

Chirurgia renale conservativa: come ridurre gli effetti dell'ischemia

La chirurgia conservativa del parenchima renale è un valido approccio terapeutico che attraverso una tecnica consolidata permette un buon risultato funzionale, a patto che vengano controllati strettamente i tempi di ischemia d'organo, al fine di ridurre al minimo i possibili danni al tessuto residuo.

DI ANDREA FANDELLA
Unità Funzionale di Urologia,
Casa di Cura Giovanni XXIII
Monastier (Treviso)

**"L'esperienza smussa i bordi
dei nostri dogmi"**

*Gilbert Murray,
umanista australiano (1866-1957)*

La chirurgia rimane la principale opzione terapeutica curativa per il carcinoma renale parenchimale, sebbene l'approccio chirurgico a tale patologia sia in continua evoluzione. I concetti di Robson secondo cui la nefrectomia nei casi di tumore renale parenchimale dovesse essere radicale, comprendente cioè il tessuto perirenale ed il surrene omolaterale, non furono discussi fino agli anni Ottanta, alla stregua di dogmi. In ogni caso la nefrectomia secondo Robson è sempre stata accettata come la più adeguata "Terapia" per questo tipo di carcinoma¹. La sfida ai "dogmi" di Robson iniziò negli anni Ottanta, quando si iniziarono ad ottenere risultati favorevoli con la chirurgia conservativa del parenchima renale (CCR), effettuata inizialmente solo per "necessità", in caso di rene controlaterale assente o insufficiente²⁻³; durante l'ultima decade tuttavia la CCR a cielo aperto è stata accettata come di uguale dignità, dal punto di vista dei risultati, alla nefrectomia radicale anche in situa-

zioni di “elezione” (con rene controlaterale sano), e ad oggi la maggior parte degli urologi sostiene che la chirurgia conservativa a cielo aperto rappresenti la cura standard per neoplasie sotto i 4 cm di diametro⁴⁻¹⁵. Tale limite di grandezza è tuttavia visto come troppo rigido, anche alla luce del lavoro pubblicato dal gruppo della Mayo Clinic, nel quale non sono emerse differenze significative nella sopravvivenza cancro e metastasi-free specifica in pazienti con masse tumorali comprese tra 4 e 7 cm trattati rispettivamente con nefrectomia radicale o con CCR a cielo aperto¹⁶.

Evoluzione della CCR

L'esigenza di trovare approcci sempre meno invasivi per il trattamento del carcinoma renale parenchimale ha portato all'applicazione di tecniche laparoscopiche alla CCR. Tali metodiche hanno prodotto risultati che evidenziano come la CCR in laparoscopia contribuisca ad una riduzione del dolore postoperatorio, una diminuita ospedalizzazione ed un follow-up oncologico molto soddisfacente¹⁷⁻¹⁸.

Ad oggi vengono effettuate CCR laparoscopiche sempre più complesse, in modo da poter trattare un'ampia gamma di casi, paragonabile a quella della chirurgia tradizionale¹⁸. Tuttavia, in questo quadro apparentemente ottimale c'è un difetto: i tempi di ischemia calda renale ottenuti durante la CCR *open* appaiono essere più lunghi di quanto necessario¹⁹, con conseguente rischio di danno d'organo. È noto infatti come nel caso di neoplasie renali di piccole dimensioni, specie se localizzate in posizione polare oppure esofitica, sia possibile effettuare la resezione senza sospensione dell'apporto sanguigno al rene, mentre per neoplasie di maggiori dimensioni o in posizioni più problematiche (ilari, mediane) sia necessaria l'occlusione ematica. In uno studio retrospettivo sulla tecnica laparoscopica, l'approccio di operare senza occludere il flusso arterioso ha evidenziato un maggiore rischio per il paziente di perdite ematiche consistenti, peggiorando talvolta anche la qualità dell'incisione (secondo i concetti dell'asepsi neoplastica). Secondo Guillonnet e coll. clampare l'arteria renale, oltre a diminuire le perdite ematiche, accorcia i tempi dell'intervento permettendo una più mirata resezione del tumore e riducendo la morbilità postoperatoria²⁰.

I tempi d'ischemia

Negli ultimi anni alcuni concetti sull'ischemia renale sono stati rivisitati, soprattutto sulla base delle esperienze ottenute durante interventi in laparoscopia e nei trapianti renali da donatore. I tempi considerati sicuri per l'ischemia calda si sono quindi ampliati e le conoscenze si sono approfondite a tal punto da rendere il ricorso al raffreddamento dell'organo non più la norma, ma un'eccezione da riservare a casi veramente complessi.

