



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dottorato in
Tecnologie Avanzate in Chirurgia
Direttore: Prof. Mingoli Andrea

Università degli studi di Roma – La Sapienza

**COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA NELLA
COLECISTITE ACUTA:
TIMING E OUTCOME.**

Relatore:
Prof. D'Andrea Vito

Candidato:
Dott. Vaccari Samuele

Co-Relatore:
Prof. Marino Ignazio Roberto

Anno Accademico 2021/2022
Ciclo XXXV

Dott. Samuele VACCARI

Dirigente Medico presso la Chirurgia Generale e d'Urgenza dell'Ospedale di Bentivoglio – AUSL Bologna.

Mail: samuele.vaccari@ausl.bologna.it

Licenza CC BY-NC-SA: “Il presente documento è distribuito secondo la licenza Creative Commons CC BY-NC-SA, attribuzione, non usi commerciali, condividi allo stesso modo.”

0.0 - SOMMARIO

1.0 - LITIASI BILIARE	4
1.1 - <i>Epidemiologia</i>	5
1.2 - <i>Classificazione (Localizzazione e Struttura biochimica)</i>	6
1.3 - <i>Diagnosi</i>	7
1.4 - <i>Il ruolo della chirurgia nella litiasi biliare</i>	7
1.5 - <i>Scopo dello studio</i>	10
2.0 - TIMING CHIRURGICO	11
2.1 - <i>Risultati</i>	11
2.2 - <i>Discussione</i>	12
2.3 - <i>Conclusione</i>	13
2.4 - <i>Tabelle</i>	14
3.0 - PAZIENTI OTTUAGENARI	18
3.1 - <i>Risultati</i>	18
3.2 - <i>Discussione</i>	19
3.3 - <i>Conclusioni</i>	20
3.4 - <i>Tabelle</i>	21
4.0 - FATTORI DI CONVERSIONE	25
4.1 - <i>Risultati</i>	25
4.2 - <i>Discussione</i>	27
4.3 - <i>Risultati</i>	28
4.3.1 - <i>Fattore: Età superiore a 65 anni</i>	29
4.3.2 - <i>Fattore: Punteggio ASA (3 e 4)</i>	29
4.3.3 - <i>Fattore: Intervento chirurgico in Urgenza</i>	29
4.3.4 - <i>Fattore: Storia di pregressa ERCP</i>	30
4.3.5 - <i>Fattore: PCR positiva</i>	30
4.3.6 - <i>Fattore: Presenza di colecistite acuta</i>	30
4.4 - <i>Conclusioni</i>	31
4.5 - <i>Tabelle</i>	32
5.0 - MACHINE LEARNING	37
5.1 - <i>Risultati</i>	39
5.2 - <i>Conclusioni</i>	39
5.3 - <i>Tabelle</i>	40
7.0 - CONCLUSIONE	43
6.0 - BIBLIOGRAFIA	44

1.0 - LITIASI BILIARE

La litiasi biliare è una condizione diffusa in tutto il mondo che colpisce quasi il 20% della popolazione generale [1]. Nella maggior parte dei casi è asintomatico, ma fino al 25% degli individui inizialmente asintomatici svilupperà coliche biliari in un periodo di follow-up di circa 10 anni [2].

L'insorgenza del dolore prelude all'inizio dei sintomi ricorrenti e identifica i pazienti a rischio di sviluppare gravi complicazioni come la pancreatite, la colecistite e l'ittero.

In un periodo di circa 10 anni dalla comparsa di litiasi della colecisti, il 2-3% dei pazienti con malattia asintomatica svilupperà delle complicanze [3].

Al contrario, si sa ben poco sulla storia naturale della litiasi del dotto biliare. Circa la metà dei pazienti sono asintomatici ed il riscontro della malattia è accidentale. L'incidenza varia dal 10 al 33% dei pazienti con colelitiasi sintomatica (tale percentuale varia con l'età del paziente) [4].

Questo è dovuto al fatto che i calcoli si formano inizialmente all'intero della cistifellea e successivamente migrano CBD durante le contrazioni della cistifellea in corso di digestione. I calcoli possono raggiungere il duodeno con il flusso della bile, ma a causa del diametro del CBD che si restringe in corrispondenza del suo tratto distale prima della papilla di Vater, sono spesso bloccati nel coledoco. Tale evenienza configura una situazione di biliostasi che può essere responsabile dell'infezione della bile e della colangite ascendente. La pancreatite invece vede la sua genesi nell'attivazione intrapancreatica degli enzimi innescata dal mancato deflusso degli stessi in caso sbocco comune del dotto pancreatico principale (Wirsung) con il CBD a livello della Papilla del Vater. [5]

La storia clinica della litiasi della colecisti può essere suddivisa in quattro fasi sequenziali (non sempre presenti):

- La formazione di calcoli
- La fase pauci-sintomatica
- Le coliche biliari subentranti o ricorrenti
- Le complicanze

Nella maggioranza dei pazienti la presenza di calcoli non comporta alcun disturbo, si tratta della fase asintomatica della patologia. Spesso la diagnosi è casuale in corso di accertamenti per altre problematiche. Di tutti questi paziente circa 1-2% comincia ad accusare fastidi passando alla fase successiva. Va sottolineato che la maggior parte dei pazienti con litiasi della colecisti che non avranno, mai, nel corso della loro vita problemi di nessun tipo e si manterranno nella fase asintomatica. I disturbi della digestione sono i sintomi che più frequentemente caratterizzano la fase pauci-sintomatica assieme a eruttazioni, bruciore di stomaco, gonfiore addominale, flatulenza, stipsi o diarrea. Se i pazienti sviluppano periodici dolori addominali, associati a nausea e vomito si passa alla fase delle coliche biliari. Questi episodi si manifestano con dolore intenso che si localizza in ipocondrio destro o in epigastrio; spesso il dolore si irradia posteriormente ed in alto verso la scapola destra. Le coliche si verificano, quando, durante la contrazione della colecisti, i calcoli sono spinti verso il dotto cistico. La colica è improvvisa ed imprevedibile ed il dolore, prima lieve, diventa rapidamente molto intenso e non cessa prima di 3-6 ore.

Quando la malattia progredisce oltre, insorgono le complicanze, che possono riguardare la colecisti o il coledoco.

Complicanze che riguardano la colecisti sono:

Colecistite acuta. Il paziente presenta una colica biliare che persiste a lungo. I calcoli s'insinuano nel dotto cistico e bloccano la fuoriuscita della bile. La colecisti si distende e si infiamma. La bile, contaminata da batteri d'origine intestinale, si infetta. Questa condizione può

ulteriormente aggravarsi quando le pareti della cistifellea si perforano sviluppando rapidamente una gravissima peritonite.

Colecistite cronica. Si instaura dopo ripetuti episodi di colecistite acuta risolti con terapia conservativa. La colecisti presenta un ispessimento delle pareti perdendo in elasticità. La colecisti non è più in grado di riempirsi e svuotarsi.

Tumore della colecisti. Piuttosto raro, si associa frequentemente alla presenza di calcoli e colecistite cronica. Sia chiaro, però, che mentre il tumore si associa spesso ai calcoli, solo una piccolissima percentuale di pazienti con litiasi della colecisti sviluppa il tumore. Spesso, la malattia è scoperta in fasi molto avanzate perché i disturbi che provoca sono aspecifici e confusi con quelli di una semplice colicosi. Talora è scoperto accidentalmente in corso di una colecistectomia elettiva.

Fistola/Ileo biliare. I calcoli (spesso quelli di grosse dimensioni) possono erodere la parete della colecisti e dell'intestino che, a causa dell'infiammazione, risulta adeso alla colecisti. Si forma in tal modo una comunicazione tra colecisti e intestino denominata fistola biliare. Tale condizione può portare ad infezioni ricorrenti per la traslocazione di materiale fecale dell'intestino alla colecisti. Inoltre il calcolo può migrare nell'intestino e se di grosse dimensioni può causare un'ostruzione intestinale, richiedendo un intervento chirurgico d'urgenza.

Complicanze a carico del coledoco:

Migrazione dei calcoli. Spinto dalle contrazioni della colecisti, un calcolo può passare nel coledoco e aprire la strada al passaggio di altri calcoli. Il paziente lamenterà dolore simile alla colica biliare.

Ittero. Se i calcoli si incuneano nel coledoco o nella Papilla di Vater ne causano l'ostruzione. La bile non potendo più fluire nell'intestino ristagna nell'albero biliare del fegato, ed è riassorbita dal sangue. L'aumento della bilirubinemia comporta una sequela di sintomi che vanno dalla colorazione di giallo della pelle e delle sclere del paziente; sino alla emissione di urine molto scure, feci scolorite e prurito intenso.

Infezione biliare. Il ristagno della bile favorisce l'infezione batterica. Sono caratterizzate da febbre elevatissima, che sale rapidamente in pochi minuti e si accompagna a brividi violenti che scuotono l'intero corpo del paziente.

Pancreatite acuta. I calcoli migrati, specie se si incuneano nella porzione terminale del coledoco, possono favorire il passaggio di bile nel condotto pancreatico, ristagnare gli enzimi pancreatici ed indurre una pancreatite acuta.

1.1 - Epidemiologia

Secondo la letteratura attuale, la litiasi biliare è diffusa in tutto il mondo e colpisce circa il 20% della popolazione generale, con maggiore incidenza nella popolazione anziana. [6]

In Italia circa 2.5 milioni di persone soffrono di colelitiasi con una prevalenza di 135.000 casi all'anno; mentre negli USA il 15% della popolazione adulta presenta calcoli biliari; percentuale che si abbassa lievemente nell'estremo oriente raggiungendo il 10% della popolazione in Giappone [7]

Su oltre 700 mila colecistectomie eseguite ogni anno, il 10-15% di queste mostrano litiasi coledocica concomitante [8]

L'incidenza di coledocolitiasi nei pazienti con colelitiasi aumenta con l'età; sotto i 60 anni è 8-15%, mentre può colpire il 15-60% di quelli sopra i sessant'anni [9]

La colelitiasi è più comune nelle pazienti di sesso femminile, nelle gravide, nei pazienti più anziani e in quelli con alti livelli sierici di lipidi. I calcoli di colesterolo si ritrovano in genere in pazienti obesi con bassa attività fisica o nei pazienti che abbiano intrapreso diete con intenzionale perdita di peso. Altre tipologie di calcoli si riscontrano nei pazienti con cirrosi, nei pazienti in nutrizione parentale totale e in coloro che hanno subito una resezione ileale. [10,11]

Fattori che aumentano la probabilità di formare, calcoli sono:

- L'**obesità**, il **diabete mellito** di tipo 2, il **diabete insulino-resistente**, l'**ipertensione** e l'**aumento di colesterolo** nel sangue.
- Le **gravidanze**. Le donne con plurime gravidanze hanno un maggior rischio di sviluppare calcoli di colesterolo. Probabilmente la maggior produzione di progesterone che avviene in gravidanza causa un prolungato ristagno di bile nella cistifellea perché questo ormone riduce la contrazione dei muscoli della colecisti.

Altre condizioni che ostacolano lo svuotamento della colecisti, sono il:

- **Digiuno prolungato** e le **diete** che portano ad una rapida perdita di peso.
- L'uso degli **estrogeni** contenuti nei contraccettivi o nei farmaci per la cura del tumore della prostata e dei fibrati, farmaci che curano l'eccesso di colesterolo nel sangue e ne aumentano l'eliminazione nella bile, è collegato con un più alto rischio di calcoli.
- L'**ereditarietà**. Come gli studi sui gemelli hanno mostrato, molti geni sono responsabili dell'aumento del rischio di sviluppare calcoli biliari.

1.2 - Classificazione (Localizzazione e Struttura biochimica)

La malattia biliare interessa la colecisti e le vie biliari. Come precedentemente affermato, circa il 10-15% della litiasi della colecisti presenta una litiasi del CBD concomitante [8]

Una prima classificazione della malattia litiasica fu introdotta da Madden [12] nel 1973 e modificata in seguito da Saharia nel 1976 [13]

Madden distinse la litiasi in due categorie in base alle caratteristiche morfologiche del calcolo. La litiasi primaria (quando il calcolo si è formato nel dotto biliare comune) mostra la presenza di un calcolo solitario, ovoidale, marrone chiaro, morbido e facilmente schiacciabile; mentre è secondaria quando i calcoli si sono formati in Cistifellea; mostrano una maggiore durezza, spesso sono multipli e di piccole dimensioni, e migrano solo in un secondo momento nelle vie biliari.

Successivamente alla descrizione morfologica è stata associata la variante tempo. Si considerava primaria una litiasi del dotto comune insorta dopo colecistectomia, mentre con colecisti ancora in sede, la litiasi era considerata secondaria [13,14].

Ulteriore classificazione riguarda la composizione dei calcoli. I calcoli del CBD sono prevalentemente composti da bilirubina, mentre il colesterolo è una componente importante nei calcoli della cistifellea. Così, i calcoli primari del dotto biliare tendono ad avere un contenuto maggiore in bilirubina ed un più basso contenuto di colesterolo rispetto a quelli secondari (più ricchi in colesterolo perché formatosi in cistifellea migrano solo in un secondo momento nelle vie biliari) [15]

I calcoli biliari pigmentari sono divisi in due categorie: Calcoli pigmentari neri composti principalmente da polimeri di bilirubinato, carbonato e fostato e Calcoli pigmentari marroni composti prevalentemente da bilirubinati e palmitati di calcio.

Fattori importanti per la genesi dei calcoli sono la stasi biliare e l'infezione batterica [16]. I batteri si trovano spesso nei calcoli pigmentati marroni e l'infezione biliare sembra precedere la formazione della malattia litiasica [17]. L'infezione parassitaria sembra invece maggiormente associata alla litiasi primaria del CBD.

Recenti studi hanno dimostrato la presenza di batteri anche nei calcoli di colesterolo, suggerendo una genesi infettiva anche per la litiasi colesterolinica [18]

Al contrario, la formazione di calcoli pigmentati neri nella cistifellea è associata all'emolisi cronica registrata in alcuni disturbi genetici che portando alla sovrapproduzione di bilirubina, sono causa della malattia litiasica in questi pazienti.

COLEDOCOLITIASI	ORIGINE	STRUTTURA BIOCHIMICA
Primario	Dotto biliare	<ul style="list-style-type: none"> • Colesterolo (31%) • Bilirubina (64%) <ul style="list-style-type: none"> - <i>Pigmentario nero (12%)</i> - <i>Pigmentario marrone (54%)</i> • Misto (3%)
Secondario	Cistifellea	<ul style="list-style-type: none"> • Colesterolo (58%) • Bilirubina (39%) <ul style="list-style-type: none"> - <i>Pigmentario nero (23%)</i> - <i>Pigmentario marrone (16%)</i> • Misto (2%)

1.3 - Diagnosi

L'ecografia è senza dubbio il modo più affidabile e meno costoso per diagnosticare la calcolosi della colecisti. Gli ultrasuoni ci mostrano le alterazioni della parete della colecisti in corso di colecistiti acute e croniche. La calcolosi del coledoco può, invece, passare inosservata nel corso dell'esame ecografico a causa del gas intestinale che, talora, non ci permette di visualizzare i calcoli migrati. È possibile, invece, vedere molto bene la dilatazione dell'albero biliare successiva all'incuneamento di calcoli ostruenti il coledoco. Nella diagnosi della calcolosi della colecisti, la TC è meno utile e più costosa.

Numerosi algoritmi sono stati sviluppati per prevedere la presenza o l'assenza di calcoli biliari. I più utilizzati sono basati sul diametro del dotto biliare (riscontrato mediante imaging radiologico) e sulle alterazioni sieriche degli enzimi epatici in corso di coliche biliare o pancreatiti.

La miglior metodica non invasiva per visualizzare una calcolosi del coledoco è la colangiopancreatografia con Risonanza Magnetica. Si tratta, però, di un esame costoso da utilizzare solo se ci sono forti sospetti litiasi colecisto-coledocica.

La colangiografia retrograda endoscopica è, invece, un esame invasivo ma altamente specifico. Si tratta di utilizzare un gastroscopio, che introdotto sino alla seconda porzione del duodeno permette di "incannulare" il coledoco. Attraverso la cannula introdotta viene iniettato un liquido di contrasto che permette di visualizzare l'intero albero biliare. Una radiografia ci mostrerà il liquido opaco e la presenza di calcoli. In tal modo è possibile vedere i calcoli migrati nelle vie biliari ed è possibile asportarli nel corso dello stesso esame. [19-21]

1.4 - Il ruolo della chirurgia nella litiasi biliare

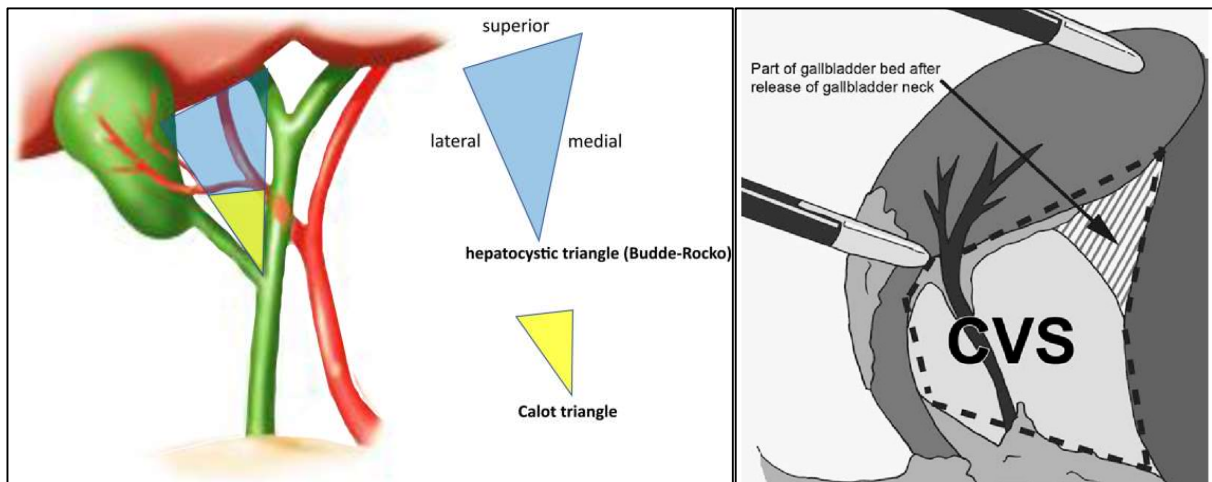
Come abbiamo già visto in precedenza la colelitiasi è una patologia con alta prevalenza e notevoli costi sociali [22]. Colpisce circa il 10-25% della popolazione adulta e circa il 20% di questi svilupperà complicazioni che richiedono un intervento chirurgico. Negli ultimi 25 anni si è registrato un aumento della prevalenza della patologia legata all'aumento dei fattori predisponenti (nei paesi occidentali) e all'invecchiamento della popolazione con conseguente aumento dei costi [23] Pertanto, sebbene sia una patologia benigna, è oggi una patologia che influisce significativamente sui costi sanitari in relazione all'alta prevalenza.

