

La colecistectomia videolaparoscopica elettiva: i limiti di un sogno ormai realtà

M. RAMPA, P. BOATI, L. BATTAGLIA, E. LEO, A. VANNELLI

RIASSUNTO: La colecistectomia videolaparoscopica elettiva : i limiti di un sogno ormai realtà.

M. RAMPA, P. BOATI, L. BATTAGLIA, E. LEO, A. VANNELLI

La tecnica laparoscopica per la colecistectomia elettiva è il capolinea di un'evoluzione volta a ridurre ai minimi termini la via d'accesso.

Abbiamo analizzato dal 1° gennaio 2004 al 31 dicembre 2006 un totale di 5515 interventi di colecistectomia, di cui 4877 laparoscopici e 635 in tecnica tradizionale. Le complicanze e le diagnosi aggiuntive sono state codificate ricercandole nel database delle SDO della Regione Lombardia. La morbilità è stata di 82 casi (12.9%) con la tecnica tradizionale e da 109 casi (2.23%) con la tecnica laparoscopica; la mortalità è stata di 11 casi (1.73%) con la tecnica tradizionale e di 1 caso (0.02%) con la tecnica laparoscopica. Le giornate di degenza media sono state 14.40 con la tecnica tradizionale e 4.75 con la tecnica laparoscopica.

La morbilità nella tecnica open è sei volte superiore rispetto alla tecnica laparoscopica. Questo divario tra le due tecniche è presente in tutte le casistiche mondiali ed è il risultato della mini-invasività della laparoscopia rispetto all'incisione laparotomica, condizione che spiega e giustifica anche la differenza per quanto riguarda i giorni di degenza media in favore ovviamente della tecnica laparoscopia. La mortalità così alta nella tecnica tradizionale rispetto alla laparoscopia è da attribuirsi ai casi selezionati.

La prima importante osservazione è che nei nostri ospedali, come in tutti i migliori del mondo, la colecistectomia laparoscopica è diventata il gold standard di trattamento della colelitiasi e la seconda è che sempre di più la tecnica open è riservata alla patologia complicata della litiasi della colecisti e questo quindi ne giustifica l'importante divario, rispetto alla tecnica laparoscopica, per quanto concerne le giornate di degenza, la morbilità e la mortalità.

SUMMARY: Elective laparoscopic cholecystectomy: the limit of a dream become true.

M. RAMPA, P. BOATI, L. BATTAGLIA, E. LEO, A. VANNELLI

Laparoscopic technique in elective cholecystectomy is the last step in an evolutive time to minimize the abdominal access. From 1st January 2004 to 31th December 2006 we analyzed 5515 cholecystectomy procedures: 4877 laparoscopic cholecystectomy, 635 open cholecystectomy. Complications and supplementary diagnosis have been identified in SDO Lombardia's country database.

Morbidity occurred in 82 patients (12.9%) with open technique and 109 patients (2.23%) with laparoscopic technique; mortality occurred in 11 patients (1.73%) with open technique and 1 patient (0.02%) with laparoscopic technique. Mean hospital stay are 14.40 days with open technique and 4.75 with laparoscopic technique. Morbidity in open technique is 6 fold more than laparoscopia technique. The difference between the two technique is present in literature and it's the result of non invasive technique compared with the incision of the laparoscopia technique. This is the critical point in the difference of hospital stay between the two technique all to the good of laparoscopia. The high mortality ratio is due to the selective criteria in laparoscopic technique.

First remark is the high quality of our hospital care, compared with hospital teaching in the word. In this hospital the laparoscopic cholecystectomy is the gold standard in cholelithiasis treatment. The second remark is the limit of the open technique in severe cholelithiasis with evidence in high ratio of hospital stay, morbidity and mortality.

KEY WORDS: Colecistectomia laparoscopica - Colelitiasi - Morbilità.
Laparoscopic cholecystectomy -Cholelithiasis - Morbidity.