Non sempre è stato così, ancora alla fine degli anni Ottanta l'ischemia calda veniva guardata con estrema diffidenza, ed a proposito dei tempi di sicurezza relativi a tale procedura, un prestigioso trattato di chirurgia uro-oncologica²¹ affermava con assoluta autorevolezza: “come Semb ha dimostrato, 11 minuti di clampaggio della arteria renale sono da considerarsi il tempo massimo per evitare che si verificino danni, fino a 18 minuti di occlusione i danni sono moderati e si ha la certezza di un recupero (danno parziale); oltre 18 minuti di ischemia la perdita di funzione è grave e il recupero è aleatorio, dopo i 50 minuti la perdita renale è completa”²².

Successivamente numerosi studi hanno dimostrato che un tempo di ischemia sotto i 30 minuti è da considerarsi sicuro e non determina danni renali permanenti²³⁻²⁴. Attualmente ci si chiede se questo tempo di ischemia renale “calda” sia ancora il limite sicuro per permettere la completa ripresa della funzione renale, o se sia possibile andare oltre. Sono infatti descritti, in studi retrospettivi sui trapianti renali, tempi di tolleranza del parenchima renale all'ischemia superiori ai 30 minuti²⁵⁻²⁹, ma è da tener presente come i dati di chirurgia trapiantologica non siano del tutto adattabili a quelli della CCR in caso di tumore. Bisogna tener presente infatti che la proliferazione neoplastica nel parenchima possa provocare dei cambiamenti nel microcircolo locale, dovuti ai fattori di crescita vascolare rilasciati dal tumore, che sottraggono al parenchima sano l'apporto arterioso. Viene inoltre a crearsi un effetto ischemizzante sui margini della resezione, dovuto alla sutura emostatica, con conseguente liberazione locale di citochine, che può andare a sommarsi ai danni già presenti.

Anche i fattori legati allo stato del paziente, che di per sé portano ad un danneggiamento del parenchima renale, possono ridurre la possibilità di ripresa funzionale

dell'organo; tali elementi quali l'età, il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa vanno quindi presi in seria considerazione nella pianificazione dell'intervento chirurgico per mantenere i tempi dell'ischemia entro i limiti di completa sicurezza²⁵.

Prevenzione dei danni

Allo scopo di prevenire i danni ischemici renali, il paziente durante l'intervento deve essere opportunamente idratato; è quindi utile somministrare mannitolo endovena (25-50 gr) 5-10 minuti prima dell'occlusione dell'arteria in modo da ridurre il rigonfiamento cellulare. Successivamente alla rimozione del clampaggio devono essere risomministrati liquidi e mannitolo in modo da promuovere una diuresi abbondante.

Viene generalmente consigliato anche di clampare unicamente l'arteria renale in modo da permettere il drenaggio iniziale del sangue venoso svuotando l'organo, riducendo quindi la tensione del parenchima che risulterebbe meno fragile, e rendendo più visibili le strutture della superficie cruentata, facilitandone il riconoscimento e la riparazione.

Se si presuppone di dover prolungare l'occlusione arteriosa e quindi l'ischemia per più di 30 minuti, è consigliabile utilizzare l'ipotermia renale *in situ* per minimizzare il danno ischemico all'organo. Il raffreddamento della superficie renale permette infatti di mantenere l'ischemia fino a 3 ore senza danni permanenti²³⁻²⁴. L'ipotermia di superficie deve essere effettuata immediatamente dopo l'occlusione vascolare e mantenuta per 10 minuti per permettere alla temperatura dell'organo interno di scendere a 15-20 gradi centigradi prima di cominciare la resezione del tumore. Numerosi metodi sono stati proposti per ottenere il raggiungimento di tale temperatura, ma la soluzione del ghiaccio perirenale rimane quella più utilizzata nella CCR.

Occorre evitare sempre di aprire e chiudere il clamp arterioso perché questa manovra può causare danni da reperfusion, dato che il sangue ossigenato che giunge all'organo promuove la formazione di radicali liberi che innescano vie di trasduzione del segnale che portano alla degenerazione tissutale³⁰.

