



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria

“Scuola Medica Salernitana”

Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale dello Sviluppo e
dell’Invecchiamento Attivo (Ciclo XXIX)

Tecnologie innovative in Medicina Traslazionale

Tesi di dottorato in

Creazione di modelli virtuali 3D da immagini TC e RM per la pianificazione degli interventi chirurgici in Chirurgia Pediatrica

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. **Corrado RUBINO**

Tutor:

Chiar.mo Prof. **Alfredo GARZI**

Dottorando di Ricerca:

Dott. **Francesco FERRARA**

Anno Accademico 2015-2016

Indice

Introduzione	3
Dalla radiologia tradizionale all'imaging digitale	5
Dall'imaging digitale alle renderizzazione 3D	7
Scopo dello studio	11
Centri coinvolti e criteri di inclusione/esclusione	12
Casistica	14
Discussione	21
Conclusioni	22
Bibliografia	23

Introduzione

Lo sviluppo di sistemi medicali sempre più avanzati per l'acquisizione delle immagini finalizzati all'estrazione di informazioni tridimensionali sugli organi del corpo umano tramite metodi non invasivi, hanno portato all'affermazione di una nuova disciplina scientifica nota come medical imaging.

Nell'ambito di questa disciplina rivestono un ruolo fondamentale le conoscenze acquisite in campi tra loro diversi e complementari, come l'elaborazione delle immagini e la visualizzazione scientifica.

La possibilità offerta dallo sviluppo delle tecnologie informatiche e robotiche consente di realizzare strumenti basati su soluzioni tecnologicamente sempre più avanzate.

La pianificazione pre-operatoria, inoltre, assume un'importanza fondamentale per la buona riuscita dell'operazione e per l'ottimizzazione della logistica operatoria anche in termini economici.

Durante l'intervento il tempo di prendere decisioni è limitato e non c'è possibilità di tentare diversi approcci per valutare la migliore strada da seguire. Per questa ragione, il miglioramento degli strumenti a disposizione del medico nella fase preliminare diventa una priorità nel pianificare al meglio la strategia del tavolo operatorio.

L'innovazione degli ultimi anni, dalla quale nasce il mio progetto di ricerca, è lo sviluppo di programmi informatici che creano immagini con risoluzione 3D, avendo come substrato le immagini 2D generate con gli esami TC (Tomografia

Computerizzata) e RM (Risonanza Magnetica) in pazienti con patologia tumorale o malformativa.

Nonostante la semplicità concettuale e teorica, tuttavia, la ricostruzione 3D è spesso ardua a causa della difficile interpretazione delle immagini in 2D, soprattutto quelle riguardanti la patologia oncologica.

Da tale consapevolezza, infatti, nasce l'esigenza di creare dei modelli virtuali 3D che rendano più agevole, rapida e realistica qualsiasi ricostruzione.

Le ricostruzioni 3D trovano la loro applicazione principale nel supporto della diagnosi, considerando che le immagini possono essere trasmesse ad esperti in tutto il mondo per consultazioni in tempo reale (tele-medicina), e nella pianificazione del trattamento chirurgico in termini di tipo di approccio, scelta del materiale, scelta della tecnica più idonea, salvaguardia di strutture vicine.

L'evoluzione di queste ricostruzioni virtuali, infine, vede l'utilizzo delle immagini 3D a scopo didattico nel training chirurgico. L'immagine ottenuta dal programma infatti può essere riproposta direttamente in sede di intervento e confrontata con la reale immagine ottenuta dalla colonna laparoscopica o robotica.

Dalla radiologia tradizionale all'imaging digitale

L'imaging digitale ha una storia relativamente recente. L'utilizzo dei primi calcolatori elettronici in grado di elaborare immagini generate da macchine radiogene, e quindi delle prime immagini radiologiche computerizzate, risale agli inizi degli anni '60. Questo evento segnò il passaggio da una radiologia divenuta di tipo convenzionale, cioè analogica, alla nuova radiologia digitale.

Fondamentalmente i due differenti approcci radiologici si basano, per quanto riguarda l'acquisizione dell'immagine, sul medesimo principio di attenuazione dei raggi X uscenti da un tubo radiogeno.