Inoltre ai costi diretti, vanno aggiunti tutti i costi indiretti sulla produzione dovuta alla ospedalizzazione e alla convalescenza dei pazienti (soprattutto se soggetti a complicanze).

Il gold standard per il trattamento della colecistite acuta è la colecistectomia. Al giorno d'oggi più del 75% delle colecistectomie vengono eseguite per via laparoscopica. Tuttavia, occasionalmente, la procedura open è ancora un evento necessario [24].

Nonostante al mondo vengano effettuate migliaia di colecistectomia all'anno, il suddetto intervento chirurgico non è scevro di complicanze, specie le lesioni della via biliare.

Come possibili fattori di rischio per le lesioni iatrogene delle vie biliari sono stati riconosciuti alcune caratteristiche strettamente connesse con le caratteristiche stesse del paziente ed altre correlabili con l'attività chirurgica. Tra queste, ruolo chiave sembra giocare lo scarso training laparoscopico del chirurgo e lo scarso riconoscimento degli elementi del triangolo di Calot. Nel 1995 Strasberg [25] coniò la formula della "Critical View of Safety" e tale approccio nel riconoscimento dell'arteria e del dotto cistico sono stati adottati da molti chirurghi nella loro pratica clinica.



Questa tecnica segue 3 momenti fondamentali: 1) liberazione e dissezione del triangolo di Calot dal tessuto fibroso e adiposo circostante, 2) mobilizzazione della parete inferiore della colecisti dal suo letto sia anteriormente che posteriormente fino alla visualizzazione della superficie del fegato attraverso il triangolo con visualizzazione del solco di Ruvier, 3) il sicuro riconoscimento di due uniche strutture che entrano in colecisti.

Nonostante ciò, la percentuale di danno alle vie biliari ha ancora una prevalenza dello 0,32 - 0,52% rispetto allo 0,1-0,2% dell'era pre-laparoscopica. Come mostrato in una vasta meta-analisi di Pucher et al. [26], i tassi di BDI rimangono più alti rispetto all'era della colecistectomia aperta. A causa dell'elevata prevalenza della procedura, migliaia di pazienti all'anno subiscono BDI, con implicazioni gravi e a lungo termine per la loro salute, sottolineando la necessità di continuare la ricerca in questo campo. [27]

Le complicanze post-operatorie invece sembrano esser legate alle caratteristiche della patologia stessa e delle procedure chirurgiche e non atte a curarla.

Le linee guida di Tokyo 2018 (TG18) [28], vengono spesso utilizzate a livello globale per definire i criteri di base per la gestione della colecistite acuta [29-31].

Le TG18 raccomandano la colecistectomia laparoscopica precoce entro 72 ore dall'insorgenza dei sintomi come migliore strategia terapeutica per la colecistite acuta, specialmente nei casi lievi. La colecistectomia eseguita entro 72 ore riduce la degenza ospedaliera ed i costi [32].

I pazienti con colecistite acuta moderata, compresi i pazienti con una durata dei sintomi >72 ore, sono probabilmente associati ad una maggiore difficoltà nell'esecuzione della colecistectomia a causa dell'aumento dell'infiammazione. Il drenaggio della cistifellea è raccomandato in casi selezionati (colecistite acuta moderata/grave) come terapia di prima linea, seguita da colecistectomia laparoscopica ritardata 6-8 settimane dopo [33]. Il periodo di intervallo del

trattamento medico sembra aiutare la risoluzione dell'infiammazione acuta e migliorare la sicurezza della chirurgia [34].

Tuttavia, altri studi riportano che le colecistectomie eseguite precocemente hanno altrettanto successo [32].

Una recente revisione sistematica, confrontando la colecistectomia aperta rispetto a quella laparoscopica, ha riassunto le evidenze disponibili, sottolineando i limiti e fornendo un'analisi qualitativa e quantitativa degli studi inclusi. Di 651 studi, 10 sono stati inclusi: quattro RCT, due studi prospettici non randomizzati e quattro studi retrospettivi, includendo così 1374 pazienti (677 per laparoscopia vs 697 per chirurgia aperta).

La colecistectomia laparoscopica nella Colecistite Acuta è stata associata a un tasso di complicanze inferiore e a una degenza ospedaliera più breve. Non ci sono state differenze per la colecistectomia a parità di ammissione in termini di morbilità, tempo operatorio e perdita di sangue intraoperatoria e perdita di bile; Tuttavia, l'approccio laparoscopico ha mostrato una diminuzione del tasso di mortalità, degenza ospedaliera postoperatoria, infezione della ferita e polmonite. Inoltre, il tempo operatorio si è progressivamente accorciato in laparoscopia quando i dati sono stati analizzati tra il 1998 e il 2007 [35].

Una riaffermazione della sicurezza della colecistectomia laparoscopica è stata riportata in un'altra revisione sistematica che confronta la colecistectomia laparoscopica precoce (ELC) e la colecistectomia laparoscopica ritardata (DLC). Le conclusioni riportate mostravano che non sono state osservate differenze nella mortalità, lesioni del dotto biliare, perdita biliare, complicanze complessive e conversione alla chirurgia a cielo aperto. Tuttavia, l'ELC ha avuto una significativa riduzione dell'infezione della ferita, dell'ospedalizzazione, della durata dell'intervento chirurgico e della qualità della vita [36].

Pertanto, la tempistica ottimale per la procedura chirurgica per la colecistite acuta è ancora controversa e la discussione sui potenziali benefici è in divenire.

Oltre alla tempistica, è importante anche l'età del paziente e le controversie ad essa associate. La reale rilevanza clinica dell'età è difficile da valutare e l'impatto della vecchiaia sugli esiti clinici nei casi di patologia addominale chirurgica è in gran parte sconosciuto. In letteratura si riconoscono solo studi retrospettivi. In generale, non sono disponibili RCT, le dimensioni della popolazione degli studi sono piccole e distribuite su un lungo periodo di tempo.

Va notato che la prevalenza di persone anziane con ACC potrebbe aumentare in futuro, a causa del miglioramento dell'aspettativa di vita. Secondo i dati delle Nazioni Unite, il numero di persone di età pari o superiore a 80 anni è in crescita e nel 2050 potrà esser pari a 434 milioni [37]. Pertanto, è prevedibile che in futuro si registrerà un numero crescente di pazienti ottuagenari che necessiteranno di procedure chirurgiche d'urgenza o elettive. Poiché l'incidenza della colelitiasi aumenta con l'età, la malattia della cistifellea è l'indicazione più comune per la chirurgia addominale negli anziani [38,39] Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti più anziani hanno una malattia biliare più complicata, una maggiore probabilità di presentazione di emergenza e procedure aperte, tassi di morbilità e mortalità postoperatoria più elevati e una degenza ospedaliera postoperatoria più lunga rispetto ai pazienti più giovani [40-45]

Recentemente, Wiggins et al. [46] hanno pubblicato uno studio retrospettivo basato su un database nazionale amministrativo di tutti i pazienti consecutivi di età superiore agli 80 anni, che sono stati ammessi per Colecistite acuta in Inghilterra tra il 1997 e il 2012 (47.500 pazienti in totale). Al momento dell'ammissione indice, il trattamento non chirurgico è stato effettuato per l'89,7% dei pazienti. Quindi, il 7,5% ha avuto una colecistectomia e il restante 2,8% ha avuto una colecistostomia. I tre gruppi erano leggermente diversi nell'età media (83, 85 e 85 anni, rispettivamente) e l'indice di comorbilità di Charlson era inferiore a 2 rispettivamente nell'87,5%, 83,1% e 83,2%. Quando la chirurgia è stata confrontata con la gestione non chirurgica (NOM) e con la colecistostomia, il tasso di mortalità ha mostrato una tendenza a favorire la gestione chirurgica. I tassi di mortalità a 30 giorni sono stati dell'11,6% per la chirurgia, del 9,9% per la NOM ($p < 0,001$) e del 13,4% per la colecistostomia ($p < 0,001$); i tassi di mortalità a 90 giorni

sono stati del 15,6% per la chirurgia, del 16,1% per la NOM ($p > 0,05$) e del 22,5% per la colecistostomia ($p < 0,001$); i tassi di mortalità a 1 anno sono stati del 20,8% per la chirurgia, del 27,1% per la NOM e del 37% per la colecistostomia ($p < 0,001$). Va notato che questo studio ha mostrato un tasso di riammissione superiore al 50% dopo una gestione conservativa, che probabilmente ha contribuito all'aumento del tasso di mortalità a 90 giorni e 1 anno in questo gruppo. È interessante notare che la percentuale di colecistectomie eseguite per via laparoscopica è aumentata dal 27 al 59% tra il 2006 e il 2012. Inoltre, l'analisi multivariata ha mostrato che, tra il gruppo chirurgico al ricovero indice, la laparoscopia ha svolto un ruolo protettivo indipendente, con una riduzione del rischio relativo dell'84% nella mortalità a 30 giorni (OR 0,16, IC 95% 0,10-0,25) rispetto alla colecistectomia aperta.

Con un cut-off ridotto a 70 anni per la definizione di pazienti anziani, la sicurezza dell'ELC nell'ACC è stata supportata anche da Loozen et al. [47] in una revisione sistematica e meta-analisi pubblicata nel 2017. La morbilità e la mortalità cumulative sono state rispettivamente del 24% e del 3% e c'è stato un più alto tasso di complicanze per i pazienti non anziani. Si conferma quindi il ruolo protettivo della laparoscopia; Tuttavia, gli autori sottolineano che ci sono limiti ai loro risultati, in quanto vi era un'assenza di studi prospettici inclusi nella revisione.

In conclusione, nonostante la bassa qualità delle evidenze, gli studi descritti favoriscono una colecistectomia laparoscopica precoce per i pazienti anziani, anche per i pazienti di età superiore agli 80 anni. A causa della riserva funzionale generalmente ridotta negli anziani, occorre prestare attenzione per garantire che venga presa una decisione terapeutica tempestiva e che venga fornito un elevato livello di competenza, sia intra-operatoriamente che durante la gestione postoperatoria.

1.5 - Scopo dello studio

Nonostante in letteratura siano numerosi gli articoli che riguardano il trattamento chirurgico della colecistite acuta, rimangono aperti parecchi problemi: il **Timing della procedura**, l'**età del paziente** al momento della chirurgia, i **fattori di conversione**. Lo scopo del nostro lavoro è quello di analizzare tali fattori e porre le basi per poter costituire un “modus operandi” in grado di minimizzare sempre di più le complicanze post-operatorie.

2.0 - TIMING CHIRURGICO

Per poter indagare il Timing Chirurgico abbiamo progettato uno studio multicentrico osservazionale retrospettivo caso-controllo. Le cartelle cliniche dei pazienti sottoposti a colecistectomia per colecistite acuta tra settembre 2011 e dicembre 2017 sono state esaminate retrospettivamente. Sono state utilizzate i registri elettronici di due centri: Ospedale "Sant'Orsola – Malpighi" – Università di Bologna e Ospedale "Umberto I" – Università La Sapienza di Roma. I dati dei pazienti sono stati ottenuti esclusivamente dalla cartella dei pazienti e raccolti in un database elettronico per ciascun centro. Sono stati inclusi tutti i pazienti adulti sottoposti a colecistectomia per colecistite acuta. La diagnosi di colecistite acuta e la sua classificazione di gravità erano basate sui criteri TG13 (come mostrato nella **Tabella 2.1**)

Abbiamo raccolto i dati di 464 pazienti e li abbiamo divisi in tre gruppi in base ai tempi della colecistectomia dopo l'insorgenza dei sintomi: gruppo A entro 72 ore, gruppo B tra 72 ore e 6 settimane e gruppo C dopo 6 settimane.

Le complicanze postoperatorie sono state classificate secondo la classificazione Clavien-Dindo. La mortalità è stata valutata a 90 giorni. Sono state confrontate le caratteristiche cliniche e demografiche, le comorbidità, le complicanze, la durata della degenza ospedaliera, i tempi operativi e i tassi di conversione nei tre gruppi.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando l'analisi unidirezionale della varianza con la correzione di Bonferroni, il test esatto di Fisher e il test χ^2 . Le variabili categoriali sono state descritte come numeri e le variabili continue sono state descritte come mediane e intervalli. Un valore P di $<0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SPSS versione 13.0 (Chicago).

2.1 - Risultati

Le caratteristiche preoperatorie, le procedure chirurgiche e gli esiti postoperatori dei 464 pazienti inclusi nello studio sono elencati nella **Tabella 2.2**. La coorte di pazienti aveva un'età media chirurgica di $59,3 \pm 17,5$ [range, 18-102] anni. Il rapporto femmina/maschio era 233/231 (1,01). C'erano 95 pazienti nel Gruppo A (che hanno subito un intervento chirurgico entro 72 ore dall'insorgenza dei sintomi), 196 nel Gruppo B (che hanno subito un intervento chirurgico tra 72 ore e 6 settimane dall'insorgenza dei sintomi) e 173 nel Gruppo C.

Dati clinici

L'età media di ciascun gruppo variava da 55,0 anni nel gruppo C a 62,9 anni nel gruppo A. Circa il 50% dei pazienti era di sesso maschile (n=231). Il gruppo B aveva la più grande percentuale di individui maschi, ma non sono state osservate differenze significative tra tre gruppi. Il punteggio ASA III-IV era significativamente preponderante nel gruppo A e nel gruppo B rispetto al gruppo C. Differenze significative sono state registrate tra tre gruppi per malattie cardiovascolari e CRF; al contrario, diabete, BPCO, obesità e risultati dei test di laboratorio pre-operatori non erano significativamente diversi. Per quanto riguarda la gravità dei casi, ci sono stati 306 casi lievi (grado I) (66%), 144 casi moderati (grado II) (31%) e 14 casi gravi (grado III) (3%). Le differenze statisticamente significative sono state ascoltate nella **tabella 2.3**.

Dati intraoperatori

Sono stati inclusi sia interventi chirurgici aperti che laparoscopici, con una preponderanza di procedure laparoscopiche nel Gruppo C ($p < 0.01$). Il gruppo A e il gruppo B hanno avuto un numero statisticamente significativo di conversioni maggiori rispetto al gruppo C ($p < 0,01$).

Il tempo operatorio mediano complessivo è stato di $89,2 \pm 42,3$ [30-313] minuti. C'è stata una tendenza verso una maggiore durata degli interventi chirurgici nel gruppo B; in particolare, il tempo operatorio mediano è stato di $89,4 \pm 40,4$ minuti per 95 pazienti nel Gruppo A, $99,1 \pm 43,9$ minuti per 196 pazienti nel Gruppo B e $77,7 \pm 38,8$ per i pazienti nel Gruppo C; tuttavia, le differenze non erano significative.

Dati postoperatori

Tre pazienti sono morti in ospedale entro 90 giorni dall'intervento: 2 nel gruppo A, 1 nel gruppo B e nessuno nel gruppo C. Né la mortalità ospedaliera né quella a 90 giorni sono state significativamente influenzate dai tempi della procedura chirurgica. Le complicanze operative si sono verificate in 52 pazienti (11%) della nostra coorte di studio; queste includevano infezione della ferita in 18 pazienti; ascesso intra-addominale in 1 paziente; perdita di bile in 9 pazienti, insufficienza cardiaca in 3 pazienti, polmonite e infezione del tratto urinario in 5 e 1 pazienti, rispettivamente. Nessun paziente ha avuto un nuovo intervento. In particolare, le complicanze gravi (Clavien grado III-IV) erano più prevalenti nel gruppo A e nel gruppo B, e le complicanze lievi (Clavien grado I-II) erano più prevalenti nel gruppo B. Tuttavia, non sono state registrate differenze significative tra i tre gruppi. La degenza ospedaliera mediana complessiva è stata di $4,9 \pm 7,7$ [1-69] giorni e non è stata significativamente influenzata dai tempi dell'intervento. La degenza ospedaliera mediana è stata inferiore nel gruppo C rispetto agli altri due, con una media di 3,3 giorni. La degenza ospedaliera mediana più lunga è stata di 6,6 giorni per i pazienti del gruppo A. L'impatto della tempistica sull'insorgenza complessiva di complicanze, morte postoperatoria e dimissione domiciliare in relazione ad altre variabili considerate nel modello di regressione logistica è mostrato nella **Tabella 2.4**. Non sono state riscontrate differenze nella mortalità tra i gruppi, anche se la potenza dello studio potrebbe non essere sufficiente per catturare la significatività statistica. I tassi di complicanze e i tassi di scarico a casa sono più favorevoli nel gruppo C nel modello non aggiustato. Tuttavia, dopo l'aggiustamento per le covariabili, tali differenze non sono risultate statisticamente significative.