Anche la semplice compressione del parenchima renale, da alcuni suggerita per permettere il controllo del san-

guinamento nelle masse polari, si è rivelata secondo alcuni autori più dannosa per la ripresa funzionale del rene rispetto alla occlusione della arteria renale con clamp³¹. In ogni caso, l'incidenza reale di necrosi tubulare acuta nel periodo postoperatorio può essere elevata, anche se tale condizione non sempre viene riportata in letteratura. L'eziologia primaria di tale fenomeno si individua nel danno renale ischemico e nella ridotta massa renale residua, sebbene altre cause devono essere considerate ed evitate, comprese quelle pre-renali da ipotensione e quelle post-renali ostruttive da coaguli.

Tali considerazioni sono particolarmente importanti nei casi di lesioni in monorene (chirurgico o funzionale) in cui il rischio è maggiore, quindi anche in questo caso una abbondante idratazione e la somministrazione di mannitolo possono essere accorgimenti preziosi³². In questo contesto, il rischio che si renda necessaria una dialisi temporanea o una dialisi permanente occorre nel 3-4% dei casi, ed il paziente dovrebbe essere avvertito preventivamente di questa eventualità³³.

La determinazione del tempo di ischemia massimo resta quindi un argomento importante, dato che numerosi interventi in laparoscopia, in cui le tecniche di raffreddamento sono di più difficile attuazione, hanno evidenziato che solo in casi selezionati è possibile procedere alla resezione del parenchima renale senza clampare l'arteria renale²⁰. La chiusura temporanea dell'arteria renale è correntemente usata durante la CCR laparoscopica per le neoplasie più grandi o localizzate centralmente, dato che la sutura del sistema collettore e la chiusura di grossi difetti parenchimali in laparoscopia necessita di un tempo di ischemia più lungo rispetto all'approccio a cielo aperto³⁴.

Determinazione dei tempi di sicurezza

Sulla base di quanto detto in precedenza, l'esatta determinazione dei tempi sicuri entro i quali si può mantenere clampata l'arteria renale risulta essere quindi un punto molto importante. In una comparazione retrospettiva tra chirurgia tradizionale e laparoscopica per la resezione di neoplasie renali di diametro analogo, Gill e coll. riportano tempi di ischemia medi di 17,5 e 27,8 minuti rispettivamente³⁵. Le tempistiche più prolungate previste dagli interventi in laparoscopia hanno suscitato mol-

te critiche alla metodica, ma diversi studi hanno dimostrato come questi intervalli di tempo rientrino nella fascia di sicurezza.

Per studiare l'impatto dell'ischemia calda sulla funzione renale, Bhayani e coll. hanno analizzato i dati di 118 pazienti sottoposti a CCR laparoscopica con rene controlaterale sano, in cui la durata del clampaggio arterioso andava da meno di 30 ad un massimo di 55 minuti.

Gli autori non riportano differenze nella creatininemia postoperatoria controllata a 6 mesi rispetto al gruppo controllo (soggetti operati per interventi analoghi senza ischemia), valore che riflette la funzione del rene controlaterale³⁶.

Più preciso è lo studio effettuato dal gruppo di Shekariz in cui la funzionalità renale è stata studiata tramite angiofotoscintigrafia, misurando la percentuale di filtrazione glomerulare 1 mese prima dell'intervento e 3 mesi dopo la laparoscopia CCR in 17 pazienti con un tempo medio di ischemia di 22,5 minuti (intervallo da 11 a 44 min.). L'analisi non ha rilevato differenze statisticamente significative nella funzione renale dei soggetti, anche se il paziente con il tempo di ischemia più alto ha presentato il più grave deterioramento della funzionalità renale: il 20,5% di riduzione della percentuale di filtrazione ed il 10% di riduzione della funzione differenziale³⁷.

Anche Kane e coll. hanno studiato l'effetto del tempo di clampaggio vascolare sulla funzionalità renale, analizzando la creatininemia post operatoria ed i referti di scintigrafia nucleare renale. Tale studio ha evidenziato che un tempo di ischemia medio di 43 ± 10 minuti non influisce negativamente sulla funzione renale dopo nefrectomia parziale laparoscopica³⁸.