Ciò che cambia è il tipo di rivelatore che invia le informazioni per la costruzione dell'immagine.

Nella radiologia tradizionale i raggi x impressionano una pellicola fotografica dopo essere stati convertiti in luce che vanno a impressionare la pellicola. A questo punto l'immagine è ancora latente, rinchiusa nella cassetta radiografica e, prima di divenire apprezzabile, deve essere inserita in una sviluppatrice all'interno di una camera oscura, in cui, sotto l'effetto di composti chimici allo stato liquido, l'immagine si forma. Il radiogramma così ottenuto viene poi visionato tramite un diafanoscopio.

Nell'ambito della radiologia digitale è fondamentale la conversione dell'informazione dal formato analogico a quello digitale, cioè il segnale deve essere convertito in numeri, nel sistema binario, in modo da essere compreso da un computer. Il passaggio avviene grazie *all'analog to digital converter (ADC)*.

Quali sono i vantaggi della radiologia digitale?

Uno dei primi vantaggi che possiamo citare è sicuramente che i sensori digitali consentono di ottenere immagini molto più apprezzabili dall'occhio umano, che ha dei limiti oggettivi di risoluzione.

Un altro vantaggio indiscusso della radiologia digitale è la possibilità di archiviare, recuperare e spedire le immagini radiologiche in modo sicuro, risparmiando spazio, tempo e minimizzando i rischi di smarrimento.

Inoltre i sistemi digitali possiedono una caratteristica fondamentale che è la loro dinamicità, con un'elevata possibilità di manipolazione, per cui eventuali errori di esposizione portano comunque a un'immagine utilizzabile per la diagnosi, mentre per i sistemi convenzionali un errore significa sottoporre il paziente a un'ulteriore esposizione.

La manipolazione dell'immagine, infine, permette di ricavare da una stessa immagine diverse informazioni.

Dall'imaging digitale alle renderizzazione 3D

Nell'ordinaria pratica ospedaliera le immagini dei pazienti, in attesa di intervento chirurgico, ottenute dalle varie tecniche di imaging, sarebbero state viste e studiate dal chirurgo al computer con una normale risoluzione 2D, con tutti i limiti che da essa ne deriva.

Le immagini 2D sono raccolte e catalogate in formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine).

La definizione di tale formato standard, creato nel 1983 dall'ARC (American College of Radiology) e dal NEMA (National Electrical Manufacturers Association), si è reso necessario per lo scambio di informazioni tra sistemi medicali di diversi produttori, facilitare lo sviluppo e l'espansione dei sistemi di comunicazione e di archiviazione delle immagini (PACS - Picture Archiving and Communication Systems) con la possibilità di interfacciare sistemi informativi di diversi ospedali, e favorire lo sviluppo di un sistema informativo diagnostico con la possibilità di essere interrogato da una varietà di dispositivi distribuiti geograficamente.

Un file in formato DICOM (Figura 1) è costituito da un header ASCII, contenente le informazioni del paziente in esame e le modalità utilizzate per l'acquisizione dell'esame, seguito dal set di dati, che contiene la sequenza delle immagini memorizzate.



Figura 1: Struttura di un file in formato DICOM.

Le immagini DICOM ottenute, con tagli effettuati su assi assiale, frontale e sagittale vengono utilizzate per la realizzazione delle immagini 3D mediante l'utilizzo del software VR-Render 0.8.1 sviluppato dell'IRCAD.

Il software VR-Render 0.8.1 fornisce un insieme di ricostruzioni 3D di organi e tessuti di pazienti differenti in tempo reale.

La rappresentazione del volume (VR) è un metodo ben noto di visualizzazione 3D delle immagini mediche, basato sull'acetato e sulla colorazione dei voxels. Effettivamente, un'immagine medica è composta di un insieme di voxels, ognuno dei quali ha un livello di grigio che rappresenta una proprietà fisica del tessuto (assorbimento del raggio di X, come nel caso della TC). Un voxel non è altro che un pixel in 3D (Figura 2).