Premessa

La tecnica laparoscopica per la colecistectomia elettiva è stata introdotta da Philippe Moret nel 1987, come capolinea di un'evoluzione tecnica volta a ridurre ai minimi termini la via d'accesso necessaria all'esecuzione di questo intervento (1). Si è infatti passati dall'incisione mediana sovra-ombelicale, all'incisione sottocostale de-

M. Rampa et al.

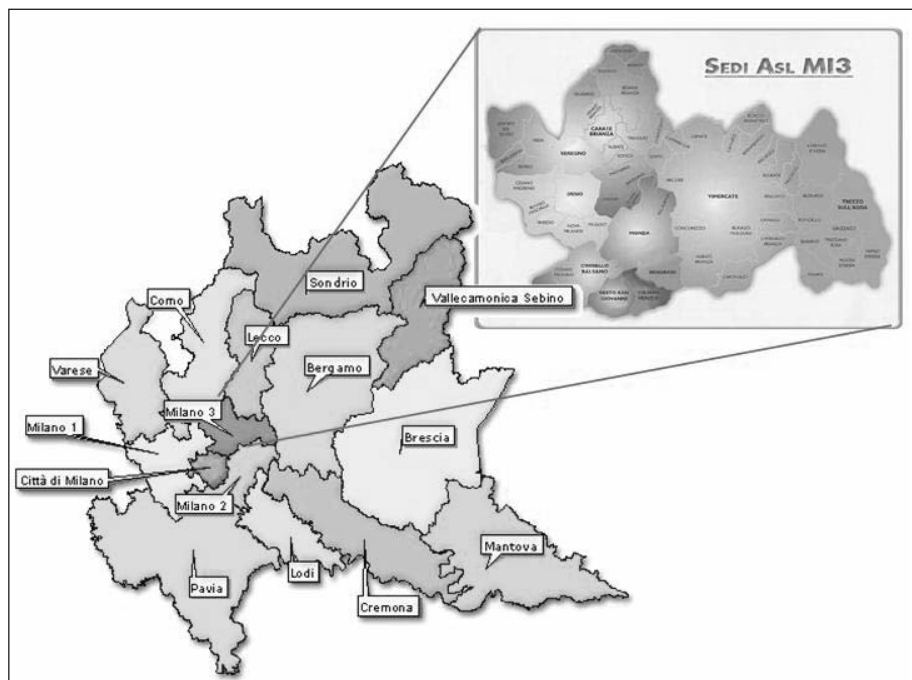


Fig. 1 - Divisione delle aziende ospedaliere in Lombardia.

stra, alla minilaparotomia fino alla tecnica videolaparoscopica (2). Con quest'ultima si mirava a ridurre al minimo le conseguenze funzionali post-operatorie legate all'approccio "chiuso" e a rispondere in modo adeguato alle attese estetiche e di innovazione (3). Inoltre con l'utilizzo sempre più diffuso della tecnica laparoscopica si è giunti al punto fermo che la maggior parte delle sequele dolorose e funzionali del primo postoperatorio siano da imputare alla via di accesso piuttosto che all'intervento che essa ha permesso di eseguire. Negli Stati Uniti dal 1992 circa l'85% dei chirurghi ha adottato la tecnica laparoscopica come gold standard per il trattamento elettivo della litiasi della colecisti (4). Al giorno d'oggi anche in Italia la tecnica laparoscopica è il trattamento di scelta per la chirurgia elettiva della litiasi della colecisti, eseguita di routine dalla maggioranza dei chirurghi generali che si occupano di questa patologia (5).

Con questa analisi vogliamo valutare l'incidenza di complicanze tecniche nella colecistectomia laparoscopica in una macroarea della Regione Lombardia, l'Azienda Sanitaria Locale (ASL) "Milano 3", negli anni dal 2004 al 2006.

Pazienti e metodi

La ASL Milano 3 ha istituito le Aziende Ospedaliere che gestiscono gli ospedali pubblici sul territorio per un totale di 15 strutture. Il territorio dell'ASL è diviso in 7 Distretti e si estende su un'area di Km² 452 comprendente 63 comuni. La popolazione residente è di circa 1.000.000 di abitanti (Fig. 1). Gli interventi presi in conside-

razione dal nostro studio sono la colecistectomia per via laparotomica e la colecistectomia per via laparoscopica. Abbiamo analizzato dal 1° gennaio 2004 al 31 dicembre 2006 un totale di 5.515 interventi di colecistectomia, di cui 4.877 laparoscopici e 635 in tecnica tradizionale. Le complicanze e le diagnosi aggiuntive sono state codificate ricercandole nel database delle SDO e sono: anemia da perdita acuta, embolia polmonare, riapertura di laparotomia recente, occlusione intestinale, peritonite, emoperitoneo, fistola biliare, infezioni vie urinarie, emotrasfusione, polmonite, complicanze gastroenteriche, shock emorragico, emorragia, ematoma, sieroma, sepsi, conversione laparotomica. In base alla prima diagnosi indicata nel database delle SDO, si è proceduto ad un'ulteriore stratificazione in colecistiti litiasiche e colelitiasi senza colecistite.