Uno studio del gruppo di Porgiglia ha mostrato che i marcatori del danno renale e la funzione renale globale sono simili prima e dopo nefrectomia parziale laparoscopica con un tempo medio di 39 minuti di ischemia calda. Tale analisi è di particolare interesse in quanto i 18 pazienti presi in esame sono stati studiati tramite scintigrafia renale (^{99m}Tc-MAG3) prima della chirurgia e 3 volte (5 giorni, 3 mesi, ed 1 anno) nel periodo postoperatorio. Lo studio ha dimostrato che la funzione del rene operato è tanto più ridotta tanto più è lungo il tempo di ischemia calda, sebbene un certo recupero sia segnalato in tutti i casi dopo un anno. Più in dettaglio, l'analisi

ha messo in luce che la differenziale media di funzionalità tra il rene operato e quello sano era del 48% prima dell'operazione, con decremento al 37%, 41%, e 43% a 5 giorni, 3 mesi ed un anno, rispettivamente, dopo più di 30 minuti di ischemia³⁹. Allo stesso risultato giungono Thompson e coll., i quali hanno analizzato una casistica di reni unici sottoposti a chirurgia conservativa, concludendo che "ogni minuto conta quando l'ilo è clampato"⁴¹.

Tutti questi studi hanno evidenziato una certa discrepanza tra le tempistiche di ischemia ritenute sicure, sono quindi necessari ulteriori studi, possibilmente su popolazioni più ampie, che permettano una maggiore accuratezza nella quantificazione dell'impatto dell'ischemia calda sulla funzione renale.

Raffreddamento dell'organo

Come detto in precedenza, l'utilizzo della nefrectomia parziale laparoscopica per la rimozione di tumori di ampie dimensioni o in posizione sfavorevole (centrale) prevede tempi di ischemia superiori a quelli di "sicurezza"; si rende quindi necessario il raffreddamento dell'organo, analogamente a quanto si effettua negli interventi a cielo aperto. Dato che l'obiettivo di tale operazione è quello di bloccare le reazioni metaboliche all'interno del rene, occorre raggiungere l'ipotermia regionale adeguata²³⁻²⁴. La temperatura ottimale per la preservazione renale ipotermica è intorno a 15 °C, come dimostrato da Ward nei suoi studi sul cane²⁴. Tuttavia, una temperatura di 20-25° è più facile da raggiungere e mantenere, ed è stato ampiamente dimostrato sia in studi nell'animale⁴⁷ che nell'uomo⁴⁸⁻⁴⁹ come questi livelli di temperatura forniscano una protezione renale completa dall'ischemia per almeno 90 minuti.

La metodica più sicura per tale scopo, utilizzata primariamente nelle nefrectomie a cielo aperto, è risultata essere il raffreddamento dell'organo con granelli di soluzione salina ghiacciata e triturata⁴².

Data l'impossibilità di effettuare questo tipo di intervento nelle operazioni in laparoscopia, sono stati proposti metodi alternativi per il raggiungimento dell'ipotermia. Ad esempio, è stato osservato che il posizionamento preoperatorio di un piccolo catetere ureterale in modo da raggiungere la pelvi renale e la successiva infusione di

Tavola sinottica

Ischemia calda (tempo sicuro max 30 minuti)	
Tempo più contratto per età - diabete mellito - ipertensione arteriosa	Clampare la sola arteria con <i>tourniquette</i>
Idratazione - mannitolo al 10% 25-50 gr	In casi selezionati mantenere i tempi più lunghi possibile
Ischemia fredda (Tempo sicuro max 3 ore)	
Temperatura sicura da raggiungere 15-20 °C	Avvolgere il rene con soluzione salina ghiacciata e tritata dopo aver clampato l'arteria - attendere 10 minuti
Perfondere con Ringer lattato a 4 °C trans-arteria renale dopo aver clampato l'arteria - attendere 10 min.	Perfondere con soluzione a 4 °C tramite cateterino ureterale dopo aver clampato l'arteria - attendere 10 minuti
Infondere mannitolo prima e dopo il clampaggio	Somministrare allopurinolo come fattore di ulteriore protezione dal danno ischemico
Follow-up	
Monitoraggio creatininemia - pressione arteriosa - proteinuria	ACE inibitori per la prevenzione del danno da iperfiltrazione del parenchima residuo

una soluzione salina a 4 °C permette di raffreddare l'organo con il raggiungimento di temperature di 21-24 °C, con l'ulteriore vantaggio di evidenziare immediatamente l'eventuale apertura del sistema collettore renale⁴³⁻⁴⁴. Janetschek e coll. descrivono invece una metodica di raffreddamento più invasiva della precedente, utilizzando un catetere arterioso transfemorale posizionato a livello dell'arteria renale⁴⁵, attraverso il quale il rene viene perfuso con Ringer lattato alla temperatura di 4 °C, il quale permette di raggiungere e mantenere una temperatura del parenchima intorno ai 25 °C⁴⁶.