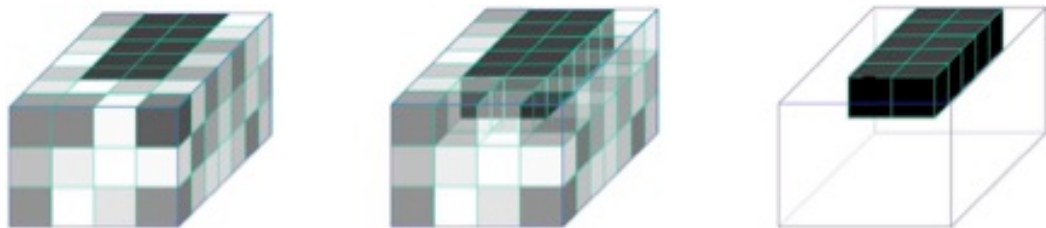


Figura 2: rappresentazione schematica di un voxel.

Il software in questione consente inoltre di selezionare i voxels che vogliamo vedere e i voxels che devono essere oscurati, al fine di poter ricostruire in maniera più dettagliata possibile i rapporti tra gli organi e i tessuti adiacenti. Una tale selezione, chiamata in informatica “segmentazione”, consistente nel mostrare dettagliatamente le strutture anatomiche o patologiche, è complessa e richiede tempo (Figura 3).

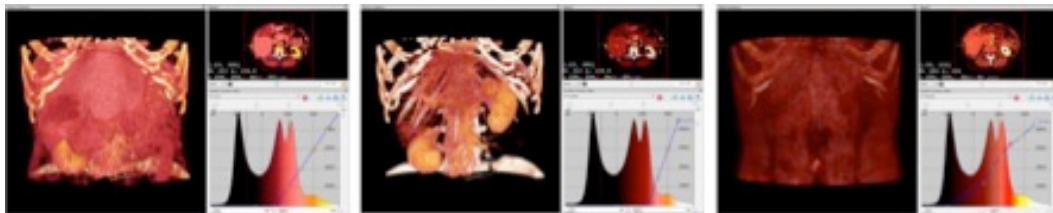


Figura 3: ricostruzione 3D e segmentazione dei voxels.

Un'altra funzione importante di VR-Render è la capacità di selezionare soltanto una parte dell'immagine applicando un piano di clivaggio virtuale sull'immagine globale. Il software fornisce due possibilità di clivaggio: il primo consente di dividere l'immagine con tagli sul piano assiale, sagittale e frontale standard, mentre il secondo consente tagli in qualsiasi asse (Figura 4).

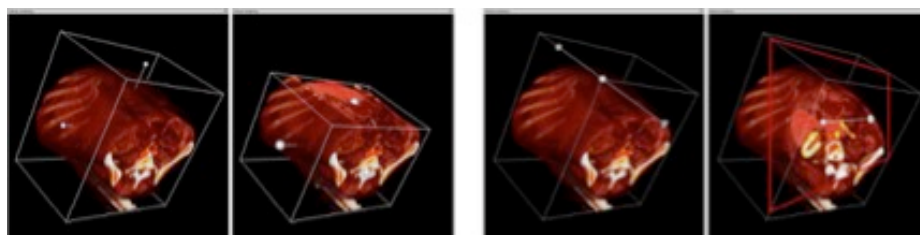


Figura 4: Applicazione di piani di clivaggio multi assiale.

Le immagini fornite dalla ricostruzione del software VR-Render 0.8.1 possono essere in seguito implementate con nuove ricostruzioni virtuali di superficie usando il software di VRAnat sviluppato sempre dall'IRCAD (Figura 5).