Risultati

I risultati sono raggruppati nella Tabella 1. Per quanto riguarda l'anno 2006, il totale è di 1.802 interventi di cui 199 colecistectomie laparotomiche, 1.603 laparoscopiche. In particolare, abbiamo 143 colecistectomie laparotomiche con prima diagnosi di colecistite e 56 colecistectomie laparotomiche con prima diagnosi di colelitiasi, e ancora 702 colecistectomie laparoscopiche con prima diagnosi di colecistite e 901 colecistectomie laparoscopiche con prima diagnosi di colelitiasi. Nell'anno 2005 abbiamo eseguito 1.864 interventi di cui 192 colecistectomie laparotomiche, 1.672 laparoscopiche: in particolare, 158 colecistectomie laparotomiche con prima diagnosi di colecistite e 34 colecistectomie laparotomiche con prima diagnosi di colelitiasi, e ancora 874 colecistectomie laparoscopiche con prima diagnosi di colecistite e 798 colecistectomie laparoscopiche con prima diagnosi di co-

TABELLA 1 - CONFRONTO ASL MILANO 3 CON LA LETTERATURA INTERNAZIONALE.

	Tecnica tradizionale ASL Milano 3	Letteratura [14-16, 32-33]	Tecnica laparoscopica ASL Milano 3	Letteratura [14-16, 32-33]
Morbilità	12,9 %, 82/635	10,1%	2,23%, 109/4877	5,4%
Mortalità	1,73 %, 11/635	< 1%	0,02 %, 1/4877	< 1%
Giornate di degenza media	14.40 gg	4.57 gg	4.75 gg	2.8 gg
Tasso di conversione	--	--	1,70 %, 83/4877	5,2 %
Totale colecistectomie	11,51% (635/5515)	--	88,43% (4877/5515)	--

lelitiasi. Nell'anno 2004 abbiamo un totale di 1.864 interventi eseguiti, di cui 244 colecistectomie laparotomiche, 1602 laparoscopiche: in particolare, 190 sono state colecistectomie laparotomiche con prima diagnosi di colecistite e 54 colecistectomie laparotomiche con prima diagnosi di colelitiasi; ancora sono state realizzate 788 colecistectomie laparoscopiche con prima diagnosi di colecistite e 814 colecistectomie laparoscopiche con prima diagnosi di colelitiasi.

Registriamo inoltre 20 diagnosi di conversione da intervento laparoscopico a intervento laparotomico nel 2006 e 23 nel 2004, per un totale di 83 conversioni, ovvero l'1.70% di conversione da colecistectomia laparoscopica a colecistectomia laparotomica nei tre anni considerati. Andando poi ad analizzare le complicanze delle colecistectomie abbiamo 17 diagnosi di complicanza nelle colecistectomie laparotomiche nel 2006, 32 nel 2005, 33 nel 2004, per un totale di 82 diagnosi, che corrispondono al 12.9% di morbilità sul totale delle colecistectomie laparotomiche. Per le colecistectomie laparoscopiche abbiamo: 20 diagnosi di complicanze nel 2006, 47 nel 2005, 42 nel 2004, per un totale di 109 diagnosi, che corrispondono al 2.23% di morbilità sul totale delle colecistectomie laparoscopiche.

Abbiamo analizzato poi il numero di decessi. Nelle colecistectomie laparotomiche si sono avuti: 1 decesso nell'anno 2006, 9 nell'anno 2005, 1 nell'anno 2004, per un totale di 11 decessi nei tre anni e quindi una mortalità globale dell' 1.73%. Nelle colecistectomie laparoscopiche abbiamo invece 0 decessi nel 2006, 1 decesso nel 2005 e 0 decessi nel 2004, quindi un solo decesso nei tre anni con una mortalità totale dello 0.02%. Per quanto riguarda i giorni di degenza media, nelle colecistectomie laparotomiche abbiamo 14.41 nell'anno 2006, 15.31 nell'anno 2005 e 12.58 nell'anno 2004, quindi la degenza media per i tre anni è di 14.40 giorni. Nelle colecistectomie laparoscopiche abbiamo: 4.75 giorni di degenza media nel 2006, 4.68 giorni nel 2005, 4.91 giorni nell'anno 2004, quindi con una degenza media nei tre anni di 4.75 giorni.

Si è poi considerato il totale delle colecistectomie laparotomiche: nei tre anni in esame, è stato di 491 colecistectomie con prima diagnosi di colecistite, ovvero il 77.32% del totale, e di 144 colecistectomie con prima

diagnosi di colelitiasi ovvero il 22.67% del totale. Le colecistectomie laparotomiche sono state 635 che rappresentano l'11.51% del totale di 5.515 colecistectomie. Per le colecistectomie laparoscopiche abbiamo un totale, sempre nei tre anni in esame, di 2.364 procedure con prima diagnosi di colecistite, che rappresentano il 48.37% del totale, e di 2.513 procedure con prima diagnosi di colelitiasi, che rappresentano il 51.52% del totale. Le colecistectomie laparoscopiche totali sono state quindi 4.877, che rappresenta l' 88.43% del totale di 5.515 colecistectomie.

Discussione

Approssimativamente il 10–15% della popolazione adulta ha una della calcolosi della colecisti (6). La prevalenza della malattia è più alta nel sesso femminile, in associazione con gravidanze multiple, obesità, dislipidemie e rapido calo ponderale (7). Molti dei pazienti con colelitiasi rimangono asintomatici per anni e alcuni possono non sviluppare mai sintomatologia (8). La malattia litiasica può causare sintomi o complicanze anche severe come la colecistite acuta, l'empitema, le angioliti e la pancreatite acuta (9). Nella Consensus Conference di Strasburgo (1991) è stata codificata la definizione di colelitiasi sintomatica: "La litiasi è da considerarsi sintomatica solo in presenza di coliche biliari o di una sua complicanza. La colica si distingue per la sua localizzazione generalmente in epigastrio e solo per il 30% all'ipocondrio destro, per la sua durata tipica tra i 30 ed i 200 minuti, con dolore a intensità variabile e spesso associata a nausea e vomito" (10). In assenza di questo quadro clinico la malattia deve essere considerata asintomatica, e non fanno eccezione quelle forme associate a disturbi quali dispepsia, nausea e cefalea che un tempo erano attribuiti alla litiasi ma che di fatto ne sono assolutamente indipendenti, tanto da persistere anche dopo la colecistectomia (11).

Uno studio sulla popolazione del GREPCO (Gruppo romano per l'epidemiologia e la prevenzione della colelitiasi) descrive un 66% dei malati come asintomatici (12). I dati di questo studio hanno documentato una progressiva diminuzione dell'incidenza con il passare del tempo: la percentuale dei pazienti asintomatici è 11.9% ±

3.0 dopo i primi 2 anni dalla diagnosi; $16.5\% \pm 3.5$ dopo 4 anni; $17.6\% \pm 3.6$ a sei anni; $22.5\% \pm 4.1$ a otto anni, 25.8 ± 4.6 dopo 10 anni di osservazione. Durante lo stesso periodo la comparsa di complicanze, che sono consistite sempre e solo in quadri di colecistite acuta, è stata del $3.0\% \pm 1.8$. Per confrontare i dati italiani, nel lavoro di Wada e Imamura il 20% dei pazienti seguiti con un follow-up medio di 13.3 anni ha sviluppato una sintomatologia biliare (13).

Sono poi state fatte delle valutazioni sulle caratteristiche dei calcoli: si ritiene che nelle microlitiasi vi sia un consistente pericolo di migrazione del calcolo o della comparsa di una pancreatite acuta, e che invece i grossi calcoli (di dimensioni superiori ai 2-3 cm) sarebbero più facilmente associati a infezione o al cancro. Inoltre, la patologia nell'anziano sarebbe gravata da una maggiore incidenza di complicanze e di esordi acuti, legati anche all'atteggiamento spesso conservativo in pazienti con grosse comorbilità (14). L'obesità è un sicuro fattore di rischio per la litiasi come il diabete lo è per quanto riguarda il rischio di sviluppare complicanze (15, 16). Attualmente, invece, non siamo ancora in grado di stabilire con certezza la correlazione tra litiasi della colecisti e carcinoma della colecisti che, seppur raro, resta una patologia con prognosi infausta malgrado i progressi della chirurgia epatica dell'ultimo decennio (17). Il rischio/anno di carcinoma associato a colelitiasi asintomatica è risultato dello 0.001%, mentre per i casi di colecisti calcifica cosiddetta "a porcellana" la percentuale di rischio/anno è ben più alta, fino al 25% (18).

Le indicazioni all'intervento chirurgico per il trattamento in elezione della colelitiasi si possono raggruppare in due gruppi: ovviamente la litiasi complicata è un'indicazione assoluta all'intervento, ma anche la litiasi sintomatica ha una stretta indicazione chirurgica. In relazione all'intensità ed alla frequenza degli episodi dolorosi ci si deve orientare sul timing chirurgico (19).

Un altro capitolo ben più controverso riguarda l'indicazione chirurgica della colelitiasi asintomatica; sicuramente la colecisti calcifica detta "a porcellana" ha un'indicazione in virtù del rischio aumentato di cancerizzazione. Il sospetto pre-operatorio di cancro della colecisti è una controindicazione assoluta al trattamento videolaparoscopico, sebbene alcuni lavori ultimamente abbiano rivisto questo assioma (20).

Per quanto riguarda le colelitiasi asintomatiche con colecisti normale, i gruppi più accreditati pongono indicazione all'intervento quando ci siano microcalcoli in virtù della loro facilità di migrazione con le possibili conseguenze iperacute che ben conosciamo (ittero, angiololite e pancreatite acuta litiasica) (21). Un'ulteriore indicazione chirurgica è data dalla presenza di polipi della colecisti superiori ai 10 mm in soggetti con più di 60 anni con calcolosi associata, anche se non ci sono studi randomizzati che provino questo assunto (22). Un'ultima indicazione

chirurgica è stata posta da diversi autori per la colelitiasi asintomatica in giovani donne fertili con desiderio di numerose gravidanze, in quanto è dimostrato che durante la gestazione aumentano di molto le probabilità che la litiasi si renda clinicamente manifesta, le relative difficoltà diagnostiche e il rischio operatorio (23).

In realtà l'utilizzo della tecnica videolaparoscopica per il trattamento della colelitiasi ha modificato l'approccio terapeutico, permettendo al chirurgo di allargare nella pratica clinica l'indicazione all'intervento per gli indubbi vantaggi rispetto all'accesso "open"; infatti si hanno: un provato decorso postoperatorio con più rapido recupero dell'omeostasi corporea, limitando le ripercussioni specifiche sui diversi apparati, un precoce ripristino della normale funzionalità respiratoria, con un dolore postoperatorio minore e che nella maggior parte dei casi non richiede analgesia oltre le 12 ore dall'intervento (24). Un altro vantaggio è rappresentato dalla riduzione dei giorni di ospedalizzazione, con una precoce ripresa delle attività abituali e quindi con benefici economici per il singolo e per la collettività (degenza media nelle casistiche italiane tra 2 e 5 giorni, con ripresa dell'attività lavorativa in media dopo 10 giorni dall'intervento) (25).

Le controindicazioni alla colecistectomia laparoscopica sono: pazienti con peritoniti generalizzate, shock settico da colangite, pancreatite acuta severa, cirrosi epatica con ipertensione portale in fase terminale, severa coagulopatia non responsiva al trattamento, accertato cancro della colecisti, fistola colecistio-enterica (26). Inoltre le pazienti oltre il terzo mese di gravidanza non sono di solito sottoposte alla laparoscopia per il rischio di lesione iatrogena uterina (27). L'uso della laparoscopia nel primo trimestre di gravidanza è controverso perché sono sconosciuti gli effetti della CO_2 durante lo pneumoperitoneo sullo sviluppo del feto (28).

La sindrome di Mirizzi è una rara causa di ittero ostruttivo, che si riscontra in meno dell'1% dei pazienti affetti da calcolosi colecistica; la terapia è sempre chirurgica e si preferisce utilizzare la tecnica open rispetto a quella laparoscopica, limitata ai tipi Ia e Ib della sindrome (29).

I pazienti obesi sono potenzialmente candidati alla laparoscopia a meno che la parete addominale non sia così spessa da impedire agli strumenti laparoscopici di arrivare all'area di dissezione (30). Attualmente, proprio per questa tipologia di pazienti, sono stati costruiti strumenti più lunghi.

Pazienti con BPCO possono essere sottoposti a laparoscopia ma lo pneumoperitoneo indotto con CO_2 può portare a ipercapnia ed acidosi (31).

Durante gli interventi di colecistectomia laparoscopica, quando il chirurgo non può identificare chiaramente l'anatomia della via biliare e della regione portale, o quando il sanguinamento oscura il campo visivo, o quando si sviluppano complicanze che rendono la colecistectomia

mia laparoscopica pericolosa, si dovrebbe convertire l'intervento in aperto. La conversione non è una complicanza del colecistectomia laparoscopica e dovrebbe essere fatta tempestivamente per proteggere il paziente da lesioni intraoperatorie. La decisione di convertire è a giudizio del chirurgo. È implicito che soltanto i chirurghi capaci di effettuare la chirurgia open e della via biliare possono effettuare l'intervento laparoscopico.

La colecistectomia open è stata utilizzata da più di 100 anni ed è un sicuro ed efficace metodo per trattare la colelitiasi sintomatica. Alla laparotomia la diretta visualizzazione e palpazione di colecisti, via biliare, dotto cistico e arteria cistica permettono una sicura dissezione e asportazione della colecisti. Le complicanze maggiori della colecistectomia open sono poco frequenti e comprendono lesioni della via biliare, sanguinamento, coeloperitoneo e infezioni di ferita.

La colecistectomia laparoscopica è lo standard e comparata con gli altri trattamenti è una sicura alternativa chirurgica. La colecistectomia laparoscopica deve molta della sua rapida crescita a pressioni di mercato ("offerta") e alle "domanda" dei pazienti stessi che la preferiscono alla tecnica open fundamentalmente per il miglior risultato estetico e per il ridotto dolore post-operatorio. La colecistectomia laparoscopica offre quindi un sostanziale vantaggio rispetto alla tecnica open: infatti, diminuisce il dolore e la disabilità senza apparentemente aumentare la morbilità complessiva (32). Un esempio è la lesione intraoperatoria della via biliare durante colecistectomia; attualmente l'incidenza di questa grave e temibile morbilità è assolutamente confrontabile tra le due tecniche, laparoscopica e laparotomica (33). La colecistectomia laparoscopica può essere eseguita come trattamento a costi uguali o persino minori rispetto alla tecnica open e vi è anche un risparmio in termini di costi sociali per una marcata minore disabilità. Il risultato della laparoscopia è comunque fortemente influenzato dalla capacità e dall'esperienza del chirurgo operatore. Ribadiamo che la conversione della laparoscopia in open riflette un saggio giudizio chirurgico e non deve essere considerata una complicanza. Attualmente il tasso di conversione della colecistectomia laparoscopica in colecistectomia laparotomica è circa del 5.2% (34).

Bibliografia

1. Polychronidis A, Laftsidis P, Bounovas A, Simopoulos C. Twenty years of laparoscopic cholecystectomy: Philippe Muret—March 17, 1987. *JLS*. 2008;12(1):109-11.
2. Sparkman RS. 100th anniversary of the first cholecystectomy. *Arch Surg* 1982;117(12):1525
3. McSherry CK. Cholecystectomy: the gold standard. *Am J Surg* 1989 ;158(3):174-8
4. Rutledge R, Fakhry SM, Baker CC, Meyer AA. The impact of laparoscopic cholecystectomy on the management and outcome of biliary tract disease in North Carolina: a statewide, population-based, time-series analysis. *J Am Coll Surg* 1996;183(1):31-45.
5. Castaldo P, Chiavellati L, Di Giulio E, Schiffino L, Stipa F, Ziparo V, Stipa S. Laparoscopic cholecystectomy. The beginning of a new era *Recenti Prog Med* 1992;83(7-8):429-36.
6. Pellicano R, Palmas F, Astegiano M, Vanni E, Leone N, Bresso

Conclusioni

Analizzando i dati sugli interventi di colecistectomia da noi raccolti nei tre anni considerati, osserviamo che la morbilità è molto differente se si considera la tecnica laparoscopica in confronto con la tecnica open: nella tecnica open essa è sei volte superiore rispetto alla tecnica laparoscopica. Questo divario è presente in tutte le casistiche mondiali ed è il risultato della mini-invasività della laparoscopia rispetto all'incisione laparotomica, condizione che spiega e giustifica anche la differenza per quanto riguarda i giorni di degenza media in favore ovviamente della tecnica laparoscopica (35, 36). Bisogna comunque sottolineare che questo divario, effettivamente presente in letteratura, appare molto accentuato nella nostra casistica soprattutto se andiamo ad analizzare le giornate di degenza. Il dato interessante è infatti che non vi è differenza significativa di morbilità tra i nostri risultati con la tecnica open e i dati di letteratura, mentre la morbilità della tecnica laparoscopica riportata in letteratura è più del doppio rispetto alla nostra serie (37). Inoltre, ulteriore dato significativo a tal proposito, è che il tasso di conversione da intervento laparoscopico a laparotomico è in letteratura circa il triplo che nella nostra casistica (38). La morbilità nella nostra serie merita comunque un commento ulteriore. Infatti, mentre per la tecnica laparoscopica circa la metà degli interventi sono stati eseguiti per colelitiasi e l'altra metà per colecistiti, per la tecnica open circa il 25% delle colecistectomie sono per colelitiasi e il restante per colecistiti, ovvero per diagnosi complicate. Aggiungendo a questi dati il fatto che circa il 90% delle colecistectomie vengono portate a termine in laparoscopia, indipendentemente dalla diagnosi, possiamo trarre alcune conclusioni. La prima osservazione, molto importante, è che nei nostri ospedali, come in tutti i migliori del mondo, la colecistectomia laparoscopica è diventata il gold standard di trattamento della colelitiasi; la seconda conclusione è che sempre più spesso la tecnica open è riservata alla patologia complicata della litiasi della colecisti e ciò giustifica l'importante divario, rispetto alla tecnica laparoscopica, per quanto concerne giornate di degenza, morbilità e mortalità.

- F, Rizzetto M. Lithiasis of the gallbladder and biliary ducts: from epidemiology to therapy *Minerva Med* 2001;92(4):227-43.
7. Angelico F, Del Ben M, Spitoni M. The epidemiology of cholelithiasis in Italy: prevalence and incidence data *Epidemiol Prev* 1991;13(48-49):91-3
 8. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2007;52(5):1313-25. Epub 2007 Mar 28.
 9. Bedirli A, Sakrak O, Sözüer EM, Kerek M, Güler I. Factors affecting the complications in the natural history of acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(41):1275-8.
 10. Consensus Conference no authors listed. Bladder calculosis. Therapeutic strategy. Strasbourg, European Parliament, 19, 20, 21 December 1991 *J Radiol* 1992;73(6-7):409-13
 11. Merra G, Dal Lago A, Roccarina D, Santoro MC, Gasbarrini G, Ghirlanda G, Gasbarrini A, Gentiloni Silveri N. Cholelithiasis: state of the art. *Minerva Gastroenterol Dietol*.2009;55(4):385-93.
 12. Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology* 1995;21(3):655-60.
 13. Wada K, Wada K, Imamura T. Natural course of asymptomatic gallstone disease *Nippon Rinsho* 1993;51(7):1737-43.
 14. Guerriero O, D'Amore E, Di Meo E, Santagata A, Robbio G, De Paola P, Guida G, Fiorillo I. Laparoscopic surgery for acute cholecystitis in the elderly. Our experience *Chir Ital* 2008;60(2):189-97.
 15. Ahmed HA, Jazrawi RP, Goggin PM, Dormandy J, Northfield TC. Intrahepatic biliary cholesterol and phospholipid transport in humans: effect of obesity and cholesterol cholelithiasis. *J Lipid Res* 1995;36(12):2562-73.
 16. Mazzoni G, Costa G, Lepre L, Liotta G, Agostini N, Tocchi A. Cholelithiasis and diabetes *G Chir*. 1995;16(3):117-20.
 17. Shukla VK, Tiwari SC, Roy SK. Biliary bile acids in cholelithiasis and carcinoma of the gall bladder. *Eur J Cancer Prev* 1993;2(2):155-60.
 18. Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. *Surgery*.2001;129(6):699-703.
 19. Low JK, Barrow P, Owera A, Ammori BJ. Timing of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: evidence to support a proposal for an early interval surgery. *Am Surg* 2007; 73(11):1188-92.
 20. Goere D, Waghlikar GD, Pessaux P, Carrère N, Sibert A, Vilgrain V, Sauvanet A, Belghiti J. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers : laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. *Surg Endosc* 2006;20(5):721-5
 21. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2007;52(5):1313-25. Epub 2007 Mar 28.
 22. Gurusamy KS, Abu-Amara M, Farouk M, Davidson BR. Cholecystectomy for gallbladder polyp. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21;(1).
 23. Sungler P, Heinerman PM, Steiner H, Waclawiczek HW, Holzinger J, Mayer F, Heuberger A, Boeckl O. Laparoscopic cholecystectomy and interventional endoscopy for gallstone complications during pregnancy. *Surg Endosc* 2000;14(3):267-71
 24. Launo C, Bassi C, Spagnolo L, Badano S, Ricci C, Lizzi A, Molinino M. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiol* 2004;70(10):727-34; 734-8
 25. Gurusamy KS, Junnarkar S, Farouk M, Davidson BR. Day-case versus overnight stay in laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23;(1):CD006798
 26. Quintana JM, Cabriada J, de Tejada IL, Varona M, Oribe V, Barrios B, Aróstegui I, Bilbao A. Development of explicit criteria for cholecystectomy. *Qual Saf Health Care* 2002;11(4):320-6.
 27. Dhupar R, Smaldone GM, Hamad GG. Is there a benefit to delaying cholecystectomy for symptomatic gallbladder disease during pregnancy? *Surg Endosc* 2010;24(1):108-12.
 28. Malik A, Mir IS. Pregnancy and laparoscopic cholecystectomy. *J Minim Access Surg* 2008;4(4):117
 29. Bartone G, Castriconi M, Romagnuolo G, Maglio MN, Monte G, Zito ES, Chianese F, Giuliano ME, De Sena G. Our experience in the management of patients with Mirizzi syndrome *Chir Ital* 2008;60(1):55-62.
 30. Sidhu RS, Raj PK, Treat RC, Scarpino MA, Tarr SM. Obesity as a factor in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2007;21(5):774-6.
 31. Bossuto E, Bonatti L, Schieron R, Villata E, Bacino A, Galliano R, Lorenzini L, Borello G, Butera F, Massaioli N. Gasless laparoscopic cholecystectomy. Our experience with 130 cases compared with 450 cases treated with the CO2 technique *Minerva Chir* 2000;55(4):201-3. Italian.
 32. Vanek VW, Rhodes R, Dallis DJ. Results of laparoscopic versus open cholecystectomy in a community hospital. *South Med J* 1995;88(5):555-66.
 33. Strasberg SM. Error traps and vasculo-biliary injury in laparoscopic and open cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15(3):284-92.
 34. Bove A, Bongarzone G, Serafini FM, Bonomo L, Dragani G, Palone F, Scotti U, Corbellini L. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: predictors of conversion to open cholecystectomy and preliminar results. *G Chir* 2004r;25(3):75-9
 35. Oikkonen M, Puroila-Löfstedt M, Mäkinen MT, Aromaa U. Convalescence in the first week after laparoscopic cholecystectomy: results from a detailed questionnaire on morbidity and recovery of daily activities. *Surg Endosc* 2001;15(1):94-7
 36. de Pouvourville G, Ribet-Reinhart N, Fendrick M, Houry S, Testas P, Huguier M. A prospective comparison of costs and morbidity of laparoscopic versus open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1997;44(13):35-9.
 37. Bingener-Casey J, Richards ML, Strodel WE, Schwesinger WH, Sirinek KR. Reasons for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy: a 10-year review. *J Gastrointest Surg*. 2002;6(6):800-5.
 38. Tang B, Cuschieri A. Conversions during laparoscopic cholecystectomy: risk factors and effects on patient outcome. *J Gastrointest Surg* 2006;10(7):1081-91