Il gruppo di Gill infine ha ottenuto anche in laparoscopia una ipotermia parenchimale di superficie tra 5 e 19 °C attraverso l'avvolgimento del rene isolato in una borsa colmata con soluzione salina ghiacciata tritata. Questa procedura riproduce più fedelmente quella utilizzata negli interventi a cielo aperto e garantisce un buon livello di ipotermia⁴⁹.

Meccanismo molecolare del danno renale ischemico

Il danno da ischemia-riperfusione è mediato da numerosi eventi cellulari che portano alla disfunzione dell'organo. A livello molecolare, il principale fattore implicato nella patogenesi del danno renale è il *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF), una citochina pro-infiammatoria molto potente, rilasciato sia dai macrofagi residenti nel rene che dalle cellule del mesangio glomerulare a seguito di

insulto ischemico. Il TNF è in grado di ridurre il flusso di filtrazione glomerulare (GFR) attraverso numerosi meccanismi, tra cui: stimolazione delle cellule mesangiali a produrre sostanze vasoattive; aumento della deposizione di fibrina a livello glomerulare; aumento dell'infiltrazione di macrofagi e neutrofili che aderiscono all'endotelio glomerulare; produzione di specie reattive dell'ossigeno (radicali liberi/ROI) e di mediatori pro-infiammatori⁵⁰.

L'ischemia-riperfusione stimola la produzione di TNF sia attivando direttamente la protein kinasi attivata da mitogeni p38 (p38 MAPK) sia attraverso la liberazione di radicali liberi. p38 e ROI a loro volta sono in grado di attivare il fattore di trascrizione *Nuclear Factor kappa B* (NFκB) il quale è il responsabile della sintesi massiva della citochina. Inoltre, a livello cellulare si viene a creare un feedback positivo, in quanto il legame tra il TNF ed i suoi specifici recettori è in grado a sua volta di attivare NFκB, incrementando ulteriormente l'espressione di tale molecola così come di numerosi altri geni associati alla risposta infiammatoria ed al danno cellulare. Un altro effetto negativo del TNF è legato alla sua abilità di indurre apoptosi nelle cellule renali, la principale forma di morte cellulare associata agli insulti da ischemia-riperfusione.

Data l'importanza del TNF nel danno renale, numerosi approcci terapeutici per inibirne l'attività sono oggetto di studio. Le strategie utilizzate sono principalmente due: da un lato si vuole bloccare la trascrizione di tale fattore mediante la somministrazione di inibitori selettivi di

p38 ed NFκB, dall'altro si cerca di ridurre l'attività della citochina stessa, attraverso la somministrazione di recettori ricombinanti solubili in grado di sequestrare il TNF. Un ruolo molto importante nel danno ischemico è giocato anche dai radicali liberi dell'ossigeno, i quali vengono prodotti principalmente durante la fase di ri-perfusione. Nel periodo di ischemia infatti, il metabolismo cellulare dell'adenosintrifosfato (ATP) porta all'accumulo del prodotto di scarto ipoxantina, la quale, durante la ri-perfusione, viene ossidata a xantina dall'enzima xantina ossidasi, con rilascio di ROI i quali aggrediscono la membrana cellulare alterandone l'integrità. È stata quindi proposta anche la somministrazione di allopurinolo, data la sua funzione di antimetabolita per la prevenzione dell'accumulo delle xantine⁵⁰⁻⁵¹.

Nonostante le terapie innovative descritte sopra, attualmente l'unico approccio realistico per ridurre i danni dell'insulto ischemico sembra essere l'iperdiuresi osmotica, procedura che permette l'eliminazione efficace dei mediatori pro-infiammatori e pro-apoptotici liberati.

La funzione renale nel periodo postoperatorio

Quale sarà il destino del parenchima residuo dopo la chirurgia conservativa, necessaria in caso di unico rene funzionante o presente? Come evolverà la funzione renale in un parenchima conservato che risulterà meno di un terzo del patrimonio nefronico fisiologico? E quale sarà il destino a lungo termine dei nefrectomizzati ai quali rimane un solo rene funzionante?

L'impatto a lungo termine della nefrectomia unilaterale sulla funzione renale è stato studiato in maniera estesa solo in pazienti sottoposti a nefrectomia per donazione d'organo (trapianto da donatore) o nei casi di nefrectomia infantile a seguito di malattia unilaterale⁵²⁻⁵⁴.

Sebbene diversi studi clinici abbiano riportato un incremento nell'incidenza di ipertensione, proteinuria e addirittura insufficienza renale in pazienti selezionati con rene unico chirurgico, è stato osservato come l'incidenza di progressione verso l'insufficienza renale terminale e la necessità di emodialisi non siano significativamente differenti dal resto della popolazione.

Studi sull'animale e sull'uomo hanno dimostrato che, nei casi di perdita di più del 50% del tessuto renale, la per-

centuale di filtrazione di ogni singolo nefrone rimanente aumenta, come compensazione alla perdita di massa renale funzionale⁵³⁻⁵⁵. Negli animali di laboratorio è stato però riportato che questa iperattività dei nefroni residui determina la comparsa di lesioni focali glomerulari di tipo cicatriziale ed una temporanea perdita di funzione renale⁵⁵.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia renale conservativa il rischio di progressione verso l'insufficienza renale è maggiore quando il rene controlaterale è assente o ipofunzionante, soprattutto nel caso in cui la porzione residua del rene operato è inferiore al 50%. Il primo segno clinico di tale progressione è un aumento della proteinuria che è indice di iperfiltrazione con danno; successivamente compaiono cambiamenti istopatologici quali la glomerulosclerosi focale segmentaria.

Purtroppo sono stati pubblicati pochi studi a lungo termine focalizzati sulla valutazione degli effetti dell'iperfiltrazione dopo chirurgia conservativa. Novick e coll. hanno rilevato una correlazione tra la massa renale residua e l'incremento di proteinuria in un gruppo di 14 pazienti sottoposti a chirurgia parziale in rene unico⁵⁶.

Studi recenti hanno analizzato le ripercussioni a lungo termine (più di 10 anni) sulla funzione renale confrontando con pazienti nefrectomizzati soggetti operati in chirurgia conservativa in presenza di rene controlaterale sano. Tali studi hanno evidenziato come l'insufficienza renale progressiva sia significativamente più bassa dopo la nefrectomia parziale, mentre nessuna differenza è stata riscontrata nei parametri di sopravvivenza cancro-specifica e di ricorrenza locale⁵⁷⁻⁵⁸.

Fergany e coll. riportano i dati di sopravvivenza e di funzionalità renale in 107 pazienti affetti da carcinoma e sottoposti a chirurgia conservativa, in cui il 39% presentava già segni di insufficienza renale prima dell'operazione (creatininemia sierica > 1,5 mg/dl). Ad una distanza media di 8,2 anni dall'intervento, solo 7 casi (6,5%) sono progrediti verso l'insufficienza renale terminale con necessità di emodialisi⁵⁹.

Riassumendo, sebbene la conoscenza sul danno da iperfiltrazione sia ancora ridotta, i dati ottenuti indicano che è importante mantenere la sorveglianza e seguire la funzione renale dopo chirurgia conservativa. In particolare, il monitoraggio della pressione arteriosa e della proteinuria nelle 24 ore dovrebbero essere incluse nella stra-

tegia di sorveglianza di questi pazienti. Soprattutto nel caso di soggetti con proteinuria maggiore di 150 mg/die, una terapia opportuna potrebbe prevedere una dieta ipoproteica e un trattamento con basse dosi di inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), l'enzima che trasforma l'angiotensina I in angiotensina II. Come dimostrato in uno studio del gruppo di Novick, gli effetti favorevoli degli ACE inibitori sull'iperfiltrazione potrebbero essere dovuti ad aggiustamenti nei parametri emodinamici e ad effetti positivi sulla permeabilità della membrana basale del glomerulo⁶⁰. Anche altri studi hanno evidenziato come gli ACE inibitori siano stati utili nella prevenzione delle glomerulopatie associate al decremento di massa renale^{57,61}.

KEY MESSAGE

- ✓ La CCR laparoscopica rappresenta un valido approccio chirurgico poco invasivo per il trattamento di un'ampia gamma di tumori del parenchima renale.
- ✓ Per ridurre al minimo il rischio di danno ischemico è opportuno mantenere i tempi di clampaggio dell'arteria renale al di sotto dei 30 minuti.
- ✓ In caso di operazioni complesse in cui siano previsti tempi di ischemia prolungati, occorre ricorrere al raffreddamento d'organo.
- ✓ Nel periodo postoperatorio è fondamentale mantenere sotto controllo la funzione renale attraverso il monitoraggio della pressione arteriosa e della proteinuria.