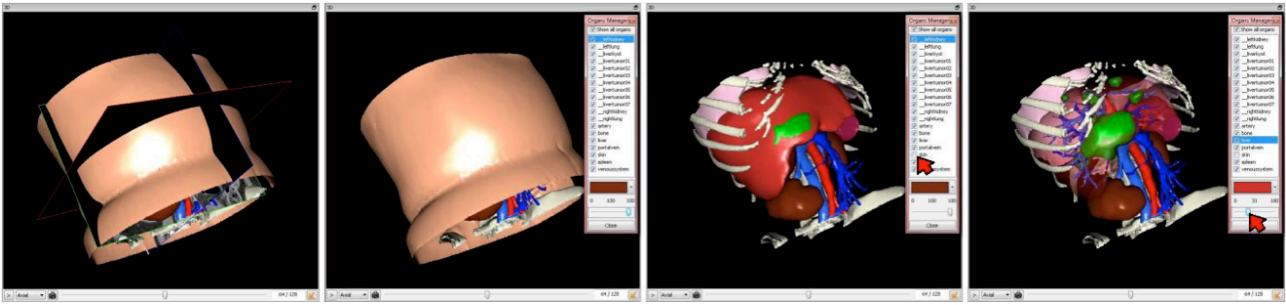


Figura 5: ricostruzione dei modelli 3D mediante VR-Anat.

Ogni paziente virtuale così ottenuto andrà a costituire una banca dati che migliorerà e velocizzerà i processi di renderizzazione successivi.

L'utilizzazione del software AR-Surg o VR-Planning, infine, consente di sovrapporre i modelli 3D, ottenuti con i precedenti software, alle immagini provenienti dalle telecamere laparoscopiche o robotiche, direttamente sullo schermo in sala operatoria, creando un'interazione tra le due diverse immagini in modo da pianificare un ottimale gesto chirurgico. Il software AR-Radio, invece, consente la sovrapposizione dei modelli 3D con le immagini radiologiche per la pianificazione degli atti durante le procedure di radiologia interventistica (Figura 6).



Figura 6: Pianificazione di atti chirurgici o interventi di radiologia interventistica.

Scopo dello studio

Il mio progetto di ricerca è nato dalla volontà di creare modelli virtuali 3D partendo da immagini TC e RMN di pazienti pediatrici affetti da patologia malformativa e tumorale.

Lo studio è stato condotto in accordo con i principi etici sanciti dalla Dichiarazione di Helsinki nella sua ultima revisione. La partecipazione allo studio ha previsto l'ottenimento del consenso libero e informato e sono stati salvaguardati i diritti sanciti dalla legge in materia di protezione dei dati personali (Decreto Legislativo 30/6/2003 n. 196 e successive modificazioni) delle persone sottoposte a valutazione.

Gli obiettivi del mio progetto di ricerca nello specifico erano i seguenti:

- Creare modelli 3D partendo da immagini TC e RM in pazienti pediatrici.
- Utilizzare le immagini 3D per implementare la diagnostica tradizionale, pianificare e migliorare l'atto chirurgico e infine per scopi didattici.
- Utilizzare i modelli 3D direttamente in sala operatoria per confrontarli con le immagini reali fornite dalle telecamere ad alta definizione durante l'intervento chirurgico.
- Standardizzare le procedure chirurgiche in modo da poter realizzare un'ottima attività di formazione per i giovani chirurghi.

Centri coinvolti e criteri di inclusione/esclusione

Il mio progetto è stato realizzato coinvolgendo tre diversi centri di chirurgia pediatrica e le rispettive sezioni di Radiologia:

- U.O. Chirurgia Pediatrica Minimamente Invasiva e Robotica dell'Ospedale "San Giovanni di Pio e Ruggi D'aragona" dell'Università di Salerno
- Clinica Chirurgica Pediatrica dell'Ospedale "Le Scotte" dell'Università di Siena
- UOC di Chirurgia Pediatrica dell'Ospedale San Bortolo Azienda ULSS n°6
Vicenza

La scelta di realizzare uno studio multicentrico e multi sezione è derivata dalla necessità di poter raccogliere un numero maggiore di pazienti, permettendo una renderizzazione più vasta e variegata, e di instaurare una proficua collaborazione tra discipline diverse come la Chirurgia Pediatrica e la Radiologia Diagnostica.

Criteri di inclusione

I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

- Pazienti sottoposti a valutazione diagnostica mediante TC e RM e in seguito trattati chirurgicamente sia con approccio mini-invasivo che tradizionale a cielo aperto
- Nessun limite di età
- Disponibilità a fornire il proprio consenso libero e informato.

Criteria di esclusione

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

- Consenso negato da parte dei genitori.

Casistica

Durante i 3 anni di dottorato, sono stati inclusi nello studio 40 pazienti, 13 femmine e 27 maschi, con un'età compresa tra 6 mesi e 17 anni.

Sono stati suddivisi in 3 gruppi sulla base della patologia: malformativa (29/40), tumorale (7/40) e altro (4/40) come indicato in tabella 1.

Gruppi	Patologia	Pazienti (n)
Altro 4/40	PNX	3
	Esito di drenaggio toracico in parenchima polmonare	1
Patologia tumorale 7/40	Sarcoma Ewing extraosseo	1
	Neuroblastoma toracico	2
	Neuroblastoma addominale	1
	Adenoma surrenalico	1
	Linfoma Non Hodgkin mediastino	1
	Timoma	1
Patologia malformata 29/40	SGPU	16
	Displasia cistica	4
	Doppio distretto renale complicato	4
	Compasso aorto-mesenterico	1
	CPAM	3
	Enfisema interstiziale	1

Tabella 1: suddivisione dei pazienti in base alla patologia.

Tutti i pazienti hanno eseguito TC o RM dalle cui immagini è stata eseguita la ricostruzione 3D con il programma Vr Render 0.81.

Dalla figura 7 alla 12 sono riportati e spiegati alcuni esempi di ricostruzione 3D.



Fig. 7: femmina di 12 anni, affetta da sindrome di Kabuki, dalla nascita presenza di vomito biliare ciclico. TC: sindrome del compasso aorto mesenterico.



Fig. 8: femmina di 6 anni, affetta da sarcoma di Edwing extraosseo con localizzazione toracica.



Fig. 9: maschio di 14 anni, affetto da SGPU da vaso polare anomalo.

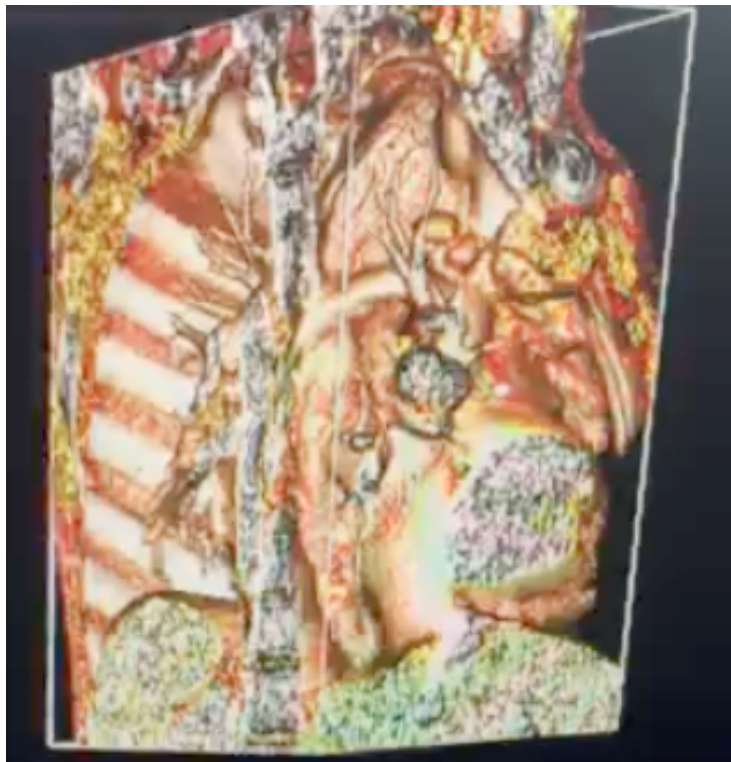


Fig. 10: maschio di 17 anni con diagnosi di linfoma di non Hodking mediastino.



Fig. 11: femmina di 6 mesi con diagnosi prenatale di CPAM, confermata a 3 mesi da TC con mdc.