2.2 - Discussione

La colecistite acuta è una malattia comune ed il trattamento laparoscopico è da tempo accettato come il gold standard. Nonostante ciò il timing dell'intervento chirurgico è ancora argomento di controversie [48].

Secondo SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons), i tassi di conversioni e complicanze nelle colecistectomie ritardate non sono significativamente diversi da quelli delle colecistectomie precoci. Tuttavia, le spese mediche correlate al ricovero potrebbero essere inferiori nella colecistectomia precoce [49]. Al contrario, mentre l'EAES (European Association for Endoscopic Surgery) raccomanda l'intervento chirurgico, i tempi dell'operazione non sono specificati [50].

Le linee guida TG18 suggeriscono un algoritmo di gestione della colecistite acuta basato sulla gravità clinica complessiva. La colecistectomia precoce è raccomandata nei casi lievi o medi,

mentre il drenaggio percutaneo della cistifellea con successiva colecistectomia ritardata dovrebbe essere preferito nella colecistite grave [51,52].

Pertanto, la gestione della colecistite acuta dipende dalle preferenze dei medici e da fattori locali, con tassi di colecistectomia precoce che vanno dal 55% dei casi in Australia a solo l'11% nel Regno Unito [53]. Inoltre, il reparto in cui il paziente è inizialmente ammesso può influenzare fortemente la gestione successiva, con i pazienti ricoverati nei reparti di medicina interna che hanno maggiori probabilità di essere trattati in modo conservativo.

Questa tendenza si riflette nel nostro studio, con la maggior parte dei pazienti appartenenti al gruppo B che sono stati ammessi nei reparti di medicina interna dove sono stati gestiti senza successo in modo conservativo. Tuttavia, questo ritardo non ha influito sui risultati complessivi.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata per quanto riguarda l'età media tra i gruppi nella nostra coorte di persone. L'età media era più bassa nel gruppo C. Hershkovitz et al. [54] hanno mostrato una significativa differenza di età tra i gruppi di colecistectomia laparoscopica precoce e intervallo, in particolare l'età media del gruppo precoce è risultata significativamente più bassa. Ciò potrebbe essere spiegato dalla propensione verso la procedura chirurgica a intervalli per i pazienti più fragili con età avanzata. D'altra parte Saber e Hokkam [55] non hanno trovato differenze nell'età media tra gruppi simili. Per la nostra coorte di studio, l'età media era inferiore nei gruppi con colecistectomia eseguita dopo 6 settimane. Ciò era dovuto alla nostra tendenza a trattare i pazienti più giovani e meno fragili in modo conservativo quando possibile. Nel nostro studio, la prevalenza delle comorbidità non era significativamente diversa tra i gruppi, ad eccezione delle malattie cardiovascolari e della malattia renale cronica, che erano significativamente più prevalenti nel gruppo B. La prevalenza complessiva delle comorbidità era più alta nei gruppi A e B rispetto al gruppo C, evidenziando ancora una volta la tendenza a ritardare l'intervento chirurgico per i pazienti meno fragili. Nello studio condotto da Ohta [50] le comorbidità erano significativamente più prevalenti nel gruppo di pazienti trattati con colecistectomia ritardata (> 6 settimane) rispetto a quelli trattati con colecistectomia precoce.

2.3 - Conclusione

In conclusione, la mancanza di consenso per quanto riguarda i tempi della colecistectomia per la colecistite acuta rimane una questione importante. C'è una discussione in corso in tutto il mondo sul concetto moderno di colecistectomia eseguita entro 24 ore dal ricovero ospedaliero.

La nostra esperienza mostra una tendenza verso risultati migliori per le colecistectomie eseguite dopo 6 settimane dall'insorgenza dei sintomi, mentre le colecistectomie precedenti hanno esiti simili indipendentemente dal fatto che vengano eseguite prima o dopo 72 ore dall'insorgenza dei sintomi. Pertanto, la scelta della tempistica non sembra influire sugli esiti postoperatori, prediligendo comunque la possibilità di raffreddare le colecistiti acute soprattutto nei pazienti più fragili, in modo da ottenere risultati migliori.

2.4 - Tabelle

Tabella 2.1: Criteri di classificazione della Colecistite Acuta secondo i TG13

TG13 severity grading for Acute Cholecystitis

Grade III (severe) acute cholecystitis
Associated with dysfunction of any of the following organs/systems:

1. Cardiovascular dysfunction	Hypotension requiring treatment with dopamine > 5microg/Kg per min, or any dose of norepinephrine
2. Neurological dysfunction	Decreased level of consciousness
3. Respiratory dysfunction	PaO2/FiO2 ratio <300
4. Renal dysfunction	Oliguria, creatinine > 2.0 mg/dL
5. Hepatic dysfunction	PT-INR > 1.5
6. Hematological dysfunction	Platelet count < 100.000/mm ³

Grade II (moderate) acute cholecystitis
Associated with any one of the following condition:

1. Elevated white blood cell count (>18.000/mm³)
2. Palpable tender mass in the right upper abdominal quadrant
3. Duration of complaints >72h
4. Marked local inflammation (gangrenous cholecystitis, pericholecystite abscess, hepatic abscess, biliary peritonitis, emphysematous cholecystitis)

Grade I (mild) acute cholecystitis
Does not meet the criteria of Grade III or Grade II acute cholecystitis. Grade I can also be defined as acute cholecystitis in a healthy patient with no organ dysfunction and mild inflammatory changes in the gallbladder, making cholecystectomy a safe and low-risk operative procedure.

Tabella 2.2: Caratteristiche della popolazione di studio.

Number of Patients	464
Age (years)*	59.3±17.5 [18-102]
Male sex	231 (50%)
BMI (kg/m²)*	26.4±4.9 [15-50]
ASA Class	
I-II	327 (71%)
III-IV	137 (29%)
Comorbidity	
Cardio-Vascular	218 (47%)
Diabetes	49 (11%)
COPD	45 (10%)
CRF	22 (5%)
Obesity	67 (14%)
Laboratory tests	
WBC (x10 ⁹ /L)*	9.54±4.68 [1.90-27.53]
Platelets (x10 ⁹ /L)*	246.20±85.11 [22-828]
INR*	1.17±0.50 [0.80-6.52]
Creatinine (mg/dL)*	0.96±0.45 [0.38-5.03]
Amilase (U/L)*	119.98±350.47 [10-4641]
Lipase (U/L)*	188.51±1088.38 [3-12604]
Bilirubine (mg/dL)*	1.18±1.61 [0.14-18.94]
CRP (mg/L)*	8.09±11.17 [0.01-63.26]
Positive Murphy's sign	383 (82.5%)
Fever (T>38,5°C)	361 (77.8%)
Imaging findings of acute cholecystitis	402 (86.6%)
Classification of acute cholecystitis [TG13]	
Mild	306 (66%)
Moderate	144 (31%)
Severe	14 (3%)
Emergency Procedure	291 (63%)
Surgical technique	
Open	58 (13%)
Laparoscopic	354 (76%)
Conversion to open	52 (11%)
Operative time (min)*	89.2±42.3 [30-313]
In-hospital mortality	3 (1%)
No Complication	409 (88%)
Complication [Clavien-Dindo]	52 (11%)
Grade I-II	34 (7%)
Grade III-IV	18 (4%)
Hospital stay (days)*	4.9±7.7 [1-69]
Discharge at Home	426 (92%)

Tabella 2.3: patient characteristics.

	Group A <i>Within 3 days from admission</i>	Group B <i>Surgery after 3 days or more</i>	Group C <i>After 6 weeks</i>	P-value
Number of Patients	95	196	173	-
Age (years)*	62.9±17.8	61.4±17.8	55.0±16.2	Ns
Male sex	46 (48%)	108 (55%)	77 (45%)	0.05 <i>BvsC</i>
BMI (kg/m2)*	26.7±6.1	26.6±4.3	26.1±4.9	Ns
ASA Class				
I-II	59 (62%)	122 (62%)	146 (84%)	<0.01 <i>BvsC, AvsC</i>
III-IV	36 (38%)	74 (38%)	27 (16%)	
Comorbidity				
Cardio-Vascular	47 (50%)	104 (53%)	67 (39%)	0.01 <i>BvsC</i>
Diabetes	13 (14%)	23 (12%)	13 (8%)	ns
COPD	10 (11%)	24 (12%)	11 (6%)	ns
CRF	3 (3%)	15 (8%)	4 (2%)	<0.01 <i>AvsB, BvsC</i>
Obesity	15 (16%)	31 (16%)	21 (12%)	Ns
Laboratory tests				
WBC (x10 ⁹ /L)*	10.9±5.6	10.8±4.9	7.32±2.7	ns
Platelets (x10 ⁹ /L)*	254.0±83.2	248.1±98.3	239.7±68.5	ns
INR*	1.2±0.5	1.3±0.7	1.1±0.2	ns
Creatinine (mg/dL)*	1.0±0.6	1.0±0.5	0.9±0.2	ns
Amilase (U/L)*	133.7±517.3	149.5±368.4	69.3±48.5	ns
Lipase (U/L)*	240.8±1312.9	329.8±1489.5	38.4±34.0	ns
Bilirubine (mg/dL)*	1.3±2.2	1.5±1.8	0.7±0.6	ns
CRP (mg/L)*	8.8±10.4	9.3±11.5	3.0±9.92	ns
Classification of acute cholecystitis [TG13]				
Mild	56 (59%)	98 (50%)	136 (79%)	<0.01 <i>AvsB, AvsC, BvsC</i>
Moderate	30 (32%)	83 (42%)	31 (18%)	<0.01 <i>AvsC, BvsC</i>
Severe	1 (1%)	12 (6%)	1 (1%)	<0.01 <i>BvsC</i>
Suspected	8 (8%)	3 (2%)	5 (3%)	<0.01 <i>AvsB</i>
Operation				
Open	22 (23%)	30 (15%)	6 (3%)	0.01 <i>AvsC, BvsC</i>
Laparoscopic	63 (66%)	131 (67%)	160 (93%)	<0.01 <i>AvsC, BvsC</i>
Conversion to open	10 (11%)	35 (18%)	7 (4%)	<0.01 <i>AvsC, BvsC</i>
Duration of procedure (min)*	89.4±40.4	99.1±43.9	77.7±38.8	Ns
In-hospital mortality	2 (2%)	1 (1%)	0	Ns
90-day mortality	2 (2%)	1 (1%)	0	Ns
No Complication	80 (%)	154 (%)	158 (%)	Ns
Complication [Clavien-Dindo]	10 (10%)	31 (16%)	11 (6%)	<0.01 <i>BvsC</i>
Grade I-II	5 (5%)	21 (11%)	8 (4%)	
Grade III-IV	5 (5%)	10 (5%)	3 (2%)	
Hospital stay (days)*	6.6±9.8	5.6±8.5	3.3±4.4	Ns
Discharge at Home	80 (84%)	174 (89%)	172 (99%)	<0.01 <i>AvsC, BvsC</i>

Tabella 2.4: Postoperative complications.

	Overall (n=52)	Group A (n=10)	Group B (n=30)	Group C (n=12)
Wound Infection	18 (%)	4 (%)	10 (%)	4 (%)
Heart Failure	3 (%)	1 (%)	2 (%)	0
Urinary Tract Infection	1 (1%)	0	0	1 (%)
Pneumoniae	5 (%)	2 (%)	2 (%)	1 (%)
Operative Site Bleeding	2 (%)	1 (%)	1 (%)	0
Bile Leakage	9 (%)	1 (%)	7 (%)	1 (%)
Intra-abdominal abscess	1 (1%)	0	1 (%)	0
Other*	12 (%)	1 (%)	7 (%)	5 (%)

*Anemia requiring Blood transfusions, Delirium, Hyperpyrexia.

Tabella 2.5: Logistic regression model exploring the relationship between timing to surgery, complications, in-hospital mortality and 30-day mortality

	No. of patients	Unadjusted Model		Adjusted for co-variables	
		Odds ratio [CI 95%]	P-value	Odds ratio [CI 95%]	P-value
Complications					
Group A	10 (10%)	0.618 [0.289-1.322]	0.215	0.390 [0.156-1.972]	0.053
Group B	31 (16%)	1.00	-	1.00	-
Group C	11 (6%)	0.340 [0.165-0.699]	0.003	0.624 [0.279-1.392]	0.249
Inhospital mortality					
Group A	2 (2%)	4.108 [0.368-45.880]	0.251	2.989 [0.449-5.711]	0.142
Group B	1 (1%)	1.00	-	1.00	-
Group C	0	N/A	N/A	N/A	N/A
Discharge at Home					
Group A	80 (84%)	0.588 [0.263-1.315]	0.196	0.686 [0.238-1.979]	0.486
Group B	174 (89%)	1.00	-	1.00	-
Group C	172 (99%)	15.529 [2.029-118.857]	0.008	5.089 [0.600-43.186]	0.136

The adjusted model accounts for the possible impact of the co-variables: sex, presence of hypertension, presence of CRF, ASA score, Laparoscopic procedure and grade of cholecystitis. Patients of Group B (Surgery after 3 days or more from admission) represented the reference group.

3.0 - PAZIENTI OTTUAGENARI

Abbiamo visto che la prevalenza della colelitiasi aumenta con l'età e raggiunge l'80% per i pazienti istituzionalizzati di età superiore ai 90 anni [56]. In un'epoca in cui la tecnologia ha migliorato le tecniche chirurgiche laparoscopiche migliorate e le cure perioperatorie c'è una maggiore disponibilità a offrire interventi chirurgici ai pazienti anziani. La sfida presentata dal paziente anziano è: la maggiore gravità delle comorbidità associate e la maggiore probabilità di soffrire di complicanze post-operatorie. Diversi studi hanno esaminato coorti di pazienti anziani con colecistite acuta, ma la soglia per la definizione di "anziano" varia tra 65 e 80 anni [57-64]. Questi studi mostrano pertanto coorti eterogenee, combinando pazienti con colecistite acuta e cronica e altri disturbi biliari. Alcune serie inoltre hanno incluso anche pazienti trattati con metodi non chirurgici, andando a "sporcare" i risultati.

Pertanto abbiamo analizzato l'esito postoperatorio dei pazienti affetti da colecistite acuta, confrontando la morbilità intraoperatoria e postoperatoria, la mortalità e la degenza ospedaliera di pazienti di età superiore e inferiore agli 80 anni.

Lo studio è stato concepito come uno studio osservazionale. Le cartelle cliniche di 464 pazienti sottoposti a colecistectomia per colecistite acuta, come definito dalle linee guida di Tokyo (TG13) [65], tra gennaio 2013 e dicembre 2017 sono stati raccolti prospetticamente in due sedi: "Ospedale Sant'Orsola - Unità di Chirurgia d'Urgenza - - Università di Bologna" e Ospedale "Umberto I" - Dipartimento di Scienze Chirurgiche - Università La Sapienza di Roma.

Abbiamo definito le procedure precoci come quelle eseguite entro 72 ore dal ricovero al pronto soccorso. I pazienti ritenuti non idonei alla chirurgia e i pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica dopo sei settimane, secondo le linee guida di Tokyo, sono stati esclusi da questo studio.

I dati raccolti includevano i dati demografici del paziente, le caratteristiche cliniche, i dati operativi e gli esiti post-operatori. Al fine di confrontare l'influenza dell'età sull'esito postoperatorio, i pazienti sono stati divisi in due gruppi: Gruppo 1, 63 pazienti di età superiore agli 80 anni e Gruppo 2, 401 pazienti di età inferiore agli 80 anni. Un'ulteriore analisi è stata effettuata stratificando i pazienti più giovani per fascia di età al fine di valutare meglio il bias statistico: Gruppo A di età inferiore ai 60 anni (n=227), Gruppo B 60-69 anni (n=80) e Gruppo C incluso il paziente tra 70 e 79 anni di età (n=94) e Gruppo D di età superiore agli ottanta anni (n=63).

3.1 - Risultati

Complessivamente sono stati inclusi 464 pazienti con colecistite acuta. Le caratteristiche dei pazienti, i dati intraoperatori e post-operatori sono elencati nella **Tabella 3.1** e nella **Tabella 3.2**.

Sessantatré pazienti (14%) avevano più di ottant'anni con un'età media di 85 anni [range 80-102], 401 erano più giovani (86%) con un'età media di 60 anni [range 18-79]. Duecento-trentuno erano maschi. La percentuale di donne era più alta nel gruppo anziano, ma senza differenze significative ($p=0,71$). I pazienti anziani presentavano un numero più elevato di comorbidità, con differenze significative rispetto al gruppo più giovane: comorbidità cardio-vascolare (83% vs 41%; $p<0,01$), insufficienza renale cronica (18% vs 3%; $p<0,01$) e broncopneumopatia cronica ostruttiva (27% vs 7%; $p<0,01$). Il settantasei per cento delle procedure è iniziato come procedura laparoscopica. Nel gruppo 1, il 44% dei pazienti è stato sottoposto a colecistectomia laparoscopica contro l'81% del gruppo più giovane ($p<0,01$). La conversione dalla chirurgia laparoscopica a

quella aperta è stata più alta nel gruppo anziano (16% vs 11%; $p=0,23$), ma senza differenze statistiche. La durata media delle procedure è stata di $89,2\pm 42,3$ (range: 30-313) minuti. C'è stato un tempo operatorio più lungo nei pazienti anziani (durata media $89,0\pm 35,4$ minuti nel Gruppo 1 e $88,2\pm 25,1$ nel Gruppo 2), con differenza statisticamente significativa ($p=0,01$).

Nella **Tabella 3.3** sono state riportate le complicanze post-operatorie. Il tasso complessivo di complicanze è stato dell'11% con differenze significative tra i due gruppi (25% vs 9%, $p=0,03$). Complicanze lievi (grado Clavien I-II) sono state osservate più frequentemente nel Gruppo 1 senza differenze statistiche. Non sono state registrate lesioni del dotto biliare. Tre pazienti (1%) sono morti in ospedale, entro 90 giorni dall'intervento. La mortalità ospedaliera non è stata influenzata dall'età (3% vs 0,3% $p=0,50$). La degenza ospedaliera media complessiva è stata di $4,9\pm 7,7$ (range: 1-69). Era di $7,2\pm 6,8$ giorni per i pazienti di età compresa tra ≥ 80 anni e $4,6\pm 7,7$ giorni per quelli più giovani ($p=0,04$).

L'analisi di regressione logistica ha identificato i parametri della **Tabella 3.4** come predittori significativi di mortalità, morbilità e dimissione a casa. Nell'analisi multivariata, l'età superiore agli ottant'anni non era un fattore associato in modo indipendente a mortalità, morbilità e dimissione domiciliare.

La colecistite grave (odds ratio (OR) 11,408; $p=0,064$) è stato l'unico fattore associato in modo indipendente alla mortalità. Al contrario, la presenza di diabete (OR 2.134; $p=0,065$), punteggio ASA III-IV (OR 2.545; $p=0,011$), procedura precoce (OR 2.650; $p=0,058$), procedura laparoscopica (OR 0.223; $p=0,001$) e Durata della procedura >90 min (OR 3.632; $p=0,001$) erano fattori associati indipendentemente ad un aumentato rischio di morbilità. Infine, la presenza di malattia cardiovascolare (OR: 0,238; $p=0,030$), insufficienza renale cronica (OR 0,329; $p=0,033$), punteggio ASA III-IV (OR 0,238; $p=0,030$), colecistite lieve (OR 3,832; $p=0,009$) e procedura laparoscopica (OR 4,974; $p=0,001$) erano fattori associati in modo indipendente alla dimissione a casa. Infine abbiamo eseguito un'ulteriore analisi stratificando i pazienti più giovani per fascia di età: Gruppo A inferiore ai 60 anni ($n=227$), Gruppo B 60-69 anni ($n=80$) e Gruppo C tra 70 e 79 anni ($n=94$). Abbiamo fatto un'ulteriore analisi multivariata con un modello aggiustato e un modello non aggiustato (*il modello aggiustato ha tenuto conto del possibile impatto delle co-variabili: sesso, presenza di ipertensione, presenza di CRF, presenza di BPCO, presenza di diabete, punteggio ASA, tecnica chirurgica e grado di colecistite*). I risultati sono stati riassunti nella **Tabella 3.5**, nella **Tabella 3.6** e nella **Tabella 3.7**.

3.2 - *Discussione*

Secondo i dati delle Nazioni Unite, il numero di persone di età pari o superiore a 80 anni è in crescita. Nel 2050 il numero di persone con più di 80 anni sarà di 434 milioni, il loro numero è più che triplicato dal 2015 [37] Pertanto, è prevedibile un numero crescente di pazienti ottuagenari che necessitano di procedure chirurgiche di emergenza o elettive. Poiché l'incidenza della colelitiasi aumenta con l'età, la malattia della cistifellea è l'indicazione più comune per la chirurgia addominale negli anziani. Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti più anziani hanno una malattia biliare più complicata, una maggiore probabilità di presentazione di emergenza e procedure aperte, tassi di morbilità e mortalità postoperatoria più elevati e una degenza ospedaliera postoperatoria più lunga rispetto ai pazienti più giovani [40-45]

I pazienti anziani sono generalmente più malati alla presentazione rispetto alle loro controparti più giovani e hanno un numero maggiore di comorbidità, riflesso da una classificazione ASA complessivamente più elevata [40,58,61,63]

Per questo motivo, le procedure aperte erano relativamente più comuni tra i pazienti anziani nel nostro studio. Tuttavia, tassi simili di procedura aperta sono stati riportati in letteratura per coorti comparabili di pazienti.

Gli anziani sono esposti ad un aumentato rischio operatorio a causa delle comorbidità associate, della maggiore incidenza di malattie acute e della coledococoli tiasi associata. Inoltre, la maggior parte delle procedure vengono eseguite in caso di emergenza. La colecistectomia aperta negli ottuagenari è associata a una notevole morbilità e mortalità e sono stati riportati tassi di complicanze compresi tra il 18% e il 35%, con una mortalità fino al 12,7% [61,66,67]

I pazienti più anziani hanno avuto un decorso post-operatorio peggiore nella nostra serie, ma pensiamo che sia importante sottolineare la maggiore prevalenza di condizioni mediche coesistenti. In particolare, le malattie cardiovascolari, BPCO, diabete e CRF sono state registrate più frequentemente nel gruppo 1.

L'età stessa non ha avuto alcun impatto sugli esiti post-operatori dei nostri pazienti, come mostrato nella **Tabella 4**. Ogni volta che abbiamo eseguito un'analisi aggiuntiva stratificando i pazienti più giovani per fascia di età, aggiustando per le co-variabili sesso, presenza di ipertensione, presenza di IRC, presenza di BPCO, presenza di diabete e core ASA, tecnica chirurgica e grado di colecistite, l'età superiore agli 80 anni non è un fattore significativo (**Tabella 7**).

La principale limitazione di questo studio è che circa un paziente su sette ha 80 anni o più. Tuttavia, tutti i nostri dati sono stati raccolti in modo prospettico e tutte le procedure chirurgiche sono state eseguite dallo stesso gruppo di chirurghi. Gli studi riportati in letteratura hanno raccolto un numero di pazienti (operati e non) affetti da patologie della cistifellea mentre la nostra serie è rappresentata da pazienti chirurgici affetti solo da colecistite, evitando l'eterogeneità delle patologie descritte dagli articoli internazionali.

3.3 - Conclusioni

Il nostro studio ha dimostrato che l'età superiore agli 80 anni non ha influenzato la morbilità, la mortalità e la durata della degenza dopo colecistectomia per colecistite acuta. Stratificando i pazienti più giovani per fascia di età, questi risultati sono stati confermati.

Questa analisi mostra che avere più di 80 anni non ha alcuna influenza sull'esito postoperatorio. Non è il paziente anziano quello che ha un esito peggiore, ma piuttosto il paziente fragile, il grado della malattia e la tecnica chirurgica utilizzata che influenzano principalmente l'esito postoperatorio.

Tuttavia, saranno necessari nel prossimo futuro ulteriori studi prospettici focalizzati su un numero maggiore di pazienti per migliorare il significato statistico del nostro studio.

3.4 - Tabelle

Tabella 3.1: Comparison of the patient characteristics among the groups.

	Group-1 (Age ≥80 yrs)	Group-2 (Age <80 yrs)	P-value
Number of Patients	63	401	-
Age (years)*	84.6±3.9	55.3±15.3	-
Male sex	30 (48%)	201 (50%)	0.71
BMI (kg/m2)*	24.6±3.7	26.8±5.1	0.01
ASA Class			<0.01
I-II	19 (30%)	308 (77%)	
III-IV	44 (70%)	93 (23%)	
Comorbidity			
Cardio-Vascular	52 (83%)	166 (41%)	<0.01
Diabetes	12 (19%)	37 (9%)	0.21
COPD	17 (27%)	28 (7%)	<0.01
CRF	11 (18%)	11 (3%)	<0.01
Obesity	4 (6%)	63 (16%)	0.05
Laboratory tests			
WBC (x10 ⁹ /L)*	11.87±5.56	9.16±4.41	<0.01
Platelets (x10 ⁹ /L)*	232.92±86.12	248.30±84.87	0.03
INR*	1.41±0.61	1.14±0.47	<0.01
Creatinine (mg/dL)*	1.23±0.57	0.91±0.41	<0.01
Amilase (U/L)*	107.08±229.10	121.96±365.79	0.50
Lipase (U/L)*	51.13±147.60	204.04±1146.32	0.56
Bilirubine (mg/dL)*	1.52±1.51	1.13±1.62	0.02
CRP (mg/L)*	10.67±9.71	7.45±11.42	0.01
Classification of acute cholecystitis [TG13]			<0.01
Mild	19 (30%)	287 (72%)	
Moderate	40 (64%)	104 (26%)	
Severe	4 (6%)	10 (2%)	
Early Procedure	53 (84%)	238 (51%)	<0.01
Surgical technique			<0.01
Open	25 (40%)	33 (8%)	
Laparoscopic	28 (44%)	326 (81%)	
Conversion to open	10 (16%)	42 (11%)	
Operative time (min)*	89.0±35.4	88.2±25.1	0.01
In-hospital mortality	2 (3%)	1 (<1%)	0.50
90-day mortality	2 (3%)	1 (<1%)	0.50
Complication [Clavien-Dindo]	16 (25%)	36 (9%)	0.03
Grade I-II	10 (16%)	24 (9%)	
Grade III-IV	6 (9%)	12 (3%)	
Hospital stay (days)*	7.2±6.8	4.6±7.7	0.04
Discharge at Home	44 (70%)	382 (95%)	<0.01

*Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; *values are mean±SD.*

Tabella 3.2: Postoperative complications.

	Overall	Group-1 (Age ≥80 yrs)	Group-2 (Age <80 yrs)	P-value
Number of Patients	464	63	401	-
Wound Infection	18 (4%)	6 (9%)	12 (3%)	-
Heart Failure	3 (<1%)	1 (2%)	2 (<1%)	-
Urinary Tract Infection	1 (<1%)	1 (2%)	-	-
Pneumoniae	5 (1%)	3 (5%)	2 (<1%)	-
Operative Site Bleeding	3 (<1%)	1 (2%)	2 (<1%)	-
Bile Leakage	9 (2%)	3 (5%)	6 (2%)	-
Intra-abdominal abscess	1 (<1%)	-	1 (<1%)	-
Other*	12 (3%)	1 (2%)	11 (3%)	-
Total	52 (11%)	16 (25%)	36 (9%)	-

*Anemia requires Blood transfusions, Delirium, Hyperpyrexia.

Tabella 3.3: Factors significantly influencing morbidity, mortality and discharge (logistic regression model).

Parameter	Mortality		Morbidity		Discharge at home	
	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)
Age >80 Yrs	NS	-	NS	-	NS	-
Male Sex	NS	-	NS	-	NS	-
Comorbidity	NS	-	NS	-	NS	-
Cardio-Vascular	NS	-	NS	-	0.030	0.238 (0.065-0.870)
Diabetes	NS	-	0.065	2.134 [0.954-4.774]	NS	-
COPD	NS	-	NS	-	NS	-
CRF	NS	-	NS	-	0.033	0.329 [0.118-0.915]
Obesity	NS	-	NS	-	NS	-
ASA III-IV	NS	-	0.011	2.545 [1.236-5.230]	NS	-
Early procedure	NS	-	0.058	2.650 [0.967-7.262]	NS	-
Mild Cholecystitis	NS	-	NS	-	0.009	3.832 [1.408-10.426]
Moderate Cholecystitis	NS	-	NS	-	NS	-
Severe Cholecystitis	0.064	11.408 [0.872-149.24]	NS	-	NS	-
Open Procedure	NS	-	NS	-	NS	-
Laparoscopic Procedure	NS	-	0.001	0.233 [0.111-0.490]	0.001	4.974 [2.231-11.089]
Conversion to open	NS	-	NS	-	NS	-
Duration of procedure >90 min	NS	-	0.001	3.632 [1.699-7.765]	NS	-

Tabella 3.5: Comparison of the patient characteristics among the groups (by age range).

	Group A 60 yrs	Group B 60-69 yrs	Group C 70-79 yrs	Group D ≥80 yrs	P-value
Number of Patients	227	80	94	63	-
Age (years)*	44.2±10.3	64.8±2.9	74.2±2.9	84.6±3.9	-
Male sex	100 (44%)	47 (59%)	54 (57%)	30 (48%)	0.05
BMI (kg/m2)*	27.1±6.0	27.2±3.9	26.0±4.1	24.6±3.7	0.41
ASA Class					<0.01
I-II	210 (92%)	54 (68%)	44 (47%)	19 (30%)	
III-IV	17 (8%)	26 (32%)	50 (53%)	44 (70%)	
Comorbidity					
Cardio-Vascular	44 (14%)	46 (58%)	76 (81%)	52 (83%)	<0.01
Diabetes	12 (4%)	9 (11%)	16 (17%)	12 (19%)	<0.01
COPD	6 (2%)	11 (14%)	11 (12%)	17 (27%)	<0.01
CRF	3 (1%)	0	8 (8%)	11 (18%)	<0.01
Obesity	38 (12%)	12 (15%)	13 (14%)	4 (6%)	0.23
Early procedure	110 (48%)	56 (70%)	72 (77%)	53 (84%)	<0.01
Laboratory tests					
WBC (x10 ⁹ /L)*	8.57±3.71	9.68±4.83	10.14±5.31	11.9±5.6	<0.01
Platelets (x10 ⁹ /L)*	260.54±83.48	242.70±85.92	223.56±82.25	232.9±86.1	0.02
INR*	1.06±0.26	1.15±0.39	1.31±0.80	1.4±0.6	<0.01
Creatinine (mg/dL)*	0.83±0.26	0.95±0.53	1.09±0.50	1.23±0.57	<0.01
Amilase (U/L)*	110.25±380.13	106.87±198.70	170.06±440.25	107.1±229.1	0.87
Lipase (U/L)*	166.82±994.87	196.62±911.00	323.72±1677.25	51.1±147.6	0.82
Bilirubine (mg/dL)*	1.00±1.92	1.11±1.33	1.51±1.70	1.5±1.5	0.02
CRP (mg/L)*	4.47±8.05	8.30±13.86	11.45±12.65	10.7±9.7	<0.01
Classification of acute cholecystitis [TG13]					<0.01
Mild	180 (79%)	56 (70%)	51 (54%)	19 (30%)	
Moderate	45 (20%)	20 (25%)	39 (41%)	40 (64%)	
Severe	2 (1%)	4 (5%)	4 (5%)	4 (6%)	
Surgical technique					<0.01
Open	3 (1%)	11 (14%)	19 (20%)	25 (40%)	
Laparoscopic	212 (93%)	58 (72%)	56 (60%)	28 (44%)	
Conversion to open	12 (6%)	11 (14%)	19 (20%)	10 (16%)	
Operative time (min)*	80.1±39.8	95.8±48.0	98.6±43.4	99.0±35.4	<0.01
In-hospital mortality	0	0	1 (1%)	2 (3%)	0.04
90-day mortality	0	0	1 (1%)	2 (3%)	0.04
Complication [Clavien-Dindo]					<0.01
Grade I-II	6 (3%)	8 (10%)	10 (11%)	10 (16%)	
Grade III-IV	3 (1%)	4 (5%)	5 (5%)	6 (9%)	
Hospital stay (days)*	3.4±4.7	5.7±9.5	6.5±11.0	7.2±6.8	<0.01
Discharge at Home	224 (99%)	76 (95%)	82 (87%)	44 (70%)	<0.01

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; *values are mean±SD.

Tabella 3.4: Postoperative complications (by age range).

	Overall	Group A <i><60 yrs</i>	Group B <i>60-69 yrs</i>	Group C <i>70-79 yrs</i>	Group D <i>≥80 yrs</i>
Number of Patients	464	227	80	94	63
Wound Infection	18 (4%)	4	3	5	6
Heart Failure	3 (<1%)	1	-	1	1
Urinary Tract Infection	1 (<1%)	-	-	-	1
Pneumoniae	5 (1%)	-	1	1	3
Operative Site Bleeding	3 (<1%)	-	-	2	1
Bile Leakage	9 (2%)	1	2	3	3
Intra-abdominal abscess	1 (<1%)	1	-	-	-
Other*	12 (3%)	2	6	3	1
Total	52 (11%)	9 (4%)	12 (15%)	15 (16%)	16 (25%)

*Anemia requires Blood transfusions, Delirium, Hyperpyrexia.

Tabella 3.5: Logistic regression model exploring the relationship between Age at the surgery, complications, in-hospital mortality and 30-day mortality.

	No. of patients	Unadjusted Model		Adjusted for co-variables	
		Odds ratio [CI 95%]	P-value	Odds ratio [CI 95%]	P-value
Morbidity					
Group A (<60 yrs)	9 (4%)	1.00	-	1.00	-
Group B (60-69 yrs)	12 (15%)	3.936 [1.638-10.108]	0.003	1.656 [0.557-4.928]	0.364
Group C (70-79 yrs)	15 (16%)	4.069 [1.629-9.513]	0.002	1.056 [0.353-3.161]	0.922
Group D (≥80 yrs)	16 (25%)	5.808 [2.280-14.796]	0.001	1.212 [0.376-3.910]	0.748
Mortality					
Group A (<60 yrs)	0	1.00	-	1.00	-
Group B (60-69 yrs)	0	1.00	-	1.00	-
Group C (70-79 yrs)	1 (1%)	1.186 [0.059-23.950]	0.911	1.005 [0.020-16.362]	0.746
Group D (≥80 yrs)	2 (3%)	2.364 [0.135-41.255]	0.555	1.094 [0.043-27.861]	0.956
Discharge at Home					
Group A (<60 yrs)	224 (99%)	1.00	-	1.00	-
Group B (60-69 yrs)	76 (95%)	0.300 [0.065-1.389]	0.124	0.974 [0.172-5.513]	0.919
Group C (70-79 yrs)	82 (87%)	0.107 [0.029-0.394]	0.001	0.710 [0.157-3.212]	0.675
Group D (≥80 yrs)	44 (70%)	0.039 [0.011-0.141]	0.001	0.456 [0.101-2.052]	0.306

The adjusted model accounted for the possible impact of the co-variables: sex, presence of hypertension, presence of CRF, presence of COPD, presence of Diabetes, ASA score, surgical technique and grade of cholecystitis. Patients of Group A (<60yrs) represented the reference group.

4.0 - FATTORI DI CONVERSIONE

Come abbiamo già visto in precedenza la colelitiasi è una patologia con alta prevalenza e notevoli costi sociali [22]. Colpisce circa il 10-25% della popolazione adulta e circa il 20% di questi svilupperà complicazioni che richiedono un intervento chirurgico. Negli ultimi 25 anni si è registrato un aumento della prevalenza della patologia legata all'aumento dei fattori predisponenti (nei paesi occidentali) e all'invecchiamento della popolazione con conseguente aumento dei costi [23]. Pertanto, sebbene sia una patologia benigna, è oggi una patologia che influisce significativamente sui costi sanitari in relazione all'alta prevalenza.

Inoltre ai costi diretti, vanno aggiunti tutti i costi indiretti sulla produzione dovuta alla ospedalizzazione e alla convalescenza dei pazienti (soprattutto se soggetti a complicanze).

La necessità di conversione è ancora necessaria in alcune situazioni difficili per prevenire lesioni o trattare le complicazioni intercorse durante l'intervento [24]. Il tasso di conversione riportato varia dall'1 al 32% in diversi studi. [24, 27,68,69]

Durante l'evoluzione della chirurgia laparoscopica, la necessità di conversione è andata costantemente diminuendo, dal 26% nel 1994 a meno dell'1% nel 2001 [70]. Attualmente, i tassi di conversione sono compresi tra il 2 e il 15% con una media del 5%. [71]

Nonostante la diffusione della colecistectomia laparoscopica e il miglioramento delle competenze e della tecnologia, le lesioni del dotto biliare (BDI) hanno, oggi, una prevalenza ancora relativamente elevata e i tassi di BDI sembrano non essere migliorati negli ultimi 30 anni. Le BDI hanno effetti negativi sostanziali sulla sopravvivenza dei pazienti, sono associate a una ridotta qualità della vita e rappresentano una delle principali fonti di costi legali in molti sistemi sanitari moderni [27]

La letteratura mostra che i fattori di rischio per la conversione durante la colecistectomia laparoscopica sono molteplici e non tutti chiaramente identificati. La maggior parte dei dati disponibili si basa su analisi retrospettive di studi monocentrici o revisioni della letteratura su studi non omogenei.

Identificare i fattori di rischio e, quindi, le procedure difficili può aiutare il chirurgo a prevenire eventuali complicanze importanti durante l'intervento chirurgico, mantenendo alta l'attenzione. Come già accennato, una delle maggiori complicazioni è il danno alle vie biliari, che non ha subito cambiamenti sostanziali nel corso degli anni. La percentuale di danno alle vie biliari ha ancora una prevalenza dello 0,32 - 0,52% rispetto allo 0,1-0,2% dell'era pre-laparoscopica. Come mostrato in una vasta meta-analisi di Pucher et al. [26], i tassi di BDI rimangono più alti rispetto all'era della colecistectomia aperta. A causa dell'elevata prevalenza della procedura, migliaia di pazienti all'anno subiscono BDI, con implicazioni gravi e a lungo termine per la loro salute, sottolineando la necessità di continuare la ricerca in questo campo [27].

4.1 - Risultati

La coorte di pazienti aveva un'età media alla chirurgia di $54,8 \pm 15,6$ [range, 18-92] anni, il 41,3% erano maschi. Un totale di 116 pazienti (8,7%) sono stati convertiti.

Le ragioni per la conversione sono state l'incapacità di identificare l'anatomia del dotto biliare in 40 casi, sanguinamento incoercibile a causa di una grave lesione dei vasi addominali in un caso, aderenze ferme in 59 casi, lesione di un organo intra-addominale in 3 pazienti; ma nessuno a causa

della lesione del dotto biliare. I motivi per la conversione alla colecistectomia aperta sono elencati nella **Tabella 4.4**.

Dati clinici

L'età media di due gruppi variava da 54,1 anni in LG a 61,9 anni in CG. Quando si confrontano due gruppi, la distribuzione di genere era significativamente diversa ($p < 0,01$), i pazienti di sesso maschile erano più frequenti nel gruppo di conversione al gruppo aperto con il 51,7%.

Il tasso di comorbilità complessivo differiva significativamente tra i due gruppi ($p < 0,01$): nel CG il 56,8% dei pazienti aveva un fattore di rischio cardiovascolare rispetto al 36,4% nella LG ($p < 0,01$), il diabete e l'insufficienza renale cronica (CRF) erano più frequenti nella CG ($p < 0,01$), non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda la presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o obesità: non sorprende che la classificazione ASA differisse significativamente ($p < 0,01$) tra i gruppi.

Dati intraoperatori

La chirurgia d'urgenza è stata eseguita in 251 pazienti, 203 in LG e 48 in GC, rispettivamente ($p < 0,01$); Un intervento chirurgico elettivo è stato eseguito nell'86,9% della popolazione in studio. Il tempo operatorio mediano complessivo è stato di $77,2 \pm 34,2$ [30-303] minuti. C'è stata una tendenza verso una maggiore durata degli interventi chirurgici in GC; In particolare, il tempo operatorio mediano è stato di $124,4 \pm 43,5$ minuti, con differenze significative tra i due gruppi ($p < 0,01$).

Dati postoperatori

Sei pazienti sono morti in ospedale dopo l'intervento chirurgico: 2 in LG e 4 in CG, rispettivamente ($p = < 0,01$). Tutti e sei i pazienti sono morti a causa di insufficienza multiorgano, sia in LG che in CG. In particolare, tutti e sei i pazienti avevano condizioni generali molto povere al momento dell'intervento chirurgico e abbiamo riscontrato colecistite cancrenosa nei due pazienti di LG e in 3 pazienti su 4 di CG. Le complicanze operative Post si sono verificate in 119 pazienti (8,9%) della nostra coorte di studio; queste includevano infezione della ferita in 35 pazienti, ascesso intra-addominale in 5 pazienti, perdita di bile in 12 pazienti, insufficienza cardiaca in 9 pazienti, polmonite e infezione del tratto urinario in 11 e 4 pazienti, rispettivamente.

In particolare, i 12 casi di perdita biliare non sono stati rilevati intraoperatoriamente ed erano tutti di tipo A secondo la classificazione di Strasberg [25]. Nessuno di questi pazienti è stato sottoposto a reintervento, sei pazienti sono stati trattati in modo conservativo e sei pazienti sono stati sottoposti a ERCP.

Sette pazienti hanno subito un nuovo intervento. In cinque pazienti il reintervento era dovuto all'emoperitoneo, in due casi è stata eseguita una laparoscopia esplorativa: uno per un ematoma sub-glissoniano in assenza di chiara fonte di sanguinamento e uno per una raccolta addominale dopo colecistectomia per colecistite acuta.

In particolare, le complicanze gravi (Clavien grado III-IV) e lievi (Clavien grado I-II) erano più prevalenti nella CG. Tuttavia, non sono state registrate differenze significative tra i due gruppi. La degenza ospedaliera mediana complessiva è stata di $3,4 \pm 4,5$ [1-59] giorni ed è stata significativamente influenzata dal tasso di conversione; la degenza ospedaliera mediana è stata più lunga in CG rispetto a LG, con una differenza di circa 4 giorni ($p < 0,001$).

4.2 – *Discussione*

La colecistectomia laparoscopica è diventata sin dal suo esordio (Dr. Mühe nel 1985) [72] il gold standard per il trattamento della malattia litiasica della colecisti e le sue complicanze. Notevoli vantaggi si sono registrati in fatto di riduzione del dolore post-operatorio, una convalescenza più breve ed un ricovero di pochi giorni [73].

Al giorno d'oggi più del 75% delle colecistectomie vengono eseguite per via laparoscopica. Tuttavia, occasionalmente, la procedura open è ancora un evento necessario [24]. Il tasso di conversione alla chirurgia open è diminuito significativamente nel corso degli anni, grazie al miglioramento della tecnica e delle tecnologie a supporto della laparoscopia; passando dal 26% nella prima decade dell'era laparoscopica al 2-15% dei giorni nostri [71].

Nella nostra esperienza, il tasso totale di conversione a colecistectomia aperta è stato dell'8,76%, paragonabile a quello riportato negli ultimi 10 anni [32,74-76] nella letteratura internazionale.

Diversi fattori di rischio sono stati descritti in letteratura come decisivi per la conversione: il genere maschile [77], i pazienti di età superiore ai 50 o 65 anni [40,78], l'obesità [79,80], una storia pregressa di chirurgia addominale [81], la chirurgia d'urgenza [82], l'aumento della proteina C-reattiva [83], l'aumento dei leucociti e della fosfatasi alcalina negli esami ematochimici pre-operatori [84], caratteristiche ecografiche [85] come l'ispessimento della parete della cistifellea, la dilatazione del dotto biliare comune e il riscontro di una cistifellea scleroatrofica, storia di cirrosi epatica o ipertensione portale [86], la sindrome di Mirizzi [87], il cancro della cistifellea [88] e l'esperienza del team chirurgico [89]

Tutti questi fattori sono stati poi confermati in una recente meta-analisi [90,91]

Per indagare i fattori di conversione in laparotomia abbiamo progettato uno studio retrospettivo e osservazionale caso-controllo. Da maggio 2015 a giugno 2019 sono state eseguite 1486 colecistectomie presso l'Ospedale Sant'Orsola - Unità Operativa di chirurgia d'urgenza - Università di Bologna e l'Ospedale "Umberto I" - Dipartimento di Scienze Chirurgiche - Università La Sapienza di Roma". I dati di queste procedure chirurgiche sono stati condivisi in un database prospettico comune.

Lo studio ha ricevuto l'approvazione dal comitato etico istituzionale dell'ospedale (156/2018/Oss/AOUBo, 18/04/18) ed è stato registrato on line in uno dei siti ufficiali disponibili per la registrazione degli studi clinici ([researchregistry4744](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02747444)). Il consenso informato è stato ottenuto da ogni partecipante.

I criteri di selezione della coorte hanno incluso tutti i pazienti maggiorenni di entrambi i sessi sottoposti a procedura laparoscopica nel periodo di studio che avessero una cartella clinica completa. Sono stati esclusi i pazienti il cui intervento chirurgico è iniziato come colecistectomia open, quelli che non hanno avuto un follow-up appropriato e tutti i pazienti che non avessero dato il proprio consenso informato.

Le colecistectomie laparoscopiche sono state eseguite da chirurghi esperti in laparoscopia. L'intervento è stato eseguito utilizzando una tecnica standardizzata con quattro trocar e con il chirurgo posizionato in piedi tra le gambe del paziente ("alla francese") o sul lato sinistro del letto del paziente ("all'americana"). La coagulazione monopolare o bipolare è stata utilizzata per sezionare il triangolo di Calot ed ottenere la visione critica della sicurezza (CVS). Il metodo della dissezione della cistifellea dal letto del fegato con uncino o forbici è stato lasciato alla preferenza del chirurgo. In caso di conversione abbiamo eseguito per tutti i casi un'incisione sottocostale destro, eseguendo poi una colecistectomia standard.

Un totale di 1323 pazienti ha soddisfatto i criteri di ammissibilità. Abbiamo diviso i pazienti in due gruppi: Conversion Group (CG) con 116 pazienti che hanno avuto la conversione in chirurgia aperta e Laparoscopic Group (LG) con 1207 pazienti in cui la colecistectomia era totalmente laparoscopica.

I casi elettivi sono stati definiti come procedura chirurgica eseguita non meno di 6 settimane dall'evento acuto o in caso di malattia sintomatica senza colecistite acuta. Al contrario, urgenti sono stati considerati tutti quei casi che hanno subito un intervento chirurgico "d'emblée", o dopo un tentativo fallito di terapia conservativa.

Le lesioni iatrogene delle vie biliari sono classificate secondo la classificazione Strasberg [25]. Le complicanze postoperatorie sono state classificate secondo la classificazione Clavien-Dindo [92].

È stata eseguita un'analisi sulle caratteristiche demografiche dei pazienti, sul background e sulle comorbidità, sui risultati di laboratorio, sui dati clinici, sulla diagnosi preoperatoria e sul grado di urgenza. Per quanto riguarda la procedura chirurgica, è stata eseguita un'analisi sulle variabili dipendenti dell'intervento chirurgico, sui risultati operativi, sulle complicanze post-chirurgiche e sulla degenza ospedaliera.

Le variabili continue sono state riportate come deviazione media e standard, quelle discrete come frequenza e percentuale assolute. Le proporzioni sono state confrontate mediante il test chi-quadrato o il test esatto di Fisher, e le variabili continue sono state confrontate mediante test t spaiati o test U di Mann-Whitney. Abbiamo calcolato l'analisi di regressione logistica multivariata includendo le variabili $p < 0,05$ e la OR delle variabili risultanti è stata riportata. Il valore p bilaterale $< 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software IBM SPSS® Statistics versione 21.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA.).

Nella nostra esperienza, abbiamo registrato 116 conversioni. Le caratteristiche preoperatorie, le procedure chirurgiche e gli esiti postoperatori dei pazienti inclusi nello studio sono elencati nella **Tabella 4.1**, nella **Tabella 4.2** e nella **Tabella 4.3**. Nell'analisi multivariata con regressione logistica, il fattore più associato alla conversione è stata la durata della procedura > 90 min (OR 47,7, IC 95% 10,3-220,2; $p < 0,001$). Altri fattori predittivi erano età superiore ai 65 anni (OR 1,7, IC 95% 1,0-2,7; $p = 0,018$), punteggio ASA 3 e 4 (OR 2,4, IC95% 1,5-3,7; $p = 0,001$), procedura di emergenza (OR 1,9, IC 95% 1,2-3,0; $p = 0,005$), storia di ERCP (OR 2,0, IC 95% 1,3-3,1; $p = 0,002$) e presenza di colecistite acuta (OR 1,9, IC 95% 1,2-3,1; $p = 0,005$). Questi ultimi risultati sono stati riassunti e tabulati nella **Tabella 4.5**. In **Tabella 4.6** troviamo riassunto i risultati dell'analisi multivariata della conversione in chirurgia aperta rispetto agli outcomes post-operatori: tale analisi ha mostrato che la conversione è un fattore di rischio indipendente solo per la morbilità post-operatoria e non per la mortalità o complicanza maggiore post-operatoria. Al fine di aumentare l'omogeneità dei nostri due gruppi, abbiamo estratto un sottogruppo di pazienti utilizzando il propensity score tenendo conto dei seguenti fattori confondenti: età, sesso, punteggio ASA, comorbidità. I casi sono stati abbinati automaticamente 1:1. I risultati sono riportati nelle **tabelle 4.7-4.9**.

4.3 - Risultati

Il motivo principale della conversione è stata la presenza di adesioni tenaci (50,8%) che non permettevano di terminare l'intervento chirurgico in tutta sicurezza. L'analisi multivariata ha dimostrato che **l'età superiore ai 65 anni, il punteggio ASA 3 e 4, l'intervento chirurgico in urgenza, una progressa ERCP, la CRP positiva ($> 0,5$ mg / dL) e la presenza di colecistite**

acuta erano fattori significativi di rischio indipendenti per la conversione alla chirurgia open. Poiché nessun BDI è stato rilevato intraoperatoriamente nella nostra coorte, questo non era un motivo per la conversione. Pensiamo che questo risultato derivi dalla nostra politica istituzionale che è di "convertire presto" al fine di evitare qualsiasi danno alle vie biliari

4.3.1 - Fattore: Età superiore a 65 anni

In letteratura diversi studi [76,93,94] hanno dimostrato che la vecchiaia è un fattore di rischio indipendente per la conversione, mentre altri autori non hanno mostrato una chiara correlazione [74,78,95]. La nostra esperienza ha mostrato che i pazienti convertiti avevano un'età media di $61,9 \pm 17,1$ anni ed erano più anziani di quelli sottoposti a colecistectomia laparoscopica. Nell'analisi multivariata, l'età >65 anni è risultata essere un fattore di rischio indipendente per la conversione in chirurgia aperta, con un aumento del rischio di circa due volte.

Alcuni autori hanno spiegato questo aumento del tasso di conversione tra i soggetti più anziani con una maggiore incidenza di fattori predisponenti come: una colecistite acuta e gangrenosa grave, litiasi del CBD, un maggior di procedure chirurgia addominale pregresse in tali soggetti, una comorbidità cardio-polmonari, un episodio di colecistite acuta su cancro della cistifellea non riconosciuto. Di conseguenza, i chirurghi possono essere più inclini a convertire in chirurgia open se si tratta di una dissezione difficoltosa in caso di una cistifellea molto infiammata, specialmente durante il trattamento dei pazienti molto anziani (> 80 anni). Sempre per questo motivo anche nella nostra esperienza il tasso di conversione è stato maggiore nei pazienti anziani affetti da colecistite acuta [96]

4.3.2 - Fattore: Punteggio ASA (3 e 4)

Le comorbidità sono sempre associate ad un aumentato rischio di complicanze e conversione [74,94,97]. In una recente meta-analisi che ha incluso 14645 pazienti e 11 studi, Yang et al. [91] hanno dimostrato che tra diversi fattori (ad es. età > 65 anni, sesso maschile, colecistite acuta, pareti della cistifellea ispessite e precedenti interventi chirurgici nella parte superiore dell'addome) la storia del diabete mellito è un importante fattore di conversione alla chirurgia a cielo aperto. Tuttavia, questo fattore è controverso, perché altri autori non hanno riportato tale correlazione [71,84,98].

Nel nostro studio, l'analisi univariata ha mostrato che il diabete mellito era un fattore prognostico di conversione, ma ha perso significato nell'analisi multivariata.

Pertanto, abbiamo stratificato i pazienti per il punteggio ASA. In particolare, analizzando i pazienti con punteggio ASA 3 o 4, abbiamo confermato che questo fattore aveva una significatività statistica all'analisi multivariata, con OR:1.8 (p=0.013).

I pazienti più fragili non sono certamente adatti a interventi chirurgici lunghi e laboriosi come potrebbero essere alcune colecistectomie laparoscopiche. Pensiamo che questo sia il motivo per cui c'è un maggior numero di conversioni in chirurgia aperta in questo gruppo.

4.3.3 - Fattore: Intervento chirurgico in Urgenza

Uno dei fattori che ha influenzato i tassi di conversione è stata la chirurgia d'urgenza. Chávez et al. [24] hanno riferito che è il fattore più importante per la conversione e la mortalità. Ho et al. [99] hanno mostrato un tasso di conversione più elevato rispetto ai pazienti sottoposti a procedura elettiva (16 vs 2,6%), una maggiore mortalità (1,8 vs 0,16%) e una degenza ospedaliera più lunga

(5,4 vs 2,1 giorni). In un ambiente di emergenza, i pazienti hanno tessuto infiammato con un'alta tendenza a sanguinare, hanno un'anatomia modificata che porta a un tasso di conversione più elevato. Nel nostro studio, la procedura di emergenza era un fattore prognostico di conversione, ma non abbiamo registrato un aumento della mortalità. Infatti, come mostrato nella **Tabella 4.6** (l'analisi multivariata eseguita per determinare l'associazione della conversione con mortalità e morbilità), la conversione non è un fattore prognostico per la mortalità a trenta giorni.

4.3.4 - Fattore: Storia di pregressa ERCP

Nella nostra pratica di solito usiamo un approccio a due stadi per il trattamento della coledocolitiasi. In particolare, abbiamo eseguito 222 ERCP pre-operatori (17%) con una percentuale inferiore di storia di ERCP nel gruppo laparoscopico rispetto al gruppo di conversione ($p < 0.001$).

In diversi studi, l'ERCP pre-operatorio è stato identificato come un fattore indipendente per la conversione in chirurgia aperta [100-102]. In questi casi, la presenza di calcoli e le manovre eseguite durante la procedura endoscopica portarono ad una reazione infiammatoria del triangolo di Calot. Inoltre, la sfinterotomia aggravava l'infiammazione dovuta al flusso retrogrado della bile infetta e l'iniezione di contrasto nel sistema biliare durante l'ERCP sembrava innescare una reazione infiammatoria nell'albero biliare e nel triangolo di Calot. Di conseguenza, aderenze e fibrosi derivanti aumentano la difficoltà di dissezione degli elementi del triangolo di Calot.

Infatti diversi autori hanno dimostrato che l'ERCP pre-operatorio era associato a un tasso di conversione più elevato o a una lesione del dotto biliare [103-105].

Altri autori si sono invece concentrati sui tempi. La colecistectomia precoce dopo ERCP ha risultati migliori, probabilmente a causa della minore gravità del processo infiammatorio [105].

Nella nostra serie abbiamo sempre eseguito ERCP prima dell'intervento chirurgico quando indicato. La natura retrospettiva del nostro studio e la conseguente mancanza di dati riguardanti la tempistica dell'ERCP non ci consente di stabilire se sia l'ERCP o la tempistica che influisce sul tasso di conversione.

4.3.5 – Fattore: PCR positiva

Un alto valore PCR è un fattore di rischio indipendente per la conversione in chirurgia a cielo aperto nel nostro studio. Al contrario, $WBC > 18000$ cellule / mm^3 , criterio per la colecistite acuta moderata secondo le linee guida di Tokyo [106-108], non è stato significativamente associato alla conversione in chirurgia open. Questo è ciò che Wevers et al. [109] hanno mostrato nel loro studio. Anche Schäfer et al. [83] e Teckchandani et al. [110] hanno riportato un elevato valore di PCR come fattore di rischio indipendente per la conversione. Moyson et al. [111] hanno riportato inoltre che un alto valore di PCR era correlato con un aumento della mortalità. Questi risultati suggeriscono che il valore della PCR può essere un marker sensibile e specifico per l'infiammazione locale ed è un predittivo della necessità di conversione in chirurgia aperta e dello sviluppo di complicanze postoperatorie.

4.3.6 - Fattore: Presenza di colecistite acuta

Secondo la letteratura, le procedure eseguite per la colecistite acuta hanno un tasso di conversione che va dall'11 al 31% [112-115]: la conversione all'aperto era più comune nei pazienti

con una conta WBC > 18x10⁹ cellule/l, la presenza di marcata infiammazione locale [116,117], una durata dei sintomi superiore a 72-96 h [118,119] e un valore PCR >16,5 mg/dl [109].

Molti chirurghi raccomandano che la chirurgia per colecistite acuta dovrebbe essere eseguita entro le prime 96 ore quando la "fase edematosa" predomina [118,119]. Le linee guida di Tokyo 2018 [106-108] raccomandavano la colecistectomia laparoscopica precoce entro 72 ore dall'insorgenza dei sintomi, al fine di ridurre i tassi di conversione e le complicanze postoperatorie. D'altra parte, come abbiamo mostrato in un precedente articolo, possiamo avere esiti post-operatori simili se le procedure sono state eseguite prima o dopo 72 ore dall'insorgenza dei sintomi [120]

Il principale limite di questo studio è il numero limitato di conversioni. Tuttavia, tutti i nostri dati sono stati raccolti in modo prospettico e tutte le procedure chirurgiche sono state eseguite dallo stesso gruppo di chirurghi in ogni ospedale.

4.4 - Conclusioni

Il nostro studio propone come fattori di rischio indipendenti per la conversione in chirurgia a cielo aperto l'età superiore ai 65 anni, il punteggio ASA 3 e 4, l'intervento chirurgico in urgenza, il progresso ERCP e la PCR positiva (>0,5 mg/dL). La nostra analisi mostra che molti fattori riportati in letteratura non hanno avuto un impatto significativo sui tassi di conversione. Infatti, la presenza di comorbidità, una storia di chirurgia addominale e reperti intraoperatori come aderenze, sanguinamento, lesioni viscerali e anatomia aberrante non erano fattori di rischio indipendenti significativi nell'analisi multivariata eseguita sulla nostra coorte di pazienti.

In particolare, alcuni dei nostri fattori positivi sono elementi che non possono essere modificati, nemmeno posticipando l'intervento chirurgico dopo un'adeguata terapia conservativa. L'età, il punteggio ASA ed il pregresso trattamento per litiasi colecisto-coledocica non sono fattori modificabili, al contrario possiamo agire sulla procedura di emergenza e sulla PCR positiva se il paziente risponde alla terapia conservativa.

Infine abbiamo evidenziato come la conversione non abbia modificato sostanzialmente gli esiti dei pazienti, aumentando solo il tasso di complicanze minori e non la mortalità.

Questi risultati sono stati acquisiti in conformità con la politica istituzionale di "convertire presto" prima di fare BDI.

Siamo convinti che la politica di conversione prima di fare un BDI sia una buona soluzione per ridurre al minimo le complicazioni e la mortalità. La conversione non è una sconfitta, è una via per continuare e terminare l'intervento chirurgico.

4.5 - Tabelle

Tabella 4.1: Caratteristiche pre-operatorie dei pazienti.

	Coorte di studio <i>(n=1323)</i>	Gruppo Laparoscopico (GL) <i>(n=1207)</i>	Gruppo Conversione (GC) <i>(n=116)</i>	p-Value
Età (anni)*	54.8±15.6	54.1±15.2	61.9±17.1	<0.01
Età >65 anni	358 (27%)	301 (25%)	57 (50%)	<0.01
Sesso maschile	546 (41%)	486 (40%)	60 (52%)	<0.01
BMI (Kg/m²)*	26.2±4.3	26.1±4.2	25.9±3.7	0.62
Classe ASA				
<i>I-II</i>	1036 (78%)	975 (81%)	61 (53%)	<0.01
<i>III-IV</i>	287 (22%)	232 (19%)	55 (47%)	
Comorbidità	851 (64%)	769 (64%)	82 (71%)	0.13
<i>Cardio-Vascolare</i>	505 (38%)	439 (36%)	66 (57%)	<0.01
<i>Diabete</i>	109 (8%)	90 (7%)	19 (16%)	<0.01
<i>BPCO</i>	61 (5%)	52 (4%)	9 (8%)	0.28
<i>IRC</i>	24 (2%)	16 (1%)	6 (5%)	<0.01
<i>Obesità (BMI>30)</i>	167 (13%)	150 (12%)	17 (15%)	0.10
Precedente Chirurgia Addominale	101 (8%)	91 (8%)	10 (9%)	0.68
Precedente Chirurgia Addominale Superiore	70 (5%)	66 (5%)	4 (3%)	0.82
Precedente Colecistite acuta	470 (36%)	427 (35%)	43 (37%)	1.00
Pancreatite precedente	109 (8%)	92 (8%)	17 (15%)	0.40
Precedente ERCP	222 (17%)	179 (15%)	43 (37%)	<0.01
Segno di Murphy	308 (23%)	248 (21%)	60 (52%)	<0.01
Febbre (>38.0°)	187 (14%)	139 (12%)	48 (41%)	<0.01
Test di laboratorio				
<i>WBC (x10⁹/L)*</i>	8.08±3.38	7.86±3.11	10.33±4.94	<0.01
<i>Piastrine (x10⁹/L)*</i>	240.66±77.64	240.36±76.41	243.73±89.68	0.28
<i>INR*</i>	1.22±4.35	1.22±4.56	1.20±0.25	0.90
<i>Amilasi (U/L)*</i>	99.50±231.20	99.23±235.04	101.98±192.49	0.89
<i>Lipasi (U/L)*</i>	110.52±733.12	115.27±767.53	61.48±57.58	0.39
<i>Bilirubina (mg/dL)*</i>	0.86±0.73	0.83±0.70	1.11±0.95	<0.01
<i>PCR (mg/dL)*</i>	2.21±5.33	1.79±4.68	5.38±8.21	<0.01
PCR >0.5 (mg/dL)	422 (32%)	339 (28%)	83 (72%)	<0.01
WBC >10 (x10⁹/L)	266 (20%)	218 (18%)	48 (42%)	<0.01

*I valori tra parentesi sono percentuali se non diversamente indicato; *i valori sono media±DS.*

Tabella 4.2: Caratteristiche chirurgiche e patologiche della Coorte di studio.

	Coorte di studio (n=1323)	Gruppo Laparoscopico (GL) (n=1207)	Gruppo Conversione (GC) (n=116)	p-Value
Colecistite acuta (TG2013)⁵⁶				<0.01
<i>Grado I</i>	603 (46%)	521 (43%)	82 (70%)	
<i>Grado II</i>	395 (30%)	368 (30%)	27 (23%)	
<i>Grado III</i>	202 (15%)	148 (12%)	54 (46%)	
	6 (<1%)	5 (<1%)	1 (1%)	
Chirurgia d'urgenza	251 (19%)	203 (17%)	48 (41%)	<0.01
Durata dell'intervento (min)*	77.2±34.2	72.7±29.4	124.4±43.5	<0.01
Durata dell'intervento >90min	397 (30%)	304 (25%)	93 (80%)	<0.01

*I valori tra parentesi sono percentuali se non diversamente indicato; *i valori sono media±DS.*

Tabella 4.3: Caratteristiche postoperatorie della popolazione.

	Coorte di studio (n=1323)	Gruppo Laparoscopico (GL) (n=1207)	Gruppo Conversione (GC) (n=116)	p-Value
Morte in ospedale	6 (<1%)	2 (<1%)	4 (3%)	<0.01
Mortalità a 30 giorni	4 (<1%)	2 (<1%)	2 (2%)	0.04
Complicanze (Clavien-Dindo)⁹²	119 (9%)	93 (8%)	26 (22%)	<0.01
<i>Grade I-II</i>	97 (7%)	77 (7%)	20 (17%)	0.57
<i>Grade III-IV</i>	22 (2%)	16 (1%)	6 (5%)	
Lesioni del dotto biliare (Strasberg)²⁵	12 (<1%)	9 (<1%)	3 (3%)	0.08
<i>Grade A</i>	12 (<1%)	9 (<1%)	3 (3%)	
<i>Grade B</i>	-	-	-	
<i>Grade C</i>	-	-	-	
<i>Grade E</i>	-	-	-	
Degenza ospedaliera (days)*	3.4±4.5	3.0±3.6	6.8±9.0	<0.01
Dimissione a casa	1304 (99%)	1196 (99%)	108 (93%)	<0.01

*I valori tra parentesi sono percentuali se non diversamente indicato; *i valori sono media±DS*

Tabella 4.4: Cause di conversione.

	No. di pazienti	%
Impossibile visualizzare con sicurezza l'anatomia	40	34.5
Litiasi del dotto biliare comune	10	8.7
Aderenze attorno alla colecisti	59	50.8
Sanguinamento dell'arteria cistica	3	2.6
Lesione di un vaso addominale maggiore	1	0.8
Lesione di un organo intra-addominale	3	2.6
Totale	116	100

Tabella 4.5: Risultati dell'analisi multivariate sui fattori di rischio di conversione in chirurgia open.

Parametri	Coorte (n=1323)	
	p-Value	OR (95% CI)
<i>Sesso Maschile</i>	NS	-
Età >65 aa	0.031	1.643 (1.046-2.582)
ASA score (3-4)	0.013	1.800 (1.132-2.863)
<i>Precedente Chirurgia addominale</i>	NS	-
<i>Comorbidità</i>	NS	-
<i>Cardio-Vascolare</i>	NS	-
<i>BPCO</i>	NS	-
<i>Diabete</i>	NS	-
<i>IRC</i>	NS	-
<i>Obesità (BMI>30)</i>	NS	-
Chirurgia in Urgenza	0.011	1.785 (1.141-2.793)
<i>Precedente Colecistite Acuta</i>	NS	-
<i>Precedente Pancreatite</i>	NS	-
Pregresso ERCP	0.016	1.738 (1.108-2.726)
<i>WBC > 10 x10⁹/L</i>	NS	-
PCR > 0,5 mg/dL	0.001	3.303 (2.027-5.384)
Colecistite Acuta	0.001	1.448 (1.094-1.917)

Tabella 4.6: Risultati dell'analisi multivariate sulla conversione sui risultati post-operatori.

Parameter	Overall (n=1323)	
	P-value	OR (95% CI)
Complicanze Post-Operative	0.011	2.007 (1.172-3.439)
<i>Grado III-IV (Clavien-Dindo)</i>	NS	-
<i>Mortalità a 30-gg</i>	NS	-

Tabella 4.7: Caratteristiche pre-operatorie dei pazienti nel sottogruppo ottenuto con il Propensitive score.

	Coorte di studio (n=204)	Gruppo Laparoscopico (GL) (n=102)	Gruppo Conversione (GC) (n=102)	p-Value
Età (anni)*	61.9±15.9	63.5±14.2	61.2±17.5	0.30
Età >65 anni	90 (44%)	42 (41%)	48 (47%)	0.48
Sesso maschile	96 (47%)	45 (44%)	51 (50%)	0.17
BMI (Kg/m²)*	26.0±4.1	26.1±4.3	25.9±3.9	0.73
Classe ASA				1.00
I-II	116 (57%)	58 (57%)	58 (57%)	
III-IV	88 (43%)	44 (43%)	44 (43%)	
Comorbidità	151 (74%)	82 (80%)	69 (68%)	0.06
<i>Cardio-Vascolare</i>	108 (50%)	52 (51%)	56 (55%)	0.67
<i>Diabete</i>	25 (12%)	10 (10%)	15 (15%)	0.39
<i>BPCO</i>	13 (6%)	6 (6%)	7 (7%)	1.00
<i>IRC</i>	9 (4%)	4 (4%)	5 (5%)	1.00
<i>Obesità (BMI>30)</i>	29 (14%)	12 (12%)	17 (17%)	0.42
Precedente Chirurgia Addominale	19 (9%)	9 (9%)	10 (10%)	1.00
Precedente Chirurgia Addominale Superiore	12 (6%)	8 (8%)	4 (4%)	0.37
Precedente Colecistite acuta	69 (34%)	33 (32%)	36 (35%)	0.77
Pancreatite precedente	25 (12%)	12 (12%)	13 (13%)	1.00
Precedente ERCP	59 (29%)	28 (27%)	31 (30%)	0.76
Segno di Murphy	100 (49%)	52 (51%)	48 (47%)	0.67
Febbre (>38.0°)	77 (38%)	40 (39%)	37 (36%)	0.77
Test di laboratorio				
<i>WBC (x10⁹/L)*</i>	10.15±4.61	9.93±4.27	10.36±4.94	0.51
<i>Piastrine (x10⁹/L)*</i>	246±95	249±100	243±90	0.65
<i>INR*</i>	1.18±0.29	1.18±0.34	1.19±0.23	0.81
<i>Amilasi (U/L)*</i>	124±280	142±341	106±209	0.36
<i>Lipasi (U/L)*</i>	151±702	244±996	61±61	0.07
<i>Bilirubina (mg/dL)*</i>	0.98±0.74	0.90±0.60	1.06±0.86	0.12
<i>PCR (mg/dL)*</i>	4.75±8.24	4.53±8.35	4.96±8.19	0.71
PCR >0.5 (mg/dL)	121 (59%)	52 (51%)	69 (68%)	0.02
WBC >10 (x10⁹/L)	83 (41%)	41 (40%)	42 (41%)	1.00

*I valori tra parentesi sono percentuali se non diversamente indicato; *i valori sono media±DS*

Tabella 4.8: Caratteristiche chirurgiche e patologiche dei pazienti nel sottogruppo ottenuto con il Propensitive score.

	Coorte di studio (n=204)	Gruppo Laparoscopico (GL) (n=102)	Gruppo Conversione (GC) (n=102)	p-Value
Colecistite acuta (TG2013)⁵⁶				
<i>Grado I</i>	77 (38%)	32 (31%)	45 (44%)	0.08
<i>Grado II</i>	3 (1%)	2 (2%)	1 (1%)	1.00
<i>Grado III</i>				
Chirurgia d'urgenza	78 (38%)	39 (38%)	39 (38%)	1.00
Durata dell'intervento (min)*	103±44	82±33	123±44	<0.01
Durata dell'intervento >90min	115 (56%)	34 (33%)	81 (79%)	<0.01

*I valori tra parentesi sono percentuali se non diversamente indicato; *i valori sono media±DS*

Tabella 4.9: Caratteristiche postoperatorie della popolazione nel sottogruppo ottenuto con il Propensitive score.

	Coorte di studio (n=204)	Gruppo Laparoscopico (GL) (n=102)	Gruppo Conversione (GC) (n=102)	p-Value
Morte in ospedale	4 (2%)	0	4 (4%)	0.12
Mortalità a 30 giorni	2 (1%)	0	2 (2%)	0.50
Complicanze (Clavien-Dindo)⁹²	31 (15%)	12 (12%)	19 (19%)	0.24
<i>Grade I-II</i>	24 (12%)	10 (10%)	14 (14%)	0.68
<i>Grade III-IV</i>	7 (3%)	2 (2%)	5 (5%)	
Lesioni del dotto biliare (Strasberg)²⁵	8 (4%)	5 (5%)	3 (3%)	0.72
<i>Grade A</i>	8 (4%)	5 (5%)	3 (3%)	
<i>Grade B</i>	-	-	-	
<i>Grade C</i>	-	-	-	
<i>Grade E</i>	-	-	-	
Degenza ospedaliera (days)*	5.1±7.2	3.6±3.5	6.7±9.3	<0.01
Dimissione a casa	196 (96%)	100 (98%)	96 (94%)	0.28

*I valori tra parentesi sono percentuali se non diversamente indicato; *i valori sono media±DS*

5.0 - MACHINE LEARNING

Per tre anni abbiamo indagato quali fattori potessero essere determinanti l'outcome post-operatorio per le colecistectomie in corso di colecistite acuta. I risultati ottenuti ci hanno suggerito come non sia la modalità della presentazione, il timing dell'intervento chirurgico oppure le caratteristiche pre-operatorie del paziente (in fatto di età o di comorbidità) bensì la natura stessa della patologia. Pertanto non era opportuno rivolgere il nostro sforzo verso score pre-operatorio predittivi, ma abbiamo pensato di svolgere una ricerca approfondita su come poter individuare tutte quelle forme di colecistite acuta che potessero necessitare di un trattamento tempestivo: la colecistite gangrenosa (malattia pericolosa per la vita che richiede un trattamento tempestivo ed è associata ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità postoperatoria).

Per le sue caratteristiche, la colecistite gangrenosa non risponde alla terapia antibiotica e pertanto il tentativo di raffreddarla provoca soltanto un ritardo del trattamento con conseguente peggioramento dell'outcome chirurgico. Sono stati formulati score per identificare la pre-operatoriamente. Questi, utilizzavano le caratteristiche cliniche, gli esami di laboratorio e studi di imaging, ma non sono risultati sempre molto affidabili [121].

Abbiamo pertanto pensato a qualcosa che la Machine Learning potesse aiutare il clinico a trovare un approccio in grado di identificare i pazienti a rischio di GC, permettendo così di determinare la giusta indicazione chirurgica migliorando l'allocazione delle risorse economiche ed organizzative.

La Machine Learning (ML) è un settore interdisciplinare nel sottoinsieme dell'intelligenza artificiale (AI) che crea sistemi per impostare connessioni logiche utilizzando algoritmi e offre quindi previsioni per l'analisi di dati complessi. Ci sono prove che l'IA aumenta l'accuratezza diagnostica e limita significativamente la variabilità tra gli osservatori utilizzando algoritmi matematici standardizzati. Potrebbe anche essere di aiuto in contesti pratici con competenze subspecialistiche limitate, offrendo un secondo parere mediante radiomica e diagnosi assistita da computer. L'introduzione dell'IA rappresenta un evento rivoluzionario nella valutazione dei noduli tiroidei, ma le questioni chiave per un'ulteriore implementazione includono l'integrazione con l'esperienza del radiologo, l'impatto sul flusso di lavoro e sull'efficienza e il monitoraggio delle prestazioni.

Negli ultimi due decenni, l'imaging medico è cresciuto in modo esponenziale, passando dall'uso tradizionale delle immagini per l'interpretazione visiva alla loro conversione in caratteristiche quantitative che possono essere analizzate per estrapolare dati e quindi migliorare il processo decisionale clinico. Questo approccio è solitamente chiamato "Radiomica" [122]. La radiomica sfrutta gli algoritmi di estrazione per ricavare diverse caratteristiche quantitative dalle immagini radiologiche. Diversi lavori recenti sottolineano come questi dati possano essere utilizzati dai sistemi di apprendimento automatico (ML).

Il ML è un settore interdisciplinare nel sottoinsieme dell'intelligenza artificiale (AI) che si occupa della creazione di sistemi che impostano connessioni logiche tramite algoritmi per fare previsioni su sistemi di dati [123]. L'applicazione più interessante del ML in campo medico è il discernimento di modelli basati sull'esame e l'analisi di ampi set di dati provenienti da varie fonti (database clinici, risultati di laboratorio e dati di imaging) [124-126]. In particolare, le tecniche di ML sono suddivise in metodi di apprendimento supervisionato e non supervisionato. Il ML supervisionato utilizza input di set di dati collegati a output di set di dati (etichettati) per identificare una funzione tra i due, mentre il ML non supervisionato utilizza set di dati di input non etichettati per identificare e separare sottoinsiemi con caratteristiche simili [127].

Il deep learning (DL) è un sottoinsieme di approcci ML che utilizza reti neurali disposte a livelli per estrarre funzionalità di livello superiore dai dati di input e apprendere automaticamente le loro caratteristiche discriminanti, il che consente l'approssimazione di relazioni non lineari con prestazioni eccellenti.

Queste tecnologie possono infine essere trasferite al software utilizzato direttamente dai medici: Computer Aided Diagnosis (CAD).

Lo scopo di questo studio era quello di creare e convalidare un modello per predire automaticamente potenziali casi di colecistite gangrenosa. Tale algoritmo dovrebbe permettere di selezionare il paziente al momento dell'accesso in PS, in modo da poter determinare la corretta indicazione chirurgica ed il giusto timing. Per raggiungere questo obiettivo, abbiamo sviluppato un algoritmo di Machine Learning che ha classificato ed analizzato i pazienti con diagnosi di colecistite acuta in base al risultato di un workup iniziale standard eseguito in tale contesto: storia medica passata, risultati clinici attuali, ed esami del sangue, oltre alla disponibilità di ecografia o TAC addominale.

In primo luogo, abbiamo raccolto dati retrospettivi su tutti i pazienti adulti sottoposti a colecistectomia urgente per colecistite acuta in due istituti: il Policlinico Universitario Sant'Orsola di Bologna e l'Ospedale Umberto I – La Sapienza di Roma. Il periodo in esame è stato un lasso di tempo di 5 anni tra il 2016 ed il 2020.

I dati sono stati utilizzati come addestramento per il nostro modello. Successivamente, abbiamo raccolto dati retrospettivi su tutti i pazienti sottoposti a colecistectomia urgente per colecistite acuta presso un'istituzione diversa e non accademica: l'Ospedale di Bentivoglio, afferente all'AUSL di Bologna. Tali dati sono stati raccolti nello stesso periodo di tempo (2016-2020).

In entrambi i casi, i dati grezzi sono stati estratti manualmente dalle cartelle cliniche archiviate elettronicamente. I dati raccolti includevano anamnesi pregressa, reperti clinici preoperatori e sintomi (febbre prima o alla presentazione, segno di Murphy positivo), dati di laboratorio (WBC, CRP, amilasi, lipasi, bilirubina totale e diretta, piastrine; dove erano presenti più set, abbiamo raccolto il set al momento dell'indicazione chirurgica d'urgenza) e gli studi di imaging radiologici eseguiti (US, CT). Infine i dati sono stati implementati con l'esito dell'esame istologico sul pezzo operatorio con particolare attenzione alle colecistiti gangrenose.

Popolazione

Abbiamo raccolto tutti i pazienti giunti in Pronto Soccorso e che sono stati dimessi con un codice diagnostico postoperatorio associato a colecistite e un codice di procedura associato a colecistectomia. Sono stati esclusi i casi in cui la colecistectomia era associata ad altri interventi ad eccezione dell'adesiolisi. Successivamente, abbiamo esaminato i risultati patologici della colecistectomia ed abbiamo escluso tutti i pazienti che avevano una diagnosi confermata diversa dalla colecistite, come per esempio il cancro della cistifellea.

Sviluppo di modelli di Machine Learning (ML)

Nei nostri modelli, abbiamo mirato a prevedere un risultato di colecistite gangrenosa o necrosi della parete sull'esito dell'esame istologico. Questo rende il nostro problema un "semplice" compito di classificazione binaria. Dopo che i set di dati sono stati costruiti per entrambe le coorti di pazienti, abbiamo addestrato il nostro ML utilizzando un'architettura sequenziale di rete neurale. Le reti neurali possono essere utilizzate per identificare modelli non lineari complessi nei dati. Come suggerisce il nome, questo tipo di modello è costituito da diversi strati consecutivi. In primo luogo, un livello di input raccoglie i dati rilevanti disponibili per un paziente; Questi dati vengono modificati attraverso funzioni lineari incorporate, note come livelli nascosti, racchiusi in funzioni di "attivazione" non lineari. Infine, il livello di output utilizza i risultati dei livelli precedenti per determinare l'esito finale della classificazione.

Molti fattori come la scelta del numero e del tipo di strati, la funzione di attivazione a ciascun livello e il tipo e la durata dei periodi di addestramento (i cosiddetti "iperparametri") giocano tutti un ruolo nel determinare quanto bene il modello risultante si comporta nel suo compito. Non ci sono regole fisse su come costruire una rete neurale, che deve essere adattata al compito da svolgere e ottimizzata attraverso la sperimentazione su dati empirici.

Per ogni tentativo di implementazione della rete, l'80% del gruppo di treni/test è stato selezionato in modo casuale per addestrare l'algoritmo, mentre il restante 20% è stato utilizzato per testare l'accuratezza del modello risultante.

Logica dello sviluppo del modello

I dati mancanti sia per le variabili continue che binarie sono stati così integrati. Abbiamo eseguito una media ponderata sui dati disponibili dei pazienti dello stesso sottogruppo ed abbiamo ricavato i valori mancanti.

Strumenti e software

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il programma di pacchetti statistici SPSS 24 e Tensorflow con funzioni di reporting integrate. Abbiamo utilizzato il test Chi-Squared per confrontare le variabili categoriali e il test T dei campioni indipendenti o il test U di Mann-Whitney per confrontare le variabili continue. Abbiamo eseguito solo analisi univariate. L'algoritmo è stato sviluppato in Python 3.10 utilizzando l'IDE PyCharm CE e le seguenti librerie liberamente disponibili: tensorflow 2.8, scikit-learn 1.0.2, numpy 1.22.3, matplotlib 3.5.1.

5.1 - Risultati

1658 pazienti sono stati inclusi nello studio. Di questi, 204 aveva segni di CG all'istologia. Le due sottopopolazioni, ovvero i pazienti con CG e i pazienti senza CG, erano statisticamente diverse in relazione ai seguenti parametri: età (56 vs 71 anni, $p < 0.01$), globuli bianchi (8.3 vs 12.1 $\times 10^9/l$, $p < 0.01$), PCR (2.2 vs 16.1, $p < 0.05$ mg/dl); non sono risultate differenti invece febbre, bilirubinemia e BMI. L'algoritmo applicato alla nostra casistica ha raggiunto una Sensibilità del 75% e una Specificità del 48%, a fronte di una Sensibilità del 96% e Specificità del 68% ottenuta sulla casistica originale.

5.2 - Conclusioni

La GC può essere difficile da diagnosticare tempestivamente. Un algoritmo automatizzato potrebbe aiutare il medico di emergenza o il chirurgo a fare una diagnosi tempestiva segnalando i casi probabili per la revisione e ulteriori valutazioni / test. Come è chiaro dalla caratteristica riportata, ci sono diverse differenze significative tra i due sottogruppi esaminati. Questo non è sempre il caso nelle popolazioni di pazienti riportate in letteratura e potrebbe essere una limitazione dell'acquisizione dei dati del presente studio.

Grazie alla capacità di inserire continuamente nuovi dati, gli algoritmi ML offrono l'opportunità unica di evolversi con nuovi casi. Questa capacità di apprendere dai dati di addestramento appena immessi migliora spesso le prestazioni complessive del modello; tuttavia, questo non è privo di potenziali rischi. Supponiamo che un modello ML sia stato implementato all'interno di un grande ospedale per prevedere i pazienti a rischio di sepsi postoperatoria. Dopo l'addestramento iniziale del modello, viene registrata un'alta precisione. Ciò consente successivamente ai fornitori di intervenire sui fattori di rischio modificabili con conseguente diminuzione dei tassi di sepsi postoperatoria. Sebbene questo modello sembri aver raggiunto il suo obiettivo, l'assegnazione di nuovi dati al set di addestramento dopo la sua implementazione creerebbe uno scenario problematico. Per questi motivi, la valutazione degli algoritmi basati su ML rimane complicata ma realizzabile con un'adeguata previdenza e intuizione. L'impegno per la futura manutenzione del modello è essenziale quando il ML viene applicato in sistemi dinamici, come quelli che potenzialmente influiscono sull'assistenza ai pazienti.

ML offre la possibilità di ampliare le nostre attuali conoscenze e migliorare la ricerca relativa all'assistenza sanitaria. Sebbene all'inizio queste tecniche possano sembrare ingombranti, molte risorse open source e materiali introduttivi sono prontamente disponibili. Inoltre, la creazione di partnership e collaborazioni con i membri della comunità della scienza dei dati aiuterà a migliorare la comprensione di questi argomenti da parte dei ricercatori sanitari e a guidare l'innovazione per migliorare i risultati sanitari. Pertanto, quando possibile e appropriato, l'incorporazione di queste

tecniche nell'armamentario della ricerca chirurgica dovrebbe essere incoraggiata a esplorare e far avanzare questa promettente, ma relativamente inesplorata, area di studio.

5.3 - Tabelle

Table 1. Preoperative data for the original cohort and validation cohort, further divided by grade of cholecystitis

Parameter	nGC	GC	Overall	p/α
Age (years)	56	71	57	<0.01
Sex (male)	666 (42%)	47 (23%)	713 (43%)	0.11
BMI	25.8	25.8	25.8	1
Comorb.	1016	72	1088	0.17
- CV	617	63	680	0.16
- COPD	76	18	94	0.47
- DM	141	15	156	0.44
- Renal Ins.	38	5	43	0.49
ASA				<0.01
-1	224	6	230	
-2	947	20	967	
-3	372	38	410	
-4	22	10	32	
Fever	249	41	290	0.40
Murphy's	392	56	448	0.32
Lab				
- WBC	8.3±3.9	12.1±6.1	8.5±4.1	<0.01
- CRP	2.2±5.2	16.1±13.1	3.1±6.8	<0.01
- Total Bil.	0.9±0.8	1.3±1.2	0.9±0.9	<0.01
- Direct Bil.	0.4±1.5	0.6±1	0.4±1.5	0.01
- Lipase	94±584	319±1918	103±681	<0.01
- Creatinine	0.9±0.4	1.2±1.1	0.9±0.5	0.07
- PLT	237±78	258±114	238±81	0.37
Imaging	890 (57%)	61 (81%)	951 (58%)	0.07

Figure 1. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve for the final output of the algorithm.