Bibliografia

1. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101: 297.
2. Zincke H, Engen DE, Henning KM, McDonald MW. Treatment of renal cell carcinoma by in situ partial nephrectomy and extracorporeal operation with autotransplantation. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 651.
3. Novick AC, Stroom S, Montie JE et al. Conservative surgery for renal cell carcinoma: a single-center experience with 100 patients. *J Urol* 1989; 141: 835.
4. Bazeed MA, Scharfe T, Becht E et al. Conservative surgery of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1986; 12: 238.
5. Carini M, Selli C, Barbanti G et al. Conservative surgical treatment of renal cell carcinoma: clinical experience and reappraisal of indications. *J Urol* 1988; 140: 725.
6. Morgan WR, Zincke H. Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended follow-up. *J Urol* 1990; 144: 852.
7. Selli C, Lapini A, Carini M. Conservative surgery of kidney tumors. *Prog Clin Biol Res* 1991; 370: 9.
8. Thrasher JB, Robertson JE, Paulson DF. Expanding indications for conservative renal surgery in renal cell carcinoma. *Urology* 1994; 43: 160.
9. Lerner SE, Hawkins CA, Blute et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol* 1996; 155: 1868.
10. van Poppel H, Bamelis B, Oyen R et al. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma can achieve long-term tumor control. *J Urol* 1998; 160: 674.
11. Duque JL, Loughlin KR, O'Leary MP et al. Partial nephrectomy: alternative treatment for selected patients with renal cell carcinoma. *Urology* 1998; 52: 584.
12. Lau WK, Blute ML, Weaver AL. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1236.
13. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol* 2000; 163: 442.
14. Manikandan R, Srinivasan V, Rane A. Which is the real gold standard for small-volume renal tumors? Radical nephrectomy versus nephron-sparing surgery. *J Endourol* 2004; 18: 39-44.
15. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004; 171: 2181.
16. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004; 171: 1066.
17. Allaf ME, Bhayani SB, Rogers C et al. Laparoscopic partial nephrectomy: evaluation of long-term oncological outcome. *J Urol* 2004; 172: 871.
18. Gill IS, Matin SF, Desai et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol* 2003; 170: 64.
19. Penson, DF. Laparoscopic partial nephrectomy and prostatectomy: weighing the costs and the benefits. *J Urol* 2004; 172: 6.

20. Guillonau B, Bermúdez H, Gholami S et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: single center experience comparing clamping and no clamping techniques of the renal vasculature. *J Urol* 2003; 169: 483.
21. Lieber MM, Goldwasser BZ. Role of partial nephrectomy in management of renal tumors, including surgical technique. In: Skinner e Lieskovsky "Diagnosis and management of genitourinary cancer". Philadelphia, Saunders 1988.
22. Semb C. Conservative renal surgery. *JR Coll Surg Edimb* 1964; 10: 9-30.
23. Novick AC. Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. *Urol Clin North Am* 1983; 10: 637-44.
24. Ward J P. Determination for the optimum temperature for regional renal hypothermia during temporary renal ischemia. *Br J Urol* 1975; 47: 17.
25. Novick AC. Surgery of the kidney. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al (Eds): *Campbell's Urology*, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002, vol 4, 3570-3643.
26. Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA et al. A comparison of the results of renal transplantation from non-heartbeating, conventional cadaveric, and living donors. *Kidney Int* 2000; 58: 2585-91.
27. Kootstra G, Wijnen R, van Hooff JP et al. Twenty percent more kidneys through a non-heart beating program. *Transplant Proc* 1991; 23: 910-11.
28. Gill IS, Desai MM, Kaouk JH et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques. *J Urol* 2002; 167: 469-77.
29. Kim FJ, Hernandez F, Jarret TW et al. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy: assessment of complications. *J Urol* 2003; 170: 408-11.
30. Wilson DH, Barton BB, Parry WL, Hinshaw LB. Effects of intermittent versus continuous renal arterial occlusion on hemodynamics and function of the kidney. *Invest Urol* 1971; 8: 507.
31. McLoughlin GA, Heal MR, Tyrell IM. An evaluation of techniques used for the production of temporary renal ischaemia. *Br J Urol* 1978; 50: 371.
32. Campbell SC, Novick AC. Surgical technique and morbidity of elective partial nephrectomy. *Semin Urol Oncol* 1995; 13: 281.
33. Novick AC. Renal-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 277.
34. Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM et al. Complications of contemporary open nephron sparing surgery: a single institution experience. *J Urol* 2005; 174: 855-58.
35. Gill IS, Matin SF, Desai MM et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol* 2003; 170: 64.
36. Bhayani SB, Rha KH, Pinto PA et al. Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine. *J Urol* 2004; 172: 1264.
37. Shekarriz B, Shah G, Upadhyay J. Impact of temporary hilar clamping during laparoscopic partial nephrectomy on postoperative renal function: a prospective study. *J Urol* 2004; 172: 54-57.
38. Kane JC, Mitchell JA, Meng MV et al. Laparoscopic partial nephrectomy with temporary arterial occlusion: description of technique and renal functional outcomes. *Urology* 2004; 63: 241-46.
39. Porpiglia F, Renard J, Billia M et al. Is renal warm ischemia over 30 minutes during laparoscopic partial nephrectomy possible? One-year results of a prospective study. *Eur Urol* 2007; 52: 1170-78.
40. Shekarriz B, Shah G, Upadhyay J. Impact of temporary hilar clamping during laparoscopic partial nephrectomy on postoperative renal function: a prospective study. *J Urol* 2004; 172: 54-57.
41. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010; 58, 3: 340-5.
- MANCA NUMERO McLaughlin GA, Head MR, Tyrell IM. An evaluation of techniques used for production of temporary renal ischemia. *Br J Urol* 1978; 50: 371-76.
42. Landman J, Rehman J, Sundaran J et al. Renal hypothermia achieved by retrograde intracavitary saline perfusion. *J Endourol* 2002; 16: 445.
43. Landman J, Venkatesh R, Lee D et al. Renal hypothermia achieved by retrograde endoscopic cold saline perfusion: technique and initial clinical application. *Urology* 2003; 61: 1023.
44. Wagenknecht LV, Hupe W, Bucheler E, Klosterhalfen H. Selective hypothermic perfusion of the kidney for intrarenal surgery. *Eur Urol* 1977; 3: 62.
45. Janetschek G, Abdelmaksoud A, Bagheri F et al. Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion. *J Urol* 2004; 171: 68-71.
46. Ackermann D, Lenzin A, Tscholl R. Renal hypothermia in situ. Comparison between surface and perfusion cooling concerning renal function in pigs. *Urologe A* 1979; 18: 38.
47. Marberger M, Georgi M, Guenther R, Hohenfellner R. Simultaneous balloon occlusion of the renal artery and hypothermic perfusion in situ surgery of the kidney. *J Urol* 1978; 119: 463.
48. Novick AC. Surgery of the kidney. In: *Campbell's Urology*, 8th ed. Edited by P. C. Walsh, A. B. Retik, E. D. Vaughan, Jr. and A. J. Wein. Philadelphia: W. B. Saunders Co, chapt. 12, p. 3570, 2002.
49. Gill IS, Abreu, SC, Desai MM. Laparoscopic ice-slush renal hypothermia for partial nephrectomy: the initial experience. *J Urol* 2003; 170: 52-56.
50. Donnanoo, KK, Shames BD, Harken AH, Meldrum DR. The role of tumor necrosis factor in renal ischemia-reperfusion injury. *J Urol* 1999; 162: 196-203.
51. Hansson R, Gustafsson B, Jonsson O et al. Effect of xantine oxidase inhibition on renal circulation after ischemia. *Transplant Proc* 1982; 14: 51.
52. Ringden O, Friman L, Lundgren G et al. Living related kidney donors: complications and long-term renal function. *Transplantation* 25: 221, 1978
53. Anderson RG, Bueschen AJ, Lloyd LK et al. Short-term and long-term changes in renal function after donor nephrectomy. *J Urol* 145: 11, 1991
54. Goldfarb DA. Preservation of renal function and the risk of hyperfiltration nephropathy. *Semin Urol Oncol* 1995; 13: 292.
55. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23: 647.
56. Novick AC, Gephardt G, Guz B et al. Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. *N Engl J Med* 1991; 325: 1058.
57. Fotino S. The solitary kidney: a model of chronic hyperfiltration in humans. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 88.
58. Lau W, Blute ML, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy versus elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma: evidence for increased renal failure rate on long term follow-up (>10 years). *J Urol* 2000; suppl 163: 153, abs 681.
59. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year follow-up. *J Urol* 2000; 163: 442.
60. Novick AC, Schreiber MJ. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on nephropathy in patients with a remnant kidney. *Urology* 1995; 46: 785.
61. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG et al. Converting enzyme inhibitor therapy limits progressive glomerular injury in rats with renal insufficiency. *Am J Med* 1985; 79: 31.