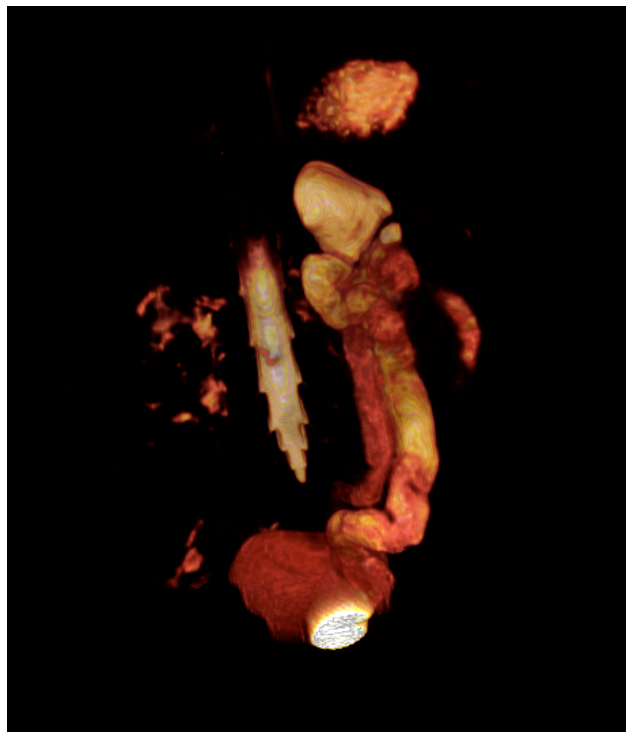


Fig. 12: maschio di 4 anni con doppio distretto renale e ureterocele.

Tutti i 40 bambini sono stati sottoposti ad intervento chirurgico.

Per ognuno di loro le immagini ricostruite sono state discusse tra il chirurgo pediatrico e il radiologo-per pianificare al meglio la strategia chirurgica.

Non riportiamo complicanze intraoperatorie né discrepanze tra la ricostruzione 3D e la reale anatomia del paziente.

Discussione

Fino a qualche anno fa lo sviluppo e la commercializzazione di sistemi basati su tecnologia 3D trovavano il principale utilizzo nel settore ludico-ricreativo rendendo più reale l'immersione sensoriale nella realtà virtuale.

Negli ultimi anni invece la riduzione dei costi e lo sviluppo di nuove tecnologie pensati per il campo medico hanno permesso di trovarne un ottimo uso anche in questo settore, rivoluzionando i sistemi diagnostici e di pianificazione dell'intervento chirurgico.

L'utilizzo della tecnologia del rendering 3D nell'ambito della Chirurgia Pediatrica ha certamente reso migliore e unico l'approccio a ogni singolo paziente, permettendo ad esempio di scegliere la migliore incisione chirurgica e risparmiare il più possibile strutture adiacenti non coinvolti dalla patologia.

Il programma Vr Render 0.81 è semplice e intuitivo. Può essere installato e utilizzato su qualsiasi sistema operativo, Window, Macintosh o Linux.

Le immagini di partenza, come precedentemente spiegato, devono essere preferibilmente immagini TC o RM.

Come dimostrato dal nostro studio, l'utilizzo di immagini 3D può rappresentare un miglioramento della fase di pianificazione pre-operatoria, con conseguenti vantaggi per chirurgo e paziente, oltre che per il sistema sanitario.

Un sistema di questo tipo permette:

- l'acquisizione da parte del chirurgo di maggiore confidenza con le strutture anatomiche che ritroverà durante l'intervento.
- la valutazione accurata ed immediata delle misure fisiche della struttura anatomica del paziente, dando la possibilità di stabilire le dimensioni di eventuali strumenti protesici da usare in fase operatoria.
- la possibilità di studiare l'intervento nel dettaglio

Di seguito elenchiamo alcuni dei campi in cui vengono applicate le diverse tecniche di ricostruzione tridimensionale in relazione ai nostri casi descritti.

Nell'*apparato urinario* fornisce immagini simili a quelle ottenute tramite urografie con mezzo di contrasto, particolarmente utile nelle indagini dei calici e papille renali, o di anomalie anatomiche del tratto urinario. La ricostruzione 3D del giunto pieloureterale, come mostrato in figura 9, ripropone una ottima anatomia della stenosi della giunzione pieloureterale e nel caso specifico evidenzia il vaso anomalo.

Nell'*intestino* permette una valutazione e una localizzazione dettagliata delle lesioni permettendo di evidenziare anche ostacoli come possono essere quelli rappresentati da stenosi o compressioni ab estrinseco che un imaging tradizionale non potrebbe superare, consentendo così di valutare il tratto d'intestino al di là dell'ostruzione. Il caso descritto in figura 7 fa riferimento a un compasso aorto mesenterico con compressione del duodeno nella forchetta mesenteriale.

Nelle valutazioni delle patologie che interessano le vie respiratorie, i rendering possono fornire informazioni precise sulla morfologia e localizzazione della malformazione, come ad esempio nella ricostruzione di una CCAM da immagine TC, come riportata nella figura 11.

In relazione alla patologia tumorale, inoltre, le ricostruzioni possono mostrare una maggiore accuratezza nella localizzazione e l'estensione di tumori e il loro rapporto con le interfacce broncovascolari circostanti. Nelle figure 8 e 10 sono riportati esempi di differenti patologie oncologiche di diversa natura.

Nel caso del sarcoma di Edwing (figura 8) la ricostruzione 3D ha permesso di stabilire preoperatoriamente le dimensioni della matrice da utilizzare nel replecement della parete toracica anteriore.

Un rendering accurato inoltre può aiutare nella scelta della procedura più adeguata per il prelievo di campioni di tessuto, come nel caso del linfoma non Hodking riportato in figura 10 in cui è stata eseguita una biopsia chirurgica.

Conclusioni

La crescita esponenziale vissuta negli ultimi anni dal mercato delle realtà virtuale 3D, riflessa nel drastico miglioramento delle tecnologie disponibili e nel contemporaneo abbassamento dei costi, ha creato possibilità applicative sempre più ampie anche nel campo medico e in particolare chirurgico.

L'obiettivo di questa tesi è stato quello di verificare l'efficacia della renderizzazione 3D in ambito chirurgico pediatrico.

Dall'analisi retrospettiva del nostro studio è emerso che la ricostruzione 3D permette una buona e migliore pianificazione chirurgica delle patologie tumorali e malformative. L'immagine sviluppata dal programma Vr Render garantisce una definizione corretta della dimensione della patologia, della sua localizzazione e i suoi rapporti con le strutture circostanti. Da ciò nasce la possibilità di approcciare la patologia con incisioni specifiche e accurate risparmiando strutture adiacenti nobili.

Per la realizzazione di questo progetto, è stata necessaria la collaborazione tra il Chirurgo Pediatra e il Radiologo, emblema della multidisciplinarietà, ormai tipica, del management di patologie complesse.

Il futuro della renderizzazione 3D è certamente una sempre maggiore applicazione nella pianificazione chirurgica e nel training e formazione dei giovani chirurghi.

Bibliografia

Johnson PT, Heath DG, Bliss DF, Cabral B, Fishman EK (1996). Three- dimensional CT: real-time interactive volume rendering. *AJR*, 167: 581- 583.

Remy J, Remy-Jardin M, Artaud D, Fribourg M (1998). Multiplanar and three- dimensional reconstruction techniques in CT: impact on chest diseases. *European Radiology*, 8: 335-351.

Calhoun PS, Kuszyk BS, Heath DG, Carley JC, Fishman EK (1999). Three-dimensional volume rendering of spiral CT data: theory and method. *RadioGraphics*, 19: 745-764.

Harrel G Chotas, Dobbins III JT, Ravin CE (1999). Principles of digital radiography with large area electronically readable detectors: a review of the basics. *Radiology* (210), 595-599.

Coll DM, Herts BR, Davros WJ, Uzzo RG, Novick AC (2000). Preoperative use of 3D volume rendering to demonstrate renal tumors and renal anatomy. *Radiographics*, 20 (2): 431-438.

Salvolini L, Bicchi Secchi E, Costarelli L, De Nicola M (2000). Clinical applications of 2D and 3D imaging of the airways-a review. *Eur J Radiol* (34): 9-25.

Wunderlich H, Reichelt O, Schubert R, Zermann DH, Schubert J (2000). Preoperative simulation of partial nephrectomy with three-dimensional computed tomography. *BJU Int*, 86: 777-781.

- Malassagne B, Mutter D, Leroy J, Smith M, Soler L, Marescaux J (2001). Teleeducation in surgery: European Institute for Telesurgery experience. *World J Surg*, 25 (11): 1490-1494.
- Boiselle PM, Ernst A (2002). Recent advances in central airway imaging. *CHEST* (121): 1651-1660.
- Channin, DS (2003). Driving market-driven engineering (Editorial). *Radiology* (229): 311-313.
- Siegel MJ (2003). Multiplanar and three-dimensional multi-detector row CT of thoracic vessels and airways in the pediatric population. *Radiology*, 229 (3): 641-650.
- Wantanabe S, Arai K, Wantanabe T, Koda W, Urayama H (2003). Use of three-dimensional computed tomographic angiography of pulmonary vessels for lung resections. *Ann Thorac Surg*, 75: 388-392,
- Choplin RH, Buckwalter KA, Rydberg J, Farber J (2004). CT with 3D rendering of the tendons of the foot and ankle: technique, normal anatomy and disease. *RadioGraphics* (24): 343-356.
- Günther P, Schenk JP, Wunsch R, Tröger J, Waag KL (2004) Abdominal Tumours in Children: 3-D Visualisation and Surgical Planning. *Eur J Pediatr Surg*, 14 (5): 316-321.
- Maher MM, Kalra MK, Sahani DV, Perumpillchira JJ, Rizzo S, Saini S, Mueller PR (2004). Techniques, Clinical Applications and Limitations of 3D Reconstruction in CT of the Abdomen. *Korean J Radiology* , 5: 55-67.
- Fuchs J, Warmann SW, Szavay P, Kirschner HJ, Schäfer JF, Hennemuth A, Scheel-Walter HG, Bourquain H, Peitgen HO (2005). Three-dimensional visualization and virtual simulation of resections in pediatric solid tumors. *J Pediatr Surg*, 40: 364-370.

Lehmann TM, Bredno J (2005). Strategies to Configure Image Analysis Algorithms for Clinical Usage. *Journal of the American Medical Informatics Association* , 12 (5): 497-504.

Silva AC, Wellnitz CV, Hara AK (2006). Three-dimensional virtual dissection at CT colonography: unraveling the colon to search for lesions. *RadioGraphics* , 26 (6): 1669-1686.

Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G (2006). User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* , 31 (3): 1116-1128.

Korner M, Weber CH, Wirth S, Pfeifer KJ, Reiser MF, Treitl M (2007). Advances in digital radiography: physical principles and system overview. *RadioGraphics* , 27 (3): 675-686.

Günther P, Ley S, Tröger J, Witt O, Autschbach F, Holland-Cunz S, Schenk JP (2008). 3D Perfusion Mapping and Virtual Surgical Planning in the Treatment of Pediatric Embryonal Abdominal Tumors. *Eur J Pediatr Surg*, 18 (1): 7-12.

Faggioni L, Paolicchi F, Neri E (2010). *Elementi di tomografia computerizzata*. Milano: Springer.

Perandini S, Faccioli N, Zaccarella A, Re TJ, Pozzi Mucelli R (2010). The diagnostic contribution of CT volumetric rendering techniques in routine practice. *Indian J Radiol Imaging* (20): 92-97.

Becmeur F, Lacreuse I, Soler L (2011). Simulation in pediatric surgery. *Bull Acad Natl Med*, 195 (8): 1913-1920.

D'Agostino J, Diana M, Vix M, Nicolau S, Soler L, Bourhala K, Hassler S, Wu HS, Marescaux J (2013) Three-dimensional metabolic and radiologic gathered evaluation

using VR-RENDER_fusion: a novel tool to enhance accuracy in the localization of parathyroid adenomas. *World J Surg*, 37 (7): 1618-1625.

Lima M, Reinberg O, Ruggeri G De Buys Roessingh AS, Gargano T, Soler L, Mogiatti M, Cantone N (2013). *Journal of Pediatric Surgery* 48: 1784-1788.

Molinaro F, Garzi A, Angotti R, Cerchia E, Ferrara F, Bulotta AL, Messina M (2013). Partial nephroureterectomy in duplex renal system: preoperative 3D virtual rendering and retroperitoneal laparoscopic approach in children. *JEMIS*, <http://dx.doi.org/10.1473/jemis2>.