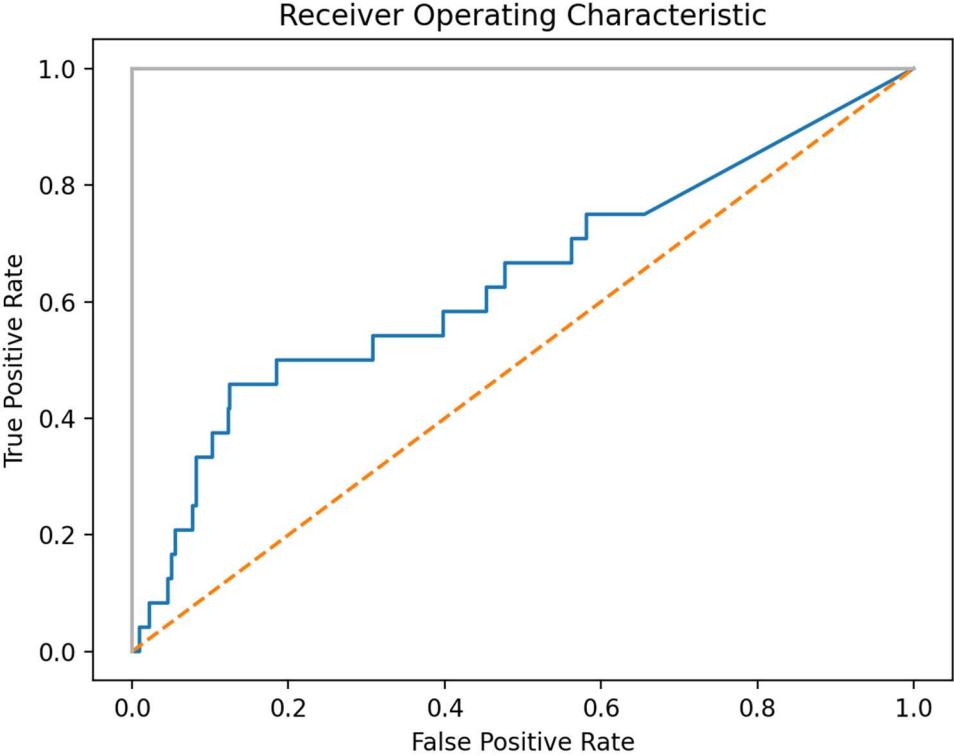


Figure 2. Inverse accuracy by epoch

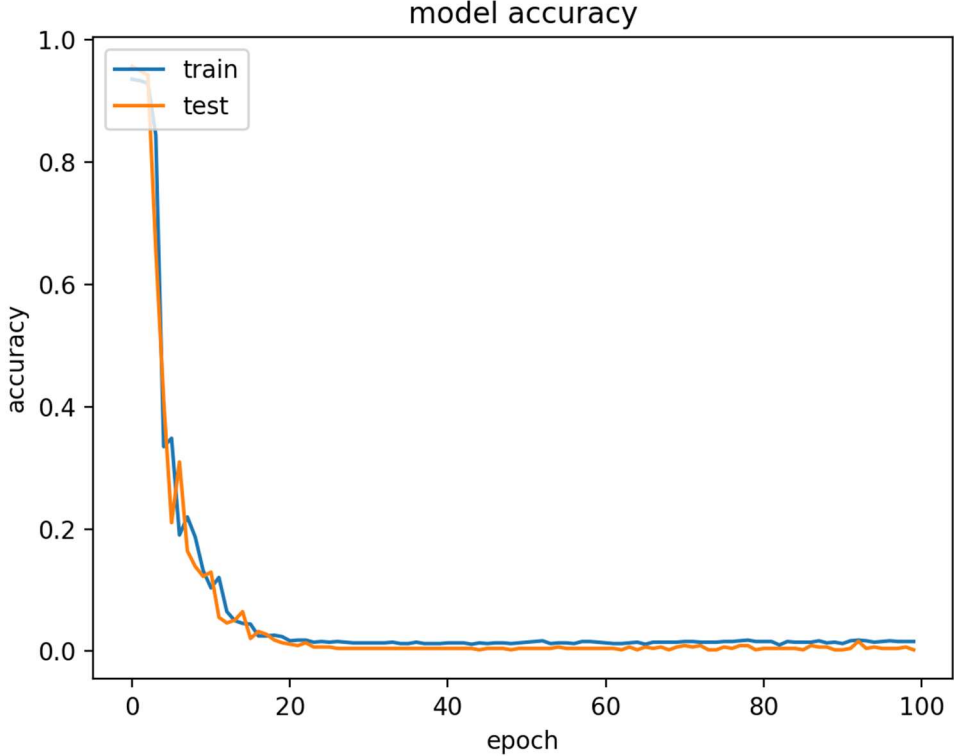
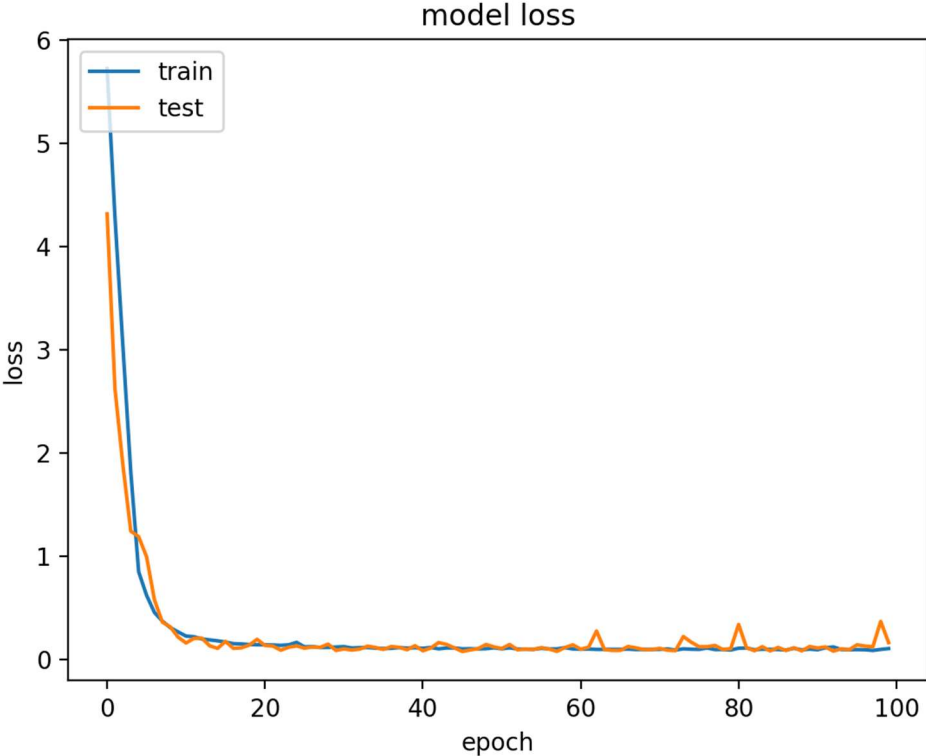


Figure 3. Model loss by epoch



7.0 - CONCLUSIONE

La colecistite acuta è una malattia comune con alta prevalenza e notevoli costi sociali. Colpisce circa il 10-25% della popolazione adulta e circa il 20% di questi svilupperà complicazioni che richiedono un intervento chirurgico. Negli ultimi 25 anni si è registrato un aumento della prevalenza della patologia. Tale aumento è ascrivibile all'aumento dei fattori predisponenti (soprattutto nei paesi occidentali) e ad un aumento della longevità (essendo la litiasi della colecisti e le sue complicanze una malattia dell'anziano). Sebbene sia una patologia benigna, è oggi una malattia che influisce significativamente sui costi sociali, sia diretti (i costi sanitari per l'ospedalizzazione e per le cure) sia indiretti (la convalescenza e le giornate lavorative perse con conseguente diminuzione della produttività).

Le complicanze legate all'evoluzione della malattia comportano un aumento della degenza ma anche un aumento delle complicanze post-operatorie. In numerosi studi in letteratura possiamo trovare come l'intervento chirurgico in urgenza aumenti il tasso di complicanze post-operatorie. Tali numeri rimangono alti anche in questi anni di miglioramento della tecnologia a supporto del chirurgo.

Con il nostro studio abbiamo pensato di raccogliere dati sulle colecistectomie eseguite per litiasi della colecisti (sia in elezione che in urgenza) di due centri universitari (il Policlinico Sant'Orsola di Bologna e l'Ospedale Umberto I di Roma – La Sapienza) e quelli di un centro ospedaliero dell'AUSL di Bologna (Ospedale di Bentivoglio). Il DB condiviso ha permesso di poter indagare in primo luogo i fattori responsabili della conversione e delle morbidità post-operatorie, l'incidenza dell'età sugli outcome operatori ed il timing di intervento. Tutti questi dati sono stati poi raccolti ed analizzati. Siamo giunti alla conclusione che non esistono fattori modificabili che possano in qualche modo "evitare" le complicanze post-operatorie. Esistono invece alcuni fattori modificabili, come il timing (già indicato dalle Tokyo Guideline 2018) e la gravità della patologia (la colecistite acuta gangrenosa). Pertanto dopo un primo periodo di analisi retrospettiva abbiamo utilizzato un algoritmo di Learning Machine per poter determinare quali colecisti debbano essere operate subito e quali possano beneficiare del "raffreddamento"

Nei prossimi anni, implementando l'algoritmo e aumentando i casi clinici, potremmo definire se tale algoritmo possa aiutare i clinici nella giusta scelta.

6.0 - BIBLIOGRAFIA

1. Collins C, Maguire D, Ireland A, et al. A Prospective Study of Common Bile Duct Calculi in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *Ann Surg.* 2004;239:28–33.
2. Menezes N, Marson LP, deBeaux AC, et al. Prospective analysis of a scoring system to predict choledocholithiasis. *Br J Surg.* 2000;87:1176–1181.
3. Davidson BR, Neoptolemos JP, Carr-Locke DL. Endoscopic sphincterotomy for common bile duct calculi in patients with gall bladder in situ considered unfit for surgery. *Gut.* 1988;29:114–120.
4. Santambrogio R, Bianchi P, Opocher E, et al. Prevalence and laparoscopic ultrasound patterns of choledocholithiasis and biliary sludge during cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech;* 1999;9:129–134
5. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 1974;290:484–487.
6. Tarantino G, Magistri P, Ballarin R, et al. Surgery in biliary lithiasis: from the traditional “open” approach to laparoscopy and the “rendezvous” technique. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16:595-601
7. Japan-gallstone-study-group. National survey for gallstone in Japan. *J Jpn Biliary Assoc.* 1998;12:276–293
8. Everhart JE, Khare M, Hill M, et al. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology.* 1999;117:632–639.
9. Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M. Linee guida sulla gestione delle pietre biliari comuni (CBDS). *Gut.* 2008 Lug;57(7):1004–21.
10. van Dijk AH, de Reuver PR, Besselink MG, et al. Assessment of available evidence in the management of gallbladder and bile duct stones: a systematic review of international guidelines. *HPB (Oxford).* 2017;19:297–309.
11. Jinfeng Z, Yin Y, Chi Z, et al. Management of impacted common bile duct stones during a laparoscopic procedure: A Retrospective Cohort Study of 377 Consecutive Patients. *Int J Surg.* 2016;32:1–5.
12. Madden JL. Common duct stones. Their origin and surgical management. *Surg Clin North Am.* 1973;53:1095–1113.
13. Saharia PC, Zuidema GD, Cameron JL. Primary common duct stones. *Ann Surg.* 1977;185:598–604.
14. Glenn F. Postcholecystectomy choledocholithiasis. *Surg Gynecol Obstet.* 1972;134:249–252.

15. Tazuma S. Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:1075–1083.
16. Kaufman HS, Magnuson TH, Lillemoe KD, et al. The role of bacteria in gallbladder and common duct stone formation. *Ann Surg*. 1989;209:584–591; discussion 591-592.
17. Cetta FM. Bile infection documented as initial event in the pathogenesis of brown pigment biliary stones. *Hepatology*. 1986;6:482–489.
18. Swidsinski A, Ludwig W, Pahlig H, et al. Molecular genetic evidence of bacterial colonization of cholesterol gallstones. *Gastroenterology*. 1995;108:860–864.
19. Wang CC, Tsai MC, Wang YT, et al. Role of Cholecystectomy in Choledocholithiasis Patients Underwent Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Sci Rep*. 2019;9:2168-2174
20. Tseng CW, Chen CC, Chen TS, et al. Can computed tomography with coronal reconstruction improve the diagnosis of choledocholithiasis? *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:1586–1589.
21. Richard F, Boustany M, Britt LD. Accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography for diagnosing stones in the common bile duct in patients with abnormal intraoperative cholangiograms. *Am J Surg*. 2013;205:371–373
22. Patiño JF, Quintero GA. Asymptomatic cholelithiasis revisited. *World J Surg*. 1998 Nov;22(11):1119–24.
23. Sama C, Labate AMM, Taroni F, Barbara L. Epidemiology and Natural History of Gallstone Disease. *Semin Liver Dis*. 1990 Aug;10(03):149–58.
24. Chávez KV, Márquez-González H, Aguirre I, Orellana JC. Prognostic risk factors for conversion in laparoscopic cholecystectomy. *Updates Surg*. 2018 Mar;70(1):67–72.
25. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg*. 1995;180:101-125
26. Pucher PH, Brunt LM, Davies N, Linsk A, Munshi A, Rodriguez HA, et al. Outcome trends and safety measures after 30 years of laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and pooled data analysis. *Surg Endosc*. 2018;32(5):2175–83
27. Panni RZ, Strasberg SM. Preoperative predictors of conversion as indicators of local inflammation in acute cholecystitis: strategies for future studies to develop quantitative predictors. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2018 Jan 1;25(1):101–8.
28. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):55–72.

29. Asai K, Watanabe M, Kusachi S et al. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery associated with the severity characteristics according to the Tokyo guidelines. *Surg Today*. 2014;44:2300-2304.
30. Ambe PC, Christ H, Wassenberg D. Does the Tokyo guidelines predict the extent of gallbladder inflammation in patients with acute cholecystitis? A single center retrospective analysis. *BMC Gastroenterol*, 2015;15:142-150.
31. Paul Wright G, Stilwell K, Johnson J et al. Predicting length of stay and conversion to open cholecystectomy for acute cholecystitis using the 2013 Tokyo Guidelines in a US population. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015;22:795-801.
32. Gurusamy K, Samraj K, Gluud C et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg*, 2010;97:141-150.
33. Yokoe M, Takada T, Strasberg S Metal. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20:35-46.
34. Chang TC, Lin MT, Wu MH et al. Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology*. 2009;56:26-28.
35. Coccolini F, Catena F, Pisano M, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015;18:196–204.
36. Song G-M, Wei Bian X-TZ, et al. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: early or delayed? Evidence from a systematic review of discordant meta-analyses. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(23).
37. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing 2015*. 2015. (ST/ESA/SER.A/390)
38. Yetkin G, Uludag M, Oba S, et al. Laparoscopic cholecystectomy in elderly patients. 2009, *JLS*. 2009; 13: 587–591.
39. Tambyraja AL, Kumar S, Nixon SJ. Outcome of laparoscopic cholecystectomy in patients 80 years and older. *World J Surg*. 2004; 28: 745–748.
40. Uecker J, Adams M, Skipper K, Dunn E. Cholecystitis in the octogenarian: is laparoscopic cholecystectomy the best approach? *Am Surg*. 2001, 67: 637–40.
41. Brunt LM, Quasebarth MA, Dunnegan DL, Soper NJ. Outcomes analysis of laparoscopic cholecystectomy in the extremely elderly. *Surg Endosc*. 2001; 15: 700–5.

42. Weber D. Laparoscopic surgery, an excellent approach in elderly patients. *Arch Surg.* 2003; 138; 1083–88.
43. Nielsen LBJ, Harboe MK, Bardram L. Cholecystectomy for the elderly: no hesitation for otherwise healthy patients. *Surg Endosc.* 2014; 28: 171–77.
44. Agrusa A, Romano G, Frazzetta G, Chianetta D, Sorce V, Di Buono G, Gulotta G. Role and outcomes of laparoscopic cholecystectomy in the elderly. *Int J Surg.* 2014; 12: 37–9.
45. Cirocchi R, Del Sol A, Morelli U, Cattorini L, La Mura F, Napolitano V, Rossetti B, Giustozzi G, Sciannameo F. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis [Article in Italian]. *G Chir.* 2008;29(6-7):305-311.
46. Wiggins T, Markar SR, Mackenzie H, et al. Evolution in the management of acute cholecystitis in the elderly: population-based cohort study. *Surg Endosc.* 2018;32(10):4078–86.
47. Loozen CS, Van Santvoort HC, Van Duijvendijk P, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicentre randomised clinical trial. *BMJ.* 2018;363:k3965.
48. Agrawal R, Sood KC, Agarwal B. Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecistectomy in acute cholecistitis. *Surg Res Pract.* 2015:349801.
49. Low JK, Barrow P, Owera A et al. Timing of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: evidence to support early interval surgery. *Am Surg.* 2007;73:1188-1192.
50. Ohta M, Iwashita Y, Yada K. Operative timing of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in a Japanese institute. *JSLs.* 2012;16:65-71.
51. Hirota M, Takada T, Kawarada Y. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:78-82.
52. Koo KP, Thirlby RC. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: What is the optimal time for operation? *Arch Surg.* 1996;131:540-544.
53. Lujan JA, Parrilla P, Robles R, Marin P, Torralba JA, GarciaAyllon J. Laparoscopic Cholecystectomy Vs Open Cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis: a prospective study. *Arch Surg.* 1998;133:173-175.
54. Hershkovitz Y, Kais H, Halevy A, et al. Interval laparoscopic cholecystectomy: what is the best timing for surgery? *Isr Med Assoc J.* 2016;18:10-12.
55. Saber A, Hokkam EN. Operative outcome and patient satisfaction in early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Minim Invasive Surg.* 2014;2014:162643.

56. Festi D, Dormi A, Capodicasa S, Staniscia T, Attili AF, Loria P, et al. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol*. 2008;14:5282-9
57. Bingener J, Richards ML, Schwesinger WH, Strodel WE, Sirinek KR. Laparoscopic cholecystectomy for elderly patients: gold standard for golden years? *Arch Surg*. 2003; 138: 531-5.
58. Hazzan D, Geron N, Golijanin D, Reissman P, Shiloni E. