio ad un minor prezzo di mercato, si favorirebbe l'espansione della robotica in Centri con minor volume, ampliando il bacino di utenti che possono usufruire di questa tecnica. Crescerebbe quindi l'esperienza dei chirurghi relativamente a questa tecnica riducendo progressivamente i tempi operatori e di conseguenza i costi totali. Si instaurerebbe inoltre un mercato alternativo al robot Da Vinci che potrebbe far calare i costi di quest'ultimo⁵⁹.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo primario dello studio è stato quello di confrontare la *learning curve* della tecnica robotica con quella della tecnica laparoscopica nella procedura chirurgica della nefrectomia a scopo di donazione, analizzando i tempi operatori delle singole procedure chirurgiche e, in caso di prolungati tempi operatori, di valutarne eventuali fattori di rischio. Come scopo secondario sono stati analizzati gli *outcome* perioperatori di tutti i donatori di rene, esaminando in particolare le complicanze intra- e post-operatorie; sono stati infine analizzati anche i principali *outcome* post-operatori dei relativi pazienti sottoposti a trapianto di rene da donatore vivente.

MATERIALI E METODI

1. Disegno dello studio

Lo studio ha arruolato tutti donatori adulti (età ≥ 18 anni) sottoposti a RDN (presso Ospedale Niguarda, Milano, Italia) o LDN (presso Ospedale Universitario di Padova, Padova, Italia) in due centri trapianti ad alto volume tra il 2010 e il 2021. Entrambi i centri si sono classificati nel primo quartile nazionale del volume chirurgico di trapianto di rene da donatore vivente durante l'intero periodo di studio, qualificandosi come centri ad alto volume.

Il programma LDN presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova è stato introdotto nel 2001: i casi LDN sono stati arruolati consecutivamente dall'inizio dell'esperienza di un singolo chirurgo senior [L.F.] nel 2010, mentre le procedure eseguite da altri chirurghi sono state escluse dall'analisi per poter rappresentare una curva di apprendimento per singolo operatore.

Dall'altra parte, il programma RDN presso l'ospedale Niguarda è iniziato nel 2010: quasi tutti i RDN sono stati eseguiti consecutivamente da un unico chirurgo senior [A.G.] senza alcuna precedente esperienza in LDN e limitata esperienza in chirurgia robotica. Analogamente a LDN, le procedure eseguite da altri chirurghi sono state escluse dall'analisi al fine di rappresentare una curva di apprendimento per singolo operatore.

Tutti i dati sono stati raccolti all'interno di un database compilato da ognuno dei due centri trapianti coinvolti nello studio e successivamente reso anonimo per l'analisi statistica. Le variabili raccolte sono state: dati demografici (età, sesso, BMI, chirurgie addominali pregresse), pre-operatori (emoglobina, creatininemia, clearance creatinina secondo la formula di Cockcroft-Gault), intraoperatori (tecnica chirurgica utilizzata, prelievo rene destro/sinistro, anomalie vascolari arteriose/venose, durata intervento, tempo di ischemia calda, perdite stimate di sangue, eventuali trasfusioni, eventuali complicanze intraoperatorie classificate secondo la classificazione di Clavien Dindo) e post-operatori (giorni di degenza, creatinina ed emoglobina alla dimissione, creatininemia a 30 giorni, eventuali complicanze) dei pazienti sottoposti a nefrectomia e dati di *outcome* post-operatorio dei rispettivi riceventi di trapianto (creatininemia al giorno 1-3-7 post-trapianto e

alla dimissione, delayed graft function, eventuali rigetti, trombosi e complicanze urologiche).

2. Tecniche chirurgiche utilizzate

2.1 Nefrectomia laparoscopica

Nel Centro Trapianti di Padova è stata utilizzata in quasi tutte le nefrectomie la tecnica laparoscopica pura; per le nefrectomie destre, nelle prime operazioni del chirurgo, all'inizio della sua esperienza, è stato utilizzato un approccio modificato *hand-assisted* che, con l'introduzione della mano sinistra attraverso un'incisione di Pfannenstiel alla fine della procedura, permette di sollevare il rene al momento della pinzatura dei vasi, così da ottenere una vena renale il più lunga possibile.

Il donatore viene posto in un decubito laterale di 45° con le braccia estese sopra il capo e le anche ruotate posteriormente, in modo tale da esporre il più possibile il distretto interessato, mantenendo la possibilità di poter convertire l'intervento effettuando una laparotomia mediana d'urgenza nel caso di emorragie non controllate (Figura 9).

Si inizia la procedura con l'inserimento dei trocar: il primo, il trocar ottico periombelicale, viene posizionato con una tecnica open con un'incisione di 1 cm circa in sede transrettale sotto-ombelicale destra o sinistra a seconda del rene da prelevare.

Si procede quindi alla creazione dello

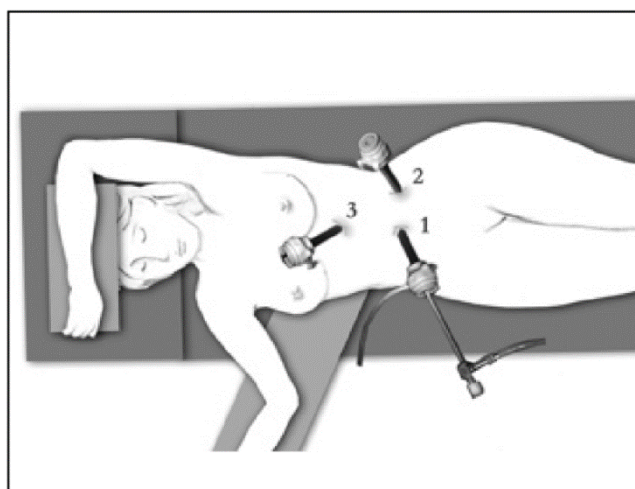


Figura 9 - Tecnica laparoscopica pura: posizione del paziente.

pneumoperitoneo tramite l'insufflazione in cavità addominale di anidride carbonica attraverso il trocar ottico, che garantirà la creazione dello spazio necessario alla movimentazione della strumentazione laparoscopica. Considerando che il paziente viene insufflato inizialmente ad una pressione positiva di 12mmHg che va a ridurre l'afflusso renale, il paziente andrebbe adeguatamente iper-idratato.

Successivamente due ulteriori trocar da 10mm, in sicurezza sotto guida endoscopica, vengono posizionati lungo la linea medioclavicolare in ipocondrio e in fossa iliaca, rispettivamente destra o sinistra in base al rene da prelevare. Un quarto trocar, definito accessorio (da 5 mm), viene talvolta posizionato lungo la linea ascellare media per facilitare l'esposizione della loggia renale: a destra viene utilizzato per sollevare il fegato mentre a sinistra per retrarre colon e pancreas.

In laparoscopia, per avere il massimo controllo del campo operatorio, si cerca di posizionare i trocar secondo il principio della triangolazione, dove il vertice è costituito dal trocar ottico mentre la base del triangolo dal segmento che unisce i due trocar da 10mm.

Si procede con l'incisione della fascia di Toldt che, in prossimità del colon Ascendente e Discendente, fondendosi con il foglietto di peritoneo parietale posteriore, rappresenta una lamina connettivale che va a rinforzare il foglietto anteriore (o pre-renale)⁶¹

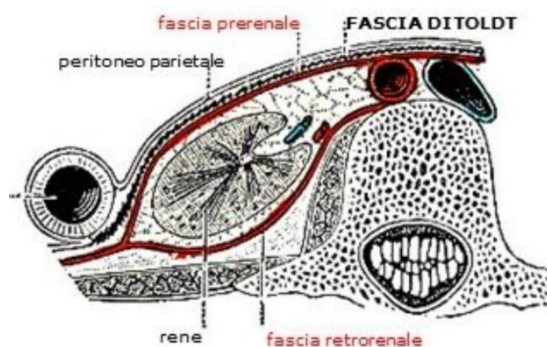


Figura 10 - Fascia di Toldt

(Figura 10). A sinistra, una volta scollato il colon fino alla flessura splenica e medializzato, si individua la vena gonadica e l'uretere, identificabile grazie ai suoi movimenti peristaltici, e si procede caudo-cranialmente seguendo il decorso della vena gonadica fino al suo sbocco in vena renale.

Si procede quindi con l'isolamento della vena renale e dei suoi rami (vena gonadica, surrenalica e se presenti i rami lombari), dell'arteria renale con le sue eventuali anomalie vascolari e dei vasi linfatici. La dissezione del cosiddetto "triangolo d'oro", area anatomica compresa tra polo inferiore del rene, uretere e arteria renale, deve essere il più possibile conservativa, cercando di preservare la vascolarizzazione ureterale. La dissezione chirurgica viene eseguita mediante uncino e forbici monopolari, pinze bipolari e un



Figura 11 - Dispositivo di dissezione/sintesi vasale a radiofrequenza, Ligasure Medtronic

separatoro/sigillante a radiofrequenza (Ligasure™, Medtronic® - Figura 11). Dopo

aver isolato i rami venosi si procede all'isolamento dell'arteria renale con le sue eventuali anomalie vascolari (rami accessori o ilari) che devono essere preservate per garantire una corretta riperfusione al momento del trapianto.

Si prosegue poi con l'isolamento del polo renale superiore, sezionando i legamenti splenorenale e renocolico, scollando il surrene dalla superficie renale, organo che deve essere preservato. Durante la dissezione si avanza infatti con la massima cautela per non lesionare organi e tessuti importanti: milza, surrene e coda del pancreas. Una volta liberato dalle strutture circostanti, il rene è connesso al donatore solamente tramite i vasi e l'uretere, che viene sezionato distalmente, in corrispondenza dei vasi iliaci.

Prima di procedere con la sezione dei vasi renali, si effettua un'incisione sovrapubica di circa 6 cm secondo Pfannenstiel, necessaria per poter estrarre il rene tramite l'*Endo Catch*, un sacchetto laparoscopico che viene aperto in addome che permette di caricare l'organo prelevato. Per preservare lo pneumoperitoneo, indispensabile per creare lo spazio di movimento laparoscopico, si effettua una borsa di tabacco sul peritoneo parietale.

I vasi vengono quindi suturati con una suturatrice meccanica da 30 mm (Endo GIA™, Medtronic® - Figura 12),

procedendo prima con l'arteria e poi con la vena. L'estremità della suturatrice viene posizionata il più distalmente possibile dall'ilo per guadagnare il massimo della lunghezza del vaso. Una volta attivata, ai due margini di sezione vengono apposte tre file di graffette metalliche e, tramite il passaggio di una lama,

il vaso viene tagliato nello spazio compreso tra esse. Prima della sezione dei vasi renali vengono somministrate 5 000 UI di eparina, che, una volta sezionata l'arteria renale, verrà antagonizzata con 50 mg di solfato di protamina. L'organo, una volta liberato, viene rapidamente chiuso nell'*Endo Catch*, estratto e perfuso con una soluzione di perfusione fredda Celsior a 4° C al banco precedentemente preparato.



Figura 12 - Suturatrice meccanica 30mm, EndoGIA Medtronic

Si conclude con un'attenta emostasi, con la revisione del sito chirurgico e con la rimozione dei trocar sotto visione endoscopica. Vengono infine suturate le incisioni addominali dopo aver posizionato un drenaggio tubulare in loggia renale e un drenaggio sottocutaneo di tipo Jackson-Pratt in sede dell'incisione di Pfannenstiel³¹.

2.2 Nefrectomia robotica con il Da Vinci

Nel Centro trapianti di Milano-Niguarda è stata utilizzata la tecnica robotica come descritta da *Giacomoni et al*⁶². La tecnica totalmente robotica si avvale delle medesime fasi chirurgiche rispetto alla chirurgia laparoscopica: realizzazione dello pneumoperitoneo,

posizionamento dei trocar, dissezione e isolamento dei vasi, dell'uretere e del rene con successiva estrazione dell'organo. Le nefrectomie robotiche di Milano-Niguarda da donatore vivente sono state eseguite tutte con il robot Da Vinci Xi.

Il donatore viene posto in decubito completamente laterale di 90° e, dopo

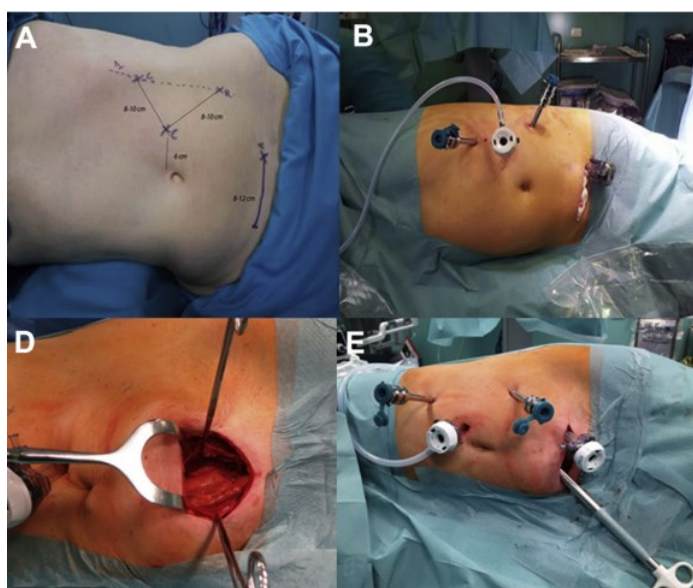


Figura 13 - Decubito del donatore con posizionamento dei trocar. Nel riquadro D l'incisione fasciale di Kustner.

essere stato intubato, il primo *step* chirurgico consiste in un'incisione cutanea sovrapubica, seguita dal distacco dello strato sottocutaneo verso l'ombelico e un'incisione preparatoria fasciale di Kustner di circa 8-10cm (D in Figura 13). Si pone quindi sotto controllo manuale un trocar ottico paraombelicale da 12 mm e si chiude la mini-laparotomia con una sutura scorrevole all'interno della quale viene inserito un *Endo-Catch*. Dopo la creazione dello pneumoperitoneo, istituito tramite l'insufflazione di Co2 dal trocar paraombelicale, due trocar robotici vengono posizionati nella linea ascellare anteriore omolaterale sotto guida endoscopica, rispettivamente nella regione subcostale e del fianco, e un altro trocar laparoscopico assistente da 12 mm viene posizionato sul lato laterale dell'incisione sovrapubica

(Figura 13). Il trocar laparoscopico viene usualmente utilizzato dal secondo operatore per introdurre garze, per introdurre aspiratori o per inserire retrattori ed altro strumentario di ausilio.

Al termine del posizionamento dei trocar, il secondo operatore procede con la fase di *docking*, portando il carrello paziente al tavolo operatorio e collegando le braccia robotiche ai trocar. Mentre il primo operatore va a posizionarsi alla console, sui bracci robotici viene caricata la strumentazione chirurgica: durante la procedura vengono impiegati tre bracci robotici, utilizzando un uncino monopolare per la dissezione, una pinza bipolare, applicatore di clips Hem-o-lok, una forbice smussa e, quando necessario, un porta-aghi e/o una seconda pinza bipolare. Nelle donazioni di rene destro, un ulteriore trocar robotico viene posizionato sotto lo xifoide per sollevare il fegato e facilitare la dissezione. Il primo step della procedura chirurgica consiste nella dissezione del colon sinistro dalla parete del peritoneo e nell'esposizione del rene. Successivamente viene localizzato l'uretere e contrassegnato da un nastrino elastico. Seguendo la vena gonadica, si identifica la vena renale sinistra. Vengono poi isolate la vena e l'arteria sinistra dalla loro origine fino a circa 4 cm sopra il bacinetto renale. Vengono quindi isolati e sezionati, dopo il posizionamento distale e prossimale delle clip hem-o-lock, i rami surrenalici, gonadici e lombari. Il polo renale superiore viene poi isolato dalla ghiandola surrenale e, sia anteriormente che posteriormente, la superficie del rene viene isolata dal tessuto adiposo peri-renale. Una volta che l'intero rene è stato isolato e liberato da tutti i tessuti circostanti, l'uretere viene tagliato approssimativamente a livello dell'incrocio con i vasi iliaci: l'uretere distale viene chiuso da clip hem-o-lock, mentre prossimalmente viene lasciato aperto. In questa fase, per via endovenosa (IV), viene somministrata eparina alla dose di 80 U/kg. Dopo di che, l'arteria renale viene suturata con una suturatrice laparoscopica esattamente all'origine dall'aorta. Prima di sezionare l'arteria renale, una clip hem-o-lock viene posizionata sulla linea di sutura. Successivamente anche la vena renale viene suturata e sezionata. I vasi vengono suturati e sezionati con un dispositivo di sutura meccanica (Signia™, Covidien®). Dopo questi passaggi il rene viene rapidamente inserito nell'*Endo-Catch* e rimosso attraverso l'incisione di Kustner precedentemente completata. Dopo la chiusura fasciale, viene controllata per via laparoscopica l'emostasi del campo operatorio e degli accessi ai trocar⁶³.

3. Gestione peri-operatoria e follow-up

Tutti i donatori sono stati sottoposti a un'accurata valutazione preoperatoria prima della donazione del rene, come descritto nelle linee guida KDIGO⁶⁴. La TC con mezzo di contrasto è stata eseguita di routine in funzione dello studio anatomico preoperatorio e il rene non dominante è stato selezionato in base all'analisi scintigrafica. In caso di equivalenza funzionale, entrambi i centri hanno selezionato preferenzialmente il rene sinistro a causa della maggiore lunghezza della vena. Le arterie multiple non hanno rappresentato una controindicazione assoluta per la selezione del rene. Dopo la donazione, tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up periodico comprendente test di funzionalità renale e monitoraggio della pressione arteriosa almeno una volta l'anno secondo le attuali linee guida⁶⁴.

4. Analisi statistica

I dati continui sono stati riportati come mediana e intervallo interquartile (IQR); i dati categorici sono stati riportati come conteggi e percentuali.

Il confronto tra i gruppi RDN e LDN è stato eseguito utilizzando il Test dei segni per ranghi di Wilcoxon per le variabili continue, il Test Chi-quadrato o il Test esatto di Fisher per le variabili categoriche e il Test per il trend di Cochran-Armitage per le variabili ordinali.

L'esperienza del chirurgo (numero di interventi eseguiti) è stata calcolata ordinando cronologicamente le date degli interventi, dalla prima alla più recente, separate per RDN e LDN. Le associazioni tra tempo operatorio e fattori di rischio preoperatori, inclusa l'esperienza del chirurgo, sono state valutate con modelli di regressione lineare univariati e multivariati, separati per i gruppi RDN e LDN. I termini di interazione tra ciascun fattore di rischio e la tecnica chirurgica sono stati inclusi nei modelli lineari, per testare l'eterogeneità dell'effetto del fattore di rischio tra le tecniche chirurgiche. Le curve di apprendimento di RDN e LDN sono state riportate tracciando il tempo operatorio (in minuti) delle procedure ordinate cronologicamente. Per valutare l'evoluzione dei tempi operatori tra le due procedure, sui primi 154 casi di entrambe le procedure è stato stimato un modello di regressione spline a due nodi, alla cinquantesima e alla centesima procedura. Il termine di interazione tra la tecnica chirurgica e l'esperienza del chirurgo è stato

incluso nel modello per verificare la diversa evoluzione tra le due tecniche. È stata eseguita un'analisi della somma cumulativa (CUSUM) del tempo operatorio. Per ciascuna delle due tecniche chirurgiche, sono stati calcolati i rispettivi CUSUM: il CUSUM della prima procedura è stato calcolato come la differenza tra il tempo chirurgico della prima operazione e il tempo medio dell'operazione nella rispettiva tecnica. Nella seconda procedura, al CUSUM del caso precedente è stata aggiunta la differenza tra il tempo operatorio della seconda procedura e il tempo medio della rispettiva tecnica. Questo processo ricorsivo è terminato con il calcolo del CUSUM per l'ultima procedura. Le curve CUSUM delle rispettive tecniche RDN e LDN sono state riportate graficando il tempo operatorio delle CUSUM (in minuti) delle procedure ordinate cronologicamente

Valori di p-value $< 0,05$ sono stati considerati come statisticamente significativi. Tutte le analisi sono state eseguite con il software statistico SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

RISULTATI

Popolazione di studio

Tra gennaio 2010 e dicembre 2021 sono state eseguite 193 nefrectomie robotiche e 410 laparoscopiche da donatore vivente a scopo di donazione rispettivamente nei centri di Milano e Padova. Come già detto, tutte le procedure sono state eseguite consecutivamente da due chirurghi senior [A.G. e L.F.] a partire dall'inizio della loro esperienza con RDN e LDN, al fine di analizzare le curve di apprendimento e confrontare i risultati intra e postoperatori delle due tecniche. Sono stati esclusi un totale di 39 RDN e 52 LDN eseguiti da altri chirurghi, risultando in una popolazione finale di 154 nefrectomie da donatore consecutive robotiche e 358 laparoscopiche (Figura 14).

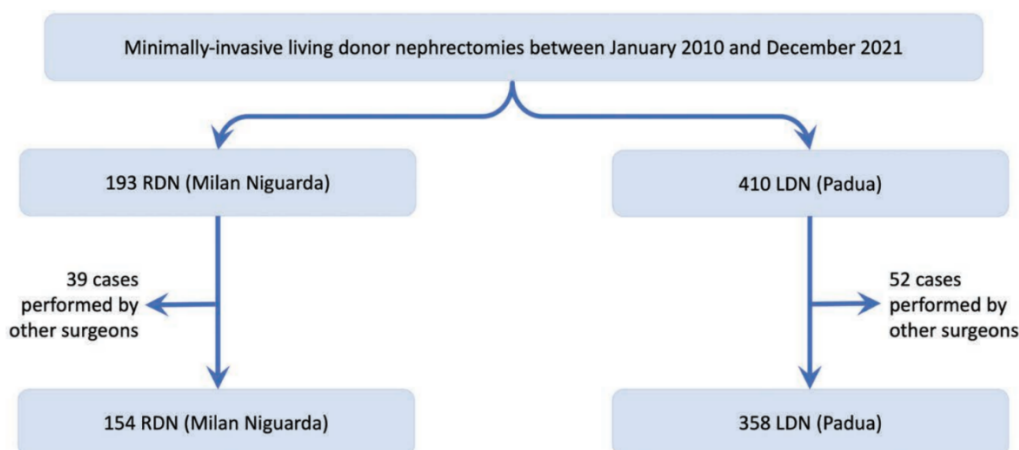


Figura 14 - Flowchart dei pazienti selezionati. LDN, nefrectomia laparoscopica a scopo di donazione; RDN, nefrectomia robotica a scopo di donazione.

Caratteristiche del gruppo di studio

Le caratteristiche di base della popolazione in studio sono illustrate nella Tabella 1. Si evidenzia un'età del donatore significativamente più alta nei donatori robotici rispetto alla popolazione laparoscopica (56 vs. 52; $p=0.004$). D'altro canto, l'emoglobina preoperatoria (13.3 vs. 13.7 g/dl; $p=0.002$) e la clearance della creatinina (92.2 vs. 101.0 ml/min; $p<0.001$) sono risultate inferiori nei donatori robotici rispetto alla popolazione laparoscopica. Si è inoltre riscontrata una maggiore prevalenza di variazioni arteriose (36,4 vs. 22,4%; $p=0,001$) nella coorte RDN.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione donatrice (N=512)

Variabile		RDN (N=154)	LDN (N=358)	P-value
Età (anni), mediana (IQR)		56 (50-61)	52 (47-60)	0.004
Sesso, N (%)	F	109 (70.8)	260 (72.6)	0.67
	M	45 (29.2)	98 (27.4)	
BMI (kg/m²), mediana (IQR)		24.9 (22.3-28.3)	24.7 (22.4-27.2)	0.34
Mancanti		3	20	
Rene, N (%)	Destro	20 (13.0)	68 (19.0)	0.099
	Sinistro	134 (87.0)	290 (81.0)	
Pregressi interventi chirurgici addominali, N (%)	Si	87 (57.2)	178 (50.3)	0.15
	No	65 (42.8)	176 (49.7)	
	Mancante	2	4	
Creatinina pre-op (mg/dL), mediana (IQR)		0.80 (0.70-0.91)	0.76 (0.65-0.88)	0.016
Mancante		10	1	
Emoglobina pre-op (g/dL), mediana (IQR)		13.3 (12.5-14.0)	13.7 (12.9-14.5)	0.002
Mancante		40	0	
Cl. Creatinine Cockcroft-Gault, mediana (IQR)		92.2 (74.2-110.8)	101.0 (85.2-117.7)	<0.001
Mancante		12	3	
Anomalie vascolari arteriose , N (%)	Si	56 (36.4)	80 (22.4)	0.001
	No	98 (63.6)	277 (77.6)	
	Mancante	0	1	
Anomalie vascolari venose, N (%)	Si	17 (11.0)	35 (9.8)	0.68
	No	137 (89.0)	321 (90.2)	
	Mancante	0	2	

Curve di apprendimento

Concentrandoci sull'evoluzione dei tempi operatori, è stata riscontrata una riduzione più rapida della durata dell'intervento nei primi 50 RDN rispetto ai primi 50 LDN ($p=0,0002$), e una diminuzione più rapida tra la 50a e la 100a procedura nel gruppo LDN ($p< 0,0001$). L'andamento della durata dell'intervento non si è dimostrato significativamente diverso tra le due tecniche dopo la centesima procedura ($p=0,078$). Al contrario, confrontando i primi 154 casi, le tendenze globali sono statisticamente diverse tra RDN e LDN ($p=0,0003$) (Figura 15).

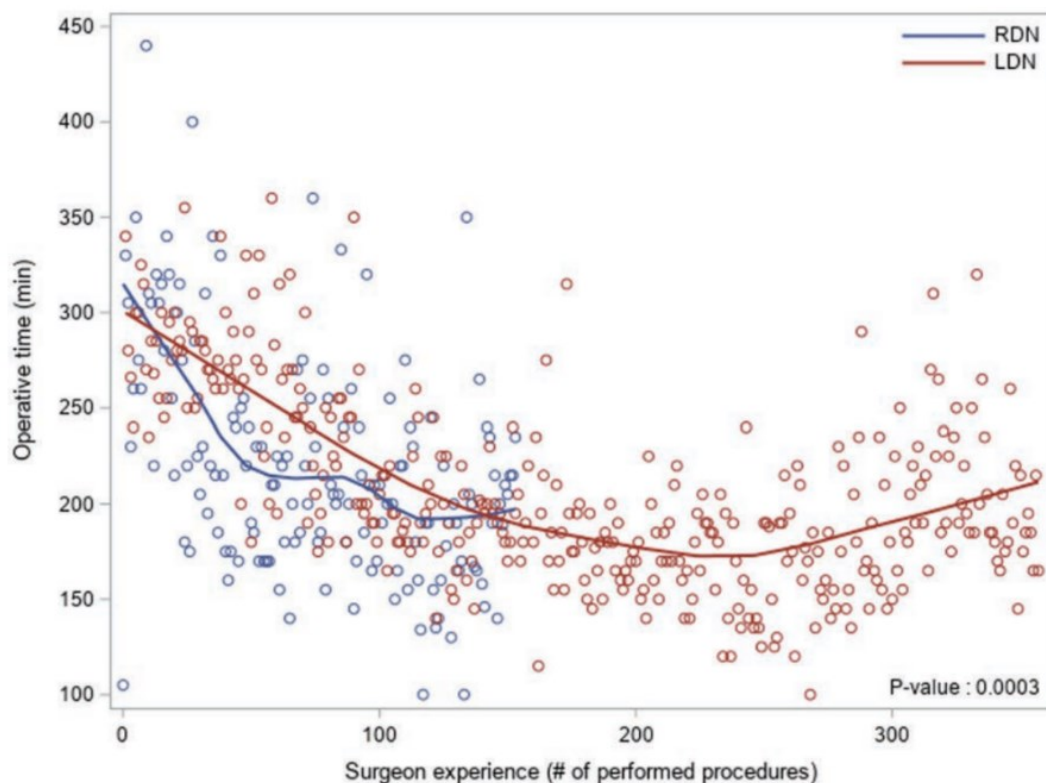


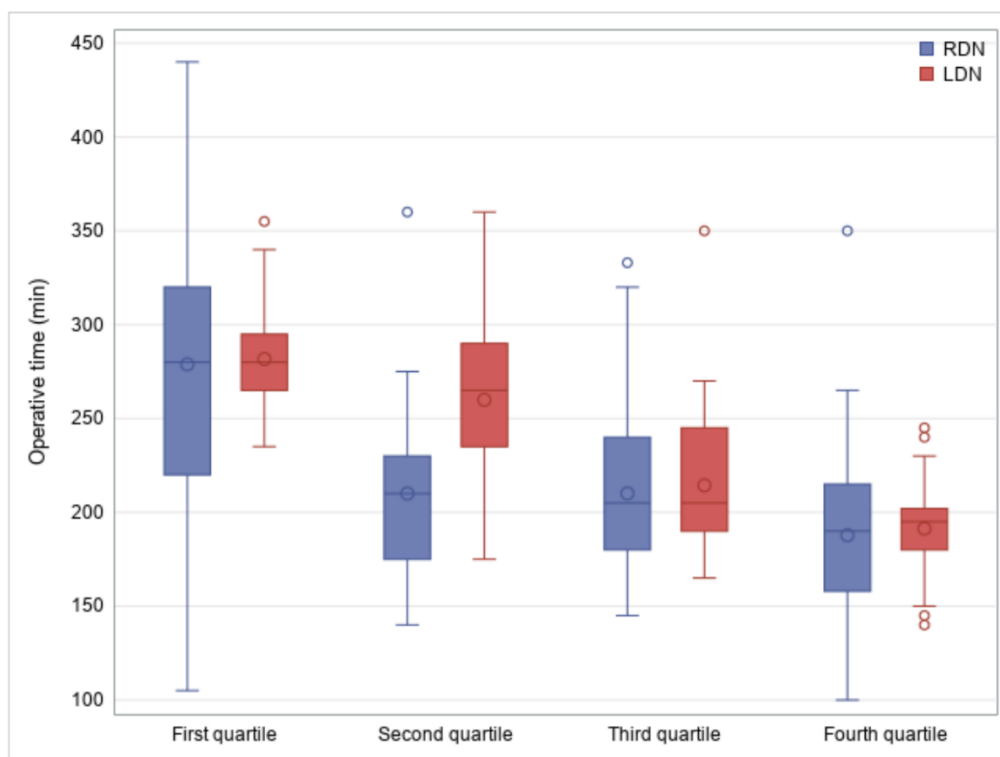
Figura 15 - Tempo operatorio e numero di interventi pregressi eseguiti, suddivisi tra le due tecniche mininvasive.

Sono state calcolate anche la media e la deviazione standard del tempo operatorio nei quattro quartili di esperienza del chirurgo per RDN e LDN: il primo quartile (dalla procedura 1 alla 39) ha avuto un tempo operatorio medio di 279 minuti (Standard Deviation, SD=78) nel gruppo RDN e 282 minuti (SD=28) in quello LDN. Nella coorte RDN, il tempo operatorio medio è sceso a 210 minuti sia nel secondo quartile (dalla procedura 40 alla 77, SD=42) che nel terzo quartile (dalla procedura 78 alla 116, SD=44) e a 188 minuti (SD=47) nel quarto quartile (dalla procedura 117 alla 154).

Al contrario, nella coorte LDN, il tempo operatorio medio è sceso a 260 minuti nel secondo quartile (SD=45), a 214 minuti nel terzo quartile (SD=36) e a 191 minuti nel quarto quartile (SD=24) (Tabella 2 e Figura 16).

Tabella 2 e Figura 16- Distribuzione dei tempi operatori (in minuti) nei quattro quartili rispetto all'esperienza del chirurgo, suddivisi rispettivamente tra le due tecniche mininvasive.

	Mean (SD) of operative time (min)			
	First quartile (procedure 1 to 39)	Second quartile (procedure 40 to 77)	Third quartile (procedure 78 to 116)	Fourth quartile (procedure 117 to 154)
RDN	279 (78)	210 (42)	210 (44)	188 (47)
LDN	282 (28)	260 (45)	214 (36)	191 (24)



Eseguendo un modello di regressione lineare con il tempo operatorio come variabile dipendente e i quartili di esperienza del chirurgo, la tecnica chirurgica e l'interazione tra di loro come variabili indipendenti, il parametro di interazione è stato statisticamente significativo, denotando una tendenza diversa tra le due tecniche ($p=0,002$). Considerando l'analisi CUSUM del tempo operatorio, il punto di svolta della curva CUSUM è avvenuto dopo circa 50 procedure nella RDN e dopo circa 100 procedure nella LDN (Figura 17). Questi punti rappresentano il cambiamento individuale rispetto alla *performance* del singolo chirurgo, in cui un chirurgo senza esperienza, nelle rispettive tecniche RDN e LDN, ha completato la fase di apprendimento iniziale.

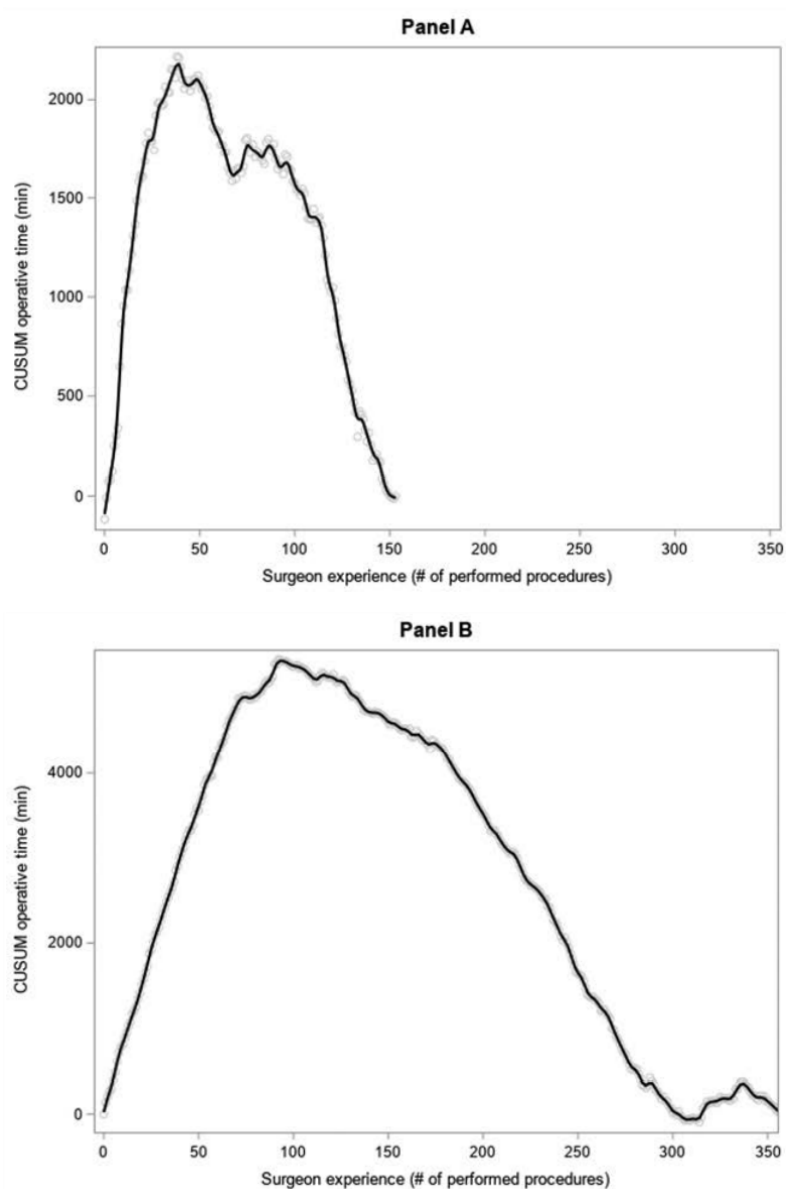


Figura 17 - L'analisi CUSUM dei tempi operatori (in minuti) nella coorte RDN (A) e nella coorte LDN (B).

Analisi dei fattori di rischio per gli interventi chirurgici più lunghi

La tabella 3 riassume i modelli uni e multivariati per la valutazione dei fattori di rischio per gli interventi chirurgici più lunghi nelle coorti RDN e LDN. Il parametro univariato e multivariato β indica l'incremento atteso del tempo operatorio (in minuti) associato alla variabile di interesse.

Un BMI più elevato è risultato come un fattore di rischio indipendente per un tempo operatorio più lungo in entrambi i gruppi: nella coorte RDN per ogni aumento di 1 kg/m² il tempo operatorio si associava ad un aumento di 3,14 minuti [(Standard Error, SE 1,23); p= 0,012] mentre per la tecnica LDN ad un aumento di 1,89 minuti [(SE 0,57); p= 0,001]; le arterie multiple hanno prolungato significativamente il tempo operatorio nel gruppo LDN di 14,1 minuti[(SE 4,62); p= 0,002], mentre il gruppo RDN [multivariato β : -2,27 (SE 9,85); p= 0,82] non è stato significativamente influenzato da questo fattore; al contrario, nella coorte RDN il tempo operatorio è stato significativamente più lungo nel prelievo del rene destro aumentando di 32,6 minuti [(SE 15,3); p= 0,035] rispetto al gruppo LDN, dove il lato scelto non ha avuto alcun impatto significativo, con un aumento di 7,89 min [(SE 5,01); p= 0,12]. Entrambe le tempistiche operatorie delle procedure sono risultate significativamente accorciate dall'aumento del volume chirurgico. Per quanto riguarda la tecnica RDN il tempo operatorio è diminuito per le procedure eseguite tra la 50-99esima rispetto a quelle eseguite prima della 50esima di 59,3 min [(SE 11,9); p<0,0001]; per le procedure eseguite dopo la 100esima rispetto a quelle prima della 50esima è diminuito di 76,8 min [(SE 11,9); p=0,001]. Per quanto riguarda LDN invece, il tempo operatorio per le procedure eseguite tra la 50-99esima rispetto a quelle eseguite prima della 50esima è diminuito di 37,1 min [(SE 7,37); p<0,0001]; per le procedure eseguite dopo la 100esima rispetto a quelle eseguite prima della 50esima è diminuito di 93,7 [(SE 5,46); p<0,0001]. Ancora una volta, RDN ha dimostrato di avere una riduzione più rapida del tempo operatorio entro le prime 100 procedure rispetto a LDN, mentre la durata dell'intervento ha mostrato una riduzione più significativa nel LDN dopo il 100esimo intervento (eterogeneità p-value: 0,003).

Tabella 3. Associazione fra il tempo chirurgico (min) e i fattori di rischio pre-operatori, tra i pazienti operati con RDN e LDN (N=512)

Variabile		RDN (N=154)				LDN (N=358)				Eterogeneità P-value ^a
		Univariata β (SE)	Univariata P-value	Multivariata β (SE)	Multivariata P-value	Univariata β (SE)	Univariata P-value	Multivariata β (SE)	Multivariata P-value	
BMI	+1 Kg/m ²	3.47 (1.37)	0.012	3.14 (1.23)	0.012	1.06 (0.80)	0.19	1.89 (0.57)	0.001	0.098
Rene	Sinistro	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		0.43
	Destro	1.34 (15.5)	0.93	32.6 (15.3)	0.035	13.2 (6.71)	0.051	7.89 (5.01)	0.12	
Pregressi interventi chirurgici addominale	No	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		0.32
	Yes	-9.05 (10.6)	0.40	-0.07 (9.58)	0.99	1.58 (5.33)	0.77	2.30 (3.80)	0.54	
Anomalie vascolari arteriose	No	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		0.43
	Si	2.86 (10.8)	0.79	-2.27 (9.85)	0.82	12.0 (6.35)	0.060	14.1 (4.62)	0.002	
Anomalie vascolari venose	No	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		0.40
	Si	-8.84 (16.6)	0.60	-2.09 (15.8)	0.89	5.55 (8.87)	0.53	0.29 (6.47)	0.96	
Esperienza del chirurgo (# di procedure eseguite)	<50	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		0.003
	50-99	-53.1 (11.4)	<0.001	-59.3 (11.9)	<0.001	-39.7 (7.17)	<0.001	-37.1 (7.37)	<0.001	
	≥100	-71.8 (11.2)	<0.001	-76.8 (11.9)	<0.001	-93.7 (5.56)	<0.001	-93.7 (5.46)	<0.001	

a. Il P-value, stimato sull'univariata β , valuta la differenza dell'effetto di ogni fattore di rischio tra le 2 tecniche chirurgiche

Outcome intra e post-operatori del donatore

Gli *outcome* intra e postoperatori dopo RDN e LDN sono riassunti nelle tabelle 4 e 5.

Non sono state riportate conversioni con tecnica *open*, mentre il tempo operatorio (210 vs. 195 minuti; $p=0,011$) e il tempo di ischemia calda (230 vs. 180 sec; $p<0,001$) sono risultati significativamente più lunghi in RDN. Le complicanze intraoperatorie sono state registrate più frequentemente nella coorte RDN rispetto a LDN (3,9 vs 0,6%; $p=0,011$). L'incidenza delle complicanze postoperatorie non ha differito significativamente tra la popolazione robotica e quella laparoscopica (8,4% vs. 11,5%; $p=0,31$). Nel gruppo RDN la degenza ospedaliera è risultata più breve (4 vs. 5 giorni; $p<0,001$).

Tabella 4. Outcome intraoperatori (N=512)

Variabile		RDN (N=154)	LDN (N=358)	P-value
EBL (mL), N (%)	<100	101 (88.6)	357 (100.0)	<0.001
	100-200	4 (3.5)	0 (0.0)	
	>200	9 (7.9)	0 (0.0)	
	Mancanti	40	1	
	Mediana (IQR)	20 (20-20)	50 (0-50)	0.23
Intra-op transfusioni, N (%)	Si	1 (0.6)	0 (0.0)	0.30
	No	153 (99.4)	358 (100.0)	
Tempo operatorio (min), mediana (IQR)		210 (180-254)	195 (170-240)	0.011
Mancante		0	2	
Tempo di Console (min), mediana (IQR)		95 (80-120)	-	-
Mancante		10		
Degenza (giorni), mediana (IQR)		4 (3-5)	4 (4-5)	<0.001
Mancante		2	2	
Conversioni, N (%)	Si	0 (0.0)	0 (0.0)	1.00
	No	154 (100)	358 (100)	
Complicanze intraoperatorie, N (%)	Si	6 (3.9)	2 (0.6)	0.011
	No	148 (96.1)	356 (99.4)	
Tempo di ischemia calda (sec), mediana (IQR)		230 (193-275)	180 (138-200)	<0.001

Tabella 5. Outcome post-operatori (N=512)

Variabile		RDN (N=154)	LDN (N=358)	P-value
Creatinina pre-op (mg/dL), mediana (IQR)		0.80 (0.70-0.91)	0.76 (0.65-0.88)	0.016
Mancante		10	1	
Creatinina alla dimissione (mg/dL), mediana (IQR)		1.16 (1.01-1.36)	1.18 (1.02-1.36)	0.34
Mancante		3	2	
Creatinina alla dimissione – pre-op (mg/dL), mediana (IQR)		0.41 (0.18-0.57)	0.43 (0.34-0.53)	0.020
Mancante		13	2	
Creatinina al giorno 30 (mg/dL), mediana (IQR)		1.18 (1.00-1.34)	1.11 (0.99-1.29)	0.16
Mancante		46	177	
Emoglobina pre-op (g/dL), mediana (IQR)		13.3 (12.5-14.0)	13.7 (12.9-14.5)	0.002
Mancante		40	0	
Emoglobina alla dimissione(g/dL), mediana (IQR)		12.0 (10.9-13.0)	12.8 (11.9-13.7)	<0.001
Mancante		40	0	
Emoglobina alla dimissione – pre-op (g/dL), mediana (IQR)		-1.4 (-2.0--0.7)	-0.9 (-1.5--0.3)	<0.001
Mancante		40	0	
Complicanze Post-op, N (%)	Si	13 (8.4) ^a	41 (11.5) ^b	0.31
	No	141 (91.6)	317 (88.5)	
Clavien-Dindo, N (%)	0	141 (91.6)	317 (88.5)	0.49
	1	7 (4.5)	14 (3.9)	
	2	3 (1.9)	26 (7.3)	
	3	2 (1.3)	0 (0.0)	
	3a	0 (0.0)	1 (0.3)	
	4a	1 (0.6)	0 (0.0)	

a. 1 Sanguinamenti, 3 Fistole chilose, 1 Crisi Ipertensiva, 1 Ileo paralitico, 1 Rabbdomiolisi, 1 Trasfusione, 5 Complicanze della ferita: sieroma

b. 1 Ostruzione vie aeree (edema), 1 Ascite, 2 Fistola chilose, 1 Dispnea, 4 Febbri, 1 Gastrite, 2 Versamenti pleurici, 18 Polmoniti, 1 Trasfusione, 1 Complicanza della ferita: deiscenza, 6 Complicanze della ferita: ematoma, 1 Complicanza della ferita: infezione, 1 Complicanza della ferita: sieroma, 1 Offuscamento visus oosx: alterazione epiteliale centrale in via di risoluzione, tp monoflox collirio

Outcome del ricevente

La tabella 6 riporta i maggiori *outcome* registrati nei riceventi di trapianto nelle due coorti di studio: non sono state rilevate differenze significative in termini di *delayed graft function*, rigetto, complicanze vascolari o ureterali. I valori di creatinina sono stati significativamente più alti in POD 1 (4,12 vs. 3,68 mg/dl; p=0,041) e POD 3 (1,52 vs. 1,33 mg/dl; p=0,006) tra i riceventi di RDN, sebbene i livelli di creatinina alla dimissione si siano dimostrati non statisticamente differenti tra le due coorti.

Tabella 6 - Outcome dei riceventi(N=512)

Variabile		RDN (N=154)	LDN (N=358)	P-value
DGF, N (%)	Si	4 (2.6)	3 (0.9)	0.22
	No	150 (97.4)	329 (99.1)	
	Mancante	0	26	
Rigetto acuto, N (%)	Si	13 (8.4)	30 (9.0)	0.84
	No	141 (91.6)	304 (91.0)	
	Mancante	0	24	
Complicanze vascolari, N (%)	Si	4 (2.6)	5 (1.4)	0.46
	No	150 (97.4)	353 (98.6)	
Complicanze ureterali, N (%)	Si	6 (3.9)	4 (1.1)	0.073
	No	148 (96.1)	354 (98.9)	
Creatinina giorno 1 (mg/dL), mediana (IQR)		4.12 (3.13-5.36)	3.68 (2.75-5.19)	0.041
Mancante		1	82	
Creatinina giorno 3 (mg/dL), mediana (IQR)		1.52 (1.09-2.36)	1.33 (1.02-1.83)	0.006
Mancante		1	82	
Creatinina giorno 7 (mg/dL), mediana (IQR)		1.23 (0.89-1.58)	1.25 (1.01-1.60)	0.24
Mancante		4	82	
Creatinina alla dimissione(mg/dL), mediana (IQR)		1.35 (1.00-1.71)	1.31 (1.06-1.63)	0.62
Mancante		30	85	

DISCUSSIONE

La nefrectomia mini-invasiva rappresenta il *gold standard* per la donazione di rene da donatore vivente^{66,67} e ha esercitato un effetto significativo nello sviluppo e nell'implementazione dei programmi di donazione per il trapianto di rene, sin dalla sua introduzione a metà degli anni '90⁴¹. Un aspetto ancora più importante è che sia la sicurezza che la fattibilità della tecnica LDN sono state ampiamente documentate, come dimostrato dall'ampia applicazione di questo approccio chirurgico nella donazione di rene⁶⁸.

Lo sviluppo della piattaforma robotica DaVinci® e la sua pionieristica applicazione nella donazione di rene da vivente da parte del gruppo di Chicago all'inizio del 20° secolo⁶⁹, ha rappresentato un'altra pietra miliare nella donazione di rene da vivente con tecniche mini-invasive.

Rispetto alla LDN, la diffusione della RDN è stata parzialmente compromessa dai costi più elevati⁶⁰ e dai vantaggi relativamente limitati rispetto alla laparoscopia tradizionale⁷⁰: non vi è alcuna chiara evidenza di alcun beneficio clinico dell'approccio robotico rispetto alla laparoscopia nella donazione di rene da vivente nella letteratura attuale.

Mentre i vantaggi clinici degli approcci laparoscopici rispetto a quelli open nel decorso postoperatorio dopo la donazione da vivente sono stati sorprendentemente evidenti sin dall'introduzione dell'LDN, il confronto di due approcci minimamente invasivi come la RDN e la LDN risulta un campo di ricerca impegnativo.

Infatti, considerando che la donazione da vivente viene eseguita su individui sani e che l'approccio mininvasivo garantisce una bassa morbilità postoperatoria indipendentemente dalla tecnica, diventa chiaro che il confronto retrospettivo di RDN e LDN difficilmente evidenzerebbe differenze significative in termini di *outcome*, a meno che non vengano eseguiti su una popolazione molto ampia. D'altra parte, la piattaforma robotica potrebbe fornire altri vantaggi rispetto alla laparoscopia, come l'impiego di strumenti *EndoWrist* che facilitano la sutura e l'annodatura, una visualizzazione tridimensionale stabile del campo operatorio e un maggiore comfort del chirurgo⁶³, oltre alle nuove funzionalità come *Firefly*, *Iris* e *TilePro* che permettono una più completa comprensione del campo operatorio: tali benefici sono tuttavia difficili da misurare oggettivamente perché basati sul

feedback dei chirurghi, ma potrebbero potenzialmente influenzare la *learning curve* della tecnica chirurgica.

Partendo da questo contesto, l'obiettivo del nostro studio è stato quello di confrontare le *learning curve* e gli *outcome* perioperatori della RDN e della LDN eseguite in due Centri italiani ad alto volume, fornendo un ampio studio comparativo.

L'analisi delle caratteristiche basali delle coorti RDN e LDN ha mostrato una differenza statisticamente significativa nella prevalenza di arterie multiple tra le coorti RDN e LDN: nonostante entrambi i centri selezionassero solitamente il rene non dominante al fine di preservare la funzione renale del donatore a lungo termine, la prevalenza di arterie multiple è stata significativamente più alta nel gruppo RDN rispetto ai donatori LDN, insieme a una prevalenza leggermente più alta del rene sinistro nel gruppo RDN, sebbene non ha raggiunto significato statistico. Tali dati suggeriscono un'interessante differenza nella selezione del rene tra i due Centri, che potrebbe essere giustificata dal tipo di approccio mini-invasivo: infatti, la migliore gestione dei vasi fornita dai dispositivi robotici consente una dissezione vascolare più facile e sicura, e può quindi influenzare la scelta chirurgica e aver determinato un tasso più elevato di arterie multiple nella coorte RDN, bilanciata da una maggiore prevalenza di prelievo di reni sinistri che, con una vena più lunga, facilitano l'impianto dell'organo nel ricevente. È interessante sottolineare, inoltre, come la prevalenza del 36,4% delle anomalie arteriose nel gruppo RDN presentato supera il 24,1% di prevalenza recentemente riportata dalla più grande coorte RDN del gruppo di Chicago⁷¹. D'altra parte, la prevalenza del 18,8% delle anomalie arteriose nella coorte LDN non differiva da quelle riportate da altre ampie casistiche laparoscopiche^{72,73}.

L'analisi dell'evoluzione delle *learning curves* ha evidenziato un calo significativamente più rapido nella durata della RDN durante i primi 50 casi, che ha rappresentato anche il punto di svolta della curva robotica CUSUM, confermando l'ulteriore vantaggio della piattaforma robotica nella formazione chirurgica.

Una seconda fase dello studio si è concentrata sulla valutazione dei determinanti per gli interventi chirurgici che hanno dimostrato tempi operatori più lunghi, fornendo dati interessanti che meritano ulteriori discussioni.

In primo luogo, la tecnica robotica si è associata a tempi operatori in media più lunghi rispetto a quella laparoscopica.

Dai dati raccolti è emerso inoltre come un BMI elevato abbia influenzato in modo negativo i tempi operatori sia nella RDN che nella LDN, legato alla necessità di tempi di dissezione più lunghi durante l'isolamento ureterale e vascolare, nonché alla maggiore difficoltà di un campo operatorio ristretto.

È interessante notare che la suddetta facilitazione nella gestione chirurgica dei vasi multipli attraverso la piattaforma robotica è stata supportata anche dall'analisi dell'impatto delle arterie multiple sui tempi operatori, che hanno influenzato in modo significativo la tecnica LDN, ma non hanno mostrato alcun effetto negativo sulla durata della RDN. Al contrario, il prelievo di rene destro ha determinato tempi operatori significativamente più lunghi nel gruppo RDN: ancora una volta, tali dati potrebbero confermare la scelta preferenziale del rene sinistro nella coorte robotica, indipendentemente dal numero di arterie, che è stata riportata anche in altri studi robotici presenti in letteratura⁷⁵, e che potrebbe anche così giustificare la minore esperienza nel prelievo del rene destro nel gruppo RDN.

Va sottolineato come in entrambi i gruppi la scelta preferenziale del rene sinistro non ha comunque mai violato il principio fondamentale secondo il quale il rene con funzionalità migliore deve essere preservato al donatore, accettando come cut-off di variabilità massima 10% di differenza di funzione, misurata alla scintigrafia pre-intervento.

Si è inoltre evidenziato come la tecnica RDN sia stata associata a tempi operatori e di ischemia calda più lunghi rispetto alla LDN. Tale differenza è facilmente spiegabile dalle fasi di docking e de-docking nella RDN, che aumentano la durata dell'intervento chirurgico e i tempi di estrazione del rene: è interessante notare che il WIT più lungo non ha però influenzato significativamente l'esito del trapianto, come documentato dai valori comparabili di creatinina alla dimissione del ricevente. Oltre a ciò, il WIT più elevato nella coorte robotica può essere legato al fatto che in quest'ultima coorte ci siano stati più prelievi di reni con arterie multiple rispetto a quanto avvenuto nella coorte laparoscopica. Seppur i valori di creatinina alla dimissione dei riceventi fossero tra le due coorti comparabili, si sono riscontrate delle differenze statisticamente significative nei valori di creatinina post-operatoria al giorno 1 e 3, risultate più elevate nella coorte RDN: ciò può essere legato al

maggior tempo di ischemia calda alla quale i reni della coorte robotica sono stati sottoposti.

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative in termini di complicanze urologiche e vascolari, oltre che di DGF e di rigetto tra i riceventi delle rispettive coorti di donatori RDN e LDN.

Un altro risultato rilevante dello studio è rappresentato dal tasso di complicanze operatorie e postoperatorie significativamente basso sia per RDN che per LDN, che ha confermato l'elevata sicurezza della donazione di rene con tecniche mini-invasive: in primo luogo le perdite ematiche sono state limitate al massimo soprattutto nella tecnica laparoscopica, dove tutte le procedure si sono concluse con perdite ematiche stimate <100ml. Nei pazienti operati con tecnica robotica, seppur ci siano state delle quote leggermente maggiori in termini di perdite ematiche stimate, si è ricorsi ad una trasfusione ematica intraoperatoria solamente in 1 caso. L'incidenza maggiore di perdite ematiche nel gruppo robotico, viene confermato inoltre dalla maggior differenza tra l'Hb preoperatoria e quella postoperatoria nella coorte della tecnica robotica rispetto a quella laparoscopica. In entrambe le coorti non si sono verificate conversioni d'emergenza con tecnica open, confermando la sicurezza di entrambe le procedure se eseguite in Centri ad alto volume, come quelli coinvolti nello studio. Le complicanze postoperatorie, infatti, sono state per lo più classificate come tipo I/II secondo la classificazione di Clavien-Dindo, con solo 4 pazienti che hanno manifestato una complicanza clinicamente rilevante nell'intera coorte. Tra questi pazienti, nella coorte RDN si è verificato un evento di raddomiolisi, un sanguinamento ed una crisi ipertensiva mentre nel gruppo LDN si è verificato un evento di ostruzione delle vie aeree causato da importante edema probabilmente da ricondursi a complicanze anestesologiche. I tassi di complicanze postoperatorie osservati dell'8,4% e dell'11,5% sono comunque inferiori a quelli riportati in altri grandi studi presenti in letteratura^{76,77}, a sostegno dell'alta qualità dei due Centri partecipanti.

Infine, la durata della degenza postoperatoria è stata leggermente più breve nella coorte RDN (4 vs. 5 giorni; $p < 0,001$), ma tale differenza non appare clinicamente rilevante e probabilmente si basa su una diversa gestione postoperatoria dei donatori di rene nei due diversi centri.

Pur non disponendo di dati relativi ai costi, tale particolare aspetto merita sicuramente ulteriori riflessioni. Diversi studi hanno già dimostrato che la

nefrectomia robot-assistita è associata a costi più elevati rispetto alla laparoscopia¹⁷ e talvolta, per tale ragione, ritenuti ingiustificati per implementarne l'utilizzo. Questa differenza deriva da stime dei costi che tengono conto dell'acquisto della piattaforma robotica, della manutenzione della macchina e della necessità di utilizzare dispositivi non riutilizzabili/sterilizzabili. Infatti, per un miglior confronto, i costi complessivi dovrebbero includere non solo i costi operativi ma anche i costi relativi all'ospedalizzazione del paziente, i giorni di recupero dopo l'intervento (spesso coincidenti con assenza dal lavoro per molti donatori), le percezioni del paziente e l'impatto chirurgico sulla qualità della vita. Come già dimostrato da altri autori¹⁵, anche in questo studio retrospettivo, RDN ha garantito un recupero più rapido e una degenza ospedaliera più breve rispetto a LDN.

Inoltre, l'analisi dei costi dovrebbe essere ampliata includendo anche i costi del personale in una visione più prospettica. In particolare, RDN ha garantito una *learning curve* molto breve che sembra in grado di rendere i giovani chirurghi rapidamente indipendenti nella procedura. Questo vantaggio potrebbe tradursi in un aumento del numero di chirurghi qualificati per la nefrectomia da donatore vivente, un miglioramento e un ampliamento della tecnica in più centri trapianto e, auspicabilmente, tradursi in una diminuzione dei tempi di attesa per il trapianto di rene da donatore vivente.

Secondo questa prospettiva, la tecnica RDN potrebbe effettivamente esercitare un impatto positivo sui costi della sanità pubblica. Inoltre, i costi per la tecnica chirurgica robotica dovrebbero diminuire nel prossimo futuro con l'implementazione di nuove piattaforme robotiche, che entreranno nel mercato e competeranno con la macchina Da Vinci®⁷⁸.

I principali limiti di questo studio sono rappresentati dalla sua natura retrospettiva e dal suo arruolamento bicentrico, che potrebbe influenzare sia i bias di selezione che quelli di indicazione. Infatti i dati sono stati analizzati insieme ma non raccolti dalla medesima persona, fatto che potrebbe avere particolarmente inciso soprattutto nel confronto tra le complicanze post-chirurgiche per la diversa modalità di interpretazione del dato.

Seppur il numero delle procedure LDN e RDN fosse sbilanciato in favore della prima, rappresentando un altro limite a questo studio, questa analisi rappresenta il più ampio studio comparativo europeo sulla donazione di rene con tecniche

mininvasive e supporta la sicurezza e fattibilità della tecnica robotica, pur sempre confermando i vantaggi indiscussi e ormai associati della tecnica laparoscopica.

CONCLUSIONI

In conclusione, l'approccio robotico, come dimostrato dalle analisi CUSUM, mostra una *learning curve* più rapida rispetto a quello laparoscopico e sembra essere più agevole nel caso di prelievo di un rene con arterie multiple, non essendo stati i tempi operatori robotici influenzati significativamente dalla presenza di arterie multiple, come è invece accaduto nel gruppo laparoscopico. D'altro canto, la tecnica robotica sembra in questo studio però essere associata ad una maggiore difficoltà nel prelievo del rene destro, come testimoniato dall'aumento dei tempi operatori rispetto al prelievo del rene sinistro: nel complesso, comunque, la tecnica robotica è stata la tecnica con i tempi operatori in media maggiori.

I dati presentati hanno in primo luogo confermato i vantaggi del *gold standard* laparoscopico nella donazione di rene, in secondo luogo dimostrato un eccellente e paragonabile profilo di sicurezza, associato a bassi tassi di morbilità, per entrambi gli approcci mininvasivi confermati dal confronto con precedenti studi in letteratura, rispetto ai quali si sono ottenuti tassi di complicanze anche minori. Tale dato conferma l'importanza dell'*expertise* chirurgica che si raggiunge in Centri ad alto volume, requisito fondamentale soprattutto in procedure chirurgiche delicate come la nefrectomia a scopo di donazione in individui peraltro sani.

Seppur i risultati dello studio supportino la fattibilità di entrambe le procedure chirurgiche, considerando l'aspetto economico, nell'ottica della costante necessità di risparmiare risorse economiche in ambito sanitario, ad oggi non sembrerebbe giustificata l'adozione della tecnica robotica nella donazione di rene, dati i netti elevati costi a fronte dei medesimi *outcome* di valutazione comparabili alla nefrectomia laparoscopica.

In prospettiva però, con l'eventuale calo dei costi robotici conseguente all'ingresso di nuovi *competitors* nel mercato robotico e alla loro diffusione nel territorio, c'è la possibilità che questa tecnica si espandi a tal punto da poter divenire tecnica di riferimento per i chirurghi *in training*, soprattutto nei Centri a minor volume. Si potrà, quindi, puntare ad avere *performance* equiparabili ai Centri con volumi più elevati, grazie alla maggior velocità nell'apprendimento della tecnica chirurgica robotica rispetto alla laparoscopica nella nefrectomia a scopo di donazione, con la necessità di un numero minore di casi operatori per raggiungere padronanza nella procedura. A contribuire in tale valutazione prospettica a favore dell'approccio

robotico, potranno anche essere inclusi i dati già oggi confermati del recupero post-operatorio più rapido e di una degenza ospedaliera più breve dei pazienti sottoposti a nefrectomia robotica rispetto a quella laparoscopica.

BIBLIOGRAFIA

1. Rigotti P, Furian L, Donato P, D'Amico D. *Il Trapianto Di Rene. Manuale Di Chirurgia Generale*. Piccin; 2018.
2. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(4):a014977. doi:10.1101/cshperspect.a014977
3. Berloco P, Brizzi F, Canu G, Capasso G, Costa AN, Dell'Aquila R, Di Minco L, Mastrilli V, Paris V, Piccinocchi G, Pisanti P, Postorino M, Rosini R, Santoro A, Scalera G, Sparacino V, Spizzichino L. Documento di indirizzo per malattia renale cronica. Roma (IT): Ministero della Salute. Published online 2014:6.
4. Adorno D, Amoroso A, Berloco P, Bernasconi AM, Capocasale E, Carcassi C, Citterio F, D'Alessandro F, De Rosa P, Federico S, Feltrin A, Frascà G, Castiglione Gianelli A, Nanni Costa A, Nocera A, Petrini C, Poli F, Pretagostini R, Rigotti P, Rago C, Rizzato L, Rizzo G, Sandrini S, Socci C, Sparacino V, Sturvi I, Vanettoni S. Documento informativo sul programma di trapianto di rene da donatore vivente. Published online 2010:24.
5. UK Renal Registry (UK). UK renal registry 21st annual report – data to 31/12/2017. Bristol (UK); Report n: 21. [Citato 24 maggio 2020]. Disponibile all'indirizzo: <https://www.renalreg.org/publications-reports>. Published online 2019:200.
6. Centro Nazionale Trapianti, Ministero della Salute. Rete trapianti, i dati preliminari del 2022: mai così tante donazioni di organi.
7. SIT - Sistema Informativo Trapianti, Ministero della Salute.
8. UNOS - United Network for Organ Sharing 2006; available at <http://www.unos.org>.
9. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates.589.
10. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002;74(9):1281-1286. doi:10.1097/00007890-200211150-00014
11. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2002;2(8):701-711. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.20804.x
12. Ekser B, Furian L, Broggiato A, et al. Technical aspects of unilateral dual kidney transplantation from expanded criteria donors: experience of 100 patients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2010;10(9):2000-2007. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03188.x

13. Tsalouchos A, Salvadori M. Il trapianto renale da cadavere: valutazione di idoneità del donatore e del rene. *G Clin Nefrol E Dialisi*. 2019;30(3-4):237-247. doi:10.33393/gcnd.2018.603
14. Pierobon ES, Sandrini S, De Fazio N, et al. Optimizing utilization of kidneys from deceased donors over 60 years: five-year outcomes after implementation of a combined clinical and histological allocation algorithm. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2013;26(8):833-841. doi:10.1111/tri.12135
15. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation*. 2002;74(10):1377-1381. doi:10.1097/00007890-200211270-00005
16. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med*. 2001;344(10):726-731. doi:10.1056/NEJM200103083441004
17. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2005;16(7):2098-2110. doi:10.1681/ASN.2004100824
18. Karpinski M, Knoll G, Cohn A, Yang R, Garg A, Storsley L. The impact of accepting living kidney donors with mild hypertension or proteinuria on transplantation rates. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2006;47(2):317-323. doi:10.1053/j.ajkd.2005.10.012
19. Garonzik Wang JM, Montgomery RA, Kucirka LM, Berger JC, Warren DS, Segev DL. Incompatible live-donor kidney transplantation in the United States: results of a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2011;6(8):2041-2046. doi:10.2215/CJN.02940311
20. Montgomery RA, Zachary AA. Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective. *Pediatr Transplant*. 2004;8(6):535-542. doi:10.1111/j.1399-3046.2004.00214.x
21. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011;365(4):318-326. doi:10.1056/NEJMoa1012376
22. Bentall A, Cornell LD, Gloor JM, et al. Five-year outcomes in living donor kidney transplants with a positive crossmatch. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013;13(1):76-85. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04291.x
23. Riella LV, Safa K, Yagan J, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation across a positive complement-dependent cytotoxicity crossmatch. *Transplantation*. 2014;97(12):1247-1252. doi:10.1097/01.TP.0000442782.98131.7c
24. Ferrari P, Weimar W, Johnson RJ, Lim WH, Tinckam KJ. Kidney paired donation: principles, protocols and programs. *Nephrol Dial Transplant Off*

- Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2015;30(8):1276-1285.
doi:10.1093/ndt/gfu309
25. Donazione e trapianto di rene da vivente, reperibile a <https://www.trapianti.salute.gov.it>.
 26. Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina: convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina. Oviedo (SP); 1997.
 27. Glicklich D, Nog R. HIV in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2022;27(1):64-69. doi:10.1097/MOT.0000000000000949
 28. Feifer A, Anidjar M. Nefrectomia laparoscopica su donatore vivente. *EMC - Tec Chir - Chir Gen.* 2007;7(1):1-11. doi:10.1016/S1636-5577(07)70586-2
 29. Khamanarong K, Prachaney P, Utraravichien A, Tong-Un T, Sripaoraya K. Anatomy of renal arterial supply. *Clin Anat N Y N.* 2004;17(4):334-336. doi:10.1002/ca.10236
 30. Zorgdrager M, Krikke C, Hofker SH, Leuvenink HGD, Pol RA. Multiple Renal Arteries in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Transplant.* 2016;21:469-478. doi:10.12659/aot.898748
 31. Furian L, Rigotti P. Trapianto di rene da donatore vivente: la procedura chirurgica. *G Ital Nefrol.* 2009;26(4):516-522.
 32. Carolan C, Tingle SJ, Thompson ER, Sen G, Wilson CH. Comparing outcomes in right versus left kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2021;35(11):e14475. doi:10.1111/ctr.14475
 33. Ravaioli M, Capocasale E, Furian L, et al. Are there any relations among transplant centre volume, surgical technique and anatomy for donor graft selection? Ten-year multicentric Italian experience on mini-invasive living donor nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2017;32(12):2126-2131. doi:10.1093/ndt/gfx285
 34. Patel S, Cassuto J, Orloff M, et al. Minimizing morbidity of organ donation: analysis of factors for perioperative complications after living-donor nephrectomy in the United States. *Transplantation.* 2008;85(4):561-565. doi:10.1097/TP.0b013e3181643ce8
 35. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA.* 2010;303(10):959-966. doi:10.1001/jama.2010.237
 36. O'Keefe LM, Ramond A, Oliver-Williams C, et al. Mid- and Long-Term Health Risks in Living Kidney Donors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(4):276-284. doi:10.7326/M17-1235

37. Testa G, Siegler M. Increasing the Supply of Kidneys for Transplantation by Making Living Donors the Preferred Source of Donor Kidneys. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(29):e318. doi:10.1097/MD.0000000000000318
38. Ruiz R, Novick AC, Braun WE, Montague DK, Stewart BH. Transperitoneal Live Donor Nephrectomy. *J Urol*. 1980;123(6):819-821. doi:10.1016/S0022-5347(17)56147-9
39. Srivastava A, Tripathi DM, Zaman W, Kumar A. Subcostal versus transcostal mini donor nephrectomy: is rib resection responsible for pain related donor morbidity. *J Urol*. 2003;170(3):738-740. doi:10.1097/01.ju.0000081649.53247.2d
40. Shahbazov R, Maluf D, Azari F, et al. Laparoscopic Versus Finger-Assisted Open Donor Nephrectomy Technique: A Possible Safe Alternative. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2020;18(5):585-590. doi:10.6002/ect.2019.0115
41. Ratner LE, Ciseck LJ, Moore RG, Cigarroa FG, Kaufman HS, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation* 60: 1047. Published online 1995.
42. Leventhal JR, Kocak B, Salvalaggio PR, et al. Laparoscopic donor nephrectomy 1997 to 2003: lessons learned with 500 cases at a single institution. 2004:881-890.
43. Wadström J. Hand-Assisted Retroperitoneoscopic Live Donor Nephrectomy: Experience from the First 75 Consecutive Cases. *Transplantation*. 2005;80(8):1060-1066. doi:10.1097/01.tp.0000176477.81591.6f
44. Berardinelli L, Beretta C., Berloco P, Boggi U, Boschiero L, Bretto P, Capocasale E, Carmellini M, Citterio F, Concone G, De Carlis L, De Rosa P, Del Gaudio M, Di Sandro S, Ditunno P, Faenza A, Famulari A, Giacomoni A, et al. Integrazioni chirurgiche alle linee guida sul trapianto di rene e di pancreas. 40.
45. Autorino R, Brandao LF, Sankari B, et al. Laparoendoscopic single-site (LESS) vs laparoscopic living-donor nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2015;115(2):206-215. doi:10.1111/bju.12724
46. Gupta A, Ahmed K, Kynaston HG, Dasgupta P, Chlosta PL, Aboumarzouk OM. Laparoendoscopic single-site donor nephrectomy (LESS-DN) versus standard laparoscopic donor nephrectomy. *Cochrane Kidney and Transplant Group*, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6). doi:10.1002/14651858.CD010850.pub2
47. Allaf ME, Singer A, Shen W, et al. Laparoscopic Live Donor Nephrectomy with Vaginal Extraction: Initial Report. *Am J Transplant*. 2010;10(6):1473-1477. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03131.x
48. Di Bella C, Capovilla G, Rosso E, et al. How Long Does It Take to Acquire Mastery of Performance in Laparoscopic Living Donor Nephrectomy?

- A Center-Based and Surgeon-Based Operative Time CUSUM Analysis.
Transplant Proc. 2023;55(3):554-561. doi:10.1016/j.transproceed.2023.02.057
49. Sito Web <https://www.automazione.it/versius-la-nuova-era-dei-robot-chirurgici/>.
 50. Sito Web <https://www.policlinicogemelli.it/news-eventi/al-gemelli-in-sala-operatoria-con-il-robot-hugo/>.
 51. Sito Internet della Intuitive Surgical reperibile a <https://www.intuitive.com/en-us/products-and-services/da-vinci/vision>.
 52. Dott. Giuseppe Arenga [Internet]. Chirurgia mininvasiva; Disponibile all'indirizzo: <https://www.giuseppearenga.it/chirurgia-laparoscopica/>.
 53. Higuchi TT, Gettman MT. Robotic Instrumentation, Personnel and Operating Room Setup. In: Su LM, ed. *Atlas of Robotic Urologic Surgery*. Humana Press; 2011:15-30. doi:10.1007/978-1-60761-026-7_2
 54. Jefferson TO, Abraha J, Chiarolla E, Corio M, Paone S, Piccoli M, Pietrabissa, A, Cerbo M. Chirurgia robotica. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali; 151 p.2017:151 p.
 55. Kallingal GJS, Swain S, Darwiche F, et al. Robotic Partial Nephrectomy with the Da Vinci Xi. *Adv Urol.* 2016;2016:9675095. doi:10.1155/2016/9675095
 56. Creta M, Calogero A, Sagnelli C, et al. Donor and Recipient Outcomes following Robotic-Assisted Laparoscopic Living Donor Nephrectomy: A Systematic Review. *BioMed Res Int.* 2019;2019:1-10. doi:10.1155/2019/1729138
 57. Ziegelmann MJ, Gettman MT, Knoedler JJ. Robotic instrumentation, personnel and operating room setup. In: *Atlas of Robotic Urologic Surgery*. Su LM eds, Springer Science&Business Media Publ. ; 2017:pp 21-40.
 58. Achit H, Guillemin F, Karam G, et al. Cost-effectiveness of four living-donor nephrectomy techniques from a hospital perspective. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(11):2004-2012. doi:10.1093/ndt/gfz143
 59. Perez RE, Schwaitzberg SD. Robotic surgery: finding value in 2019 and beyond. *Ann Laparosc Endosc Surg.* 2019;4:51-51. doi:10.21037/ales.2019.05.02
 60. Boger M, Lucas SM, Popp SC, Gardner TA, Sundaram CP. Comparison of robot-assisted nephrectomy with laparoscopic and hand-assisted laparoscopic nephrectomy. *JSLS.* 2010;14(3):374-380. doi:10.4293/108680810X12924466007124
 61. G. Anastasi, C. Tacchetti, P. Castano, S. Castorina, O. Cremona, R. De Caro, E. Gaudio, G. Macchiarelli, M. Rende, D. Ribatti, C. Sforza ; [a cura di]

- G. Anastasi, C. Tacchetti. *Anatomia Umana. Volume 2: Atlante*. 2014th ed. Edi.Ermes
62. Giacomoni A, Di Sandro S, Lauterio A, et al. Evolution of robotic nephrectomy for living donation: from hand-assisted to totally robotic technique. *Int J Med Robot Comput Assist Surg MRCAS*. 2014;10(3):286-293. doi:10.1002/rcs.1576
63. Giacomoni A, Di Sandro S, Lauterio A, et al. Initial experience with robot-assisted nephrectomy for living-donor kidney transplantation: feasibility and technical notes. *Transplant Proc*. 2013;45(7):2627-2631. doi:10.1016/j.transproceed.2013.07.038
64. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation*. 2017;101(8S Suppl 1):S1-S109. doi:10.1097/TP.0000000000001769
65. Kato F, Kamishima T, Morita K, et al. Rapid estimation of split renal function in kidney donors using software developed for computed tomographic renal volumetry. *Eur J Radiol*. 2011;79(1):15-20. doi:10.1016/j.ejrad.2009.11.013
66. Yuan H, Liu L, Zheng S, et al. The safety and efficacy of laparoscopic donor nephrectomy for renal transplantation: an updated meta-analysis. *Transplant Proc*. 2013;45(1):65-76. doi:10.1016/j.transproceed.2012.07.152
67. Jacobs SC, Cho E, Foster C, Liao P, Bartlett ST. Laparoscopic donor nephrectomy: the University of Maryland 6-year experience. *J Urol*. 2004;171(1):47-51. doi:10.1097/01.ju.0000100221.20410.4a
68. Ozturk SA, Yuksel Y, Erbis H, et al. Laparoscopic Live Donor Nephrectomy: Experience of High-Volume Center with 2,477 Cases. *Urol Int*. 2021;105(1-2):100-107. doi:10.1159/000511377
69. Horgan S, Vanuno D, Sileri P, Cicalese L, Benedetti E. Robotic-assisted laparoscopic donor nephrectomy for kidney transplantation. *Transplantation*. 2002;73(9):1474-1479. doi:10.1097/00007890-200205150-00018
70. Zeuschner P, Hennig L, Peters R, et al. Robot-Assisted versus Laparoscopic Donor Nephrectomy: A Comparison of 250 Cases. *J Clin Med*. 2020;9(6):1610. doi:10.3390/jcm9061610
71. Spaggiari M, Garcia-Roca R, Tulla KA, et al. Robotic Assisted Living Donor Nephrectomies: A Safe Alternative to Laparoscopic Technique for Kidney Transplant Donation. *Ann Surg*. 2022;275(3):591-595. doi:10.1097/SLA.0000000000004247
72. Fettouh HA. Laparoscopic donor nephrectomy in the presence of vascular anomalies: evaluation of outcome. *J Endourol*. 2008;22(1):77-82. doi:10.1089/end.2007.0115

73. Lafranca JA, Van Bruggen M, Kimenai HJAN, et al. Vascular Multiplicity Should Not Be a Contra-Indication for Live Kidney Donation and Transplantation. Bueno V, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(4):e0153460. doi:10.1371/journal.pone.0153460
74. Soomro NA, Hashimoto DA, Porteous AJ, et al. Systematic review of learning curves in robot-assisted surgery. *BJS Open*. 2020;4(1):27-44. doi:10.1002/bjs5.50235
75. Gorodner V, Horgan S, Galvani C, et al. Routine left robotic-assisted laparoscopic donor nephrectomy is safe and effective regardless of the presence of vascular anomalies. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2006;19(8):636-640. doi:10.1111/j.1432-2277.2006.00315.x
76. Lentine KL, Lam NN, Axelrod D, et al. Perioperative Complications After Living Kidney Donation: A National Study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2016;16(6):1848-1857. doi:10.1111/ajt.13687
77. Giacomoni A, Centonze L, Di Sandro S, et al. Robot-Assisted Harvesting of Kidneys for Transplantation and Global Complications for the Donor. *Transplant Proc*. 2017;49(4):632-637. doi:10.1016/j.transproceed.2017.02.038
78. Delmonico FL. Exchanging kidneys--advances in living-donor transplantation. *N Engl J Med*. 2004;350(18):1812-1814. doi:10.1056/NEJMp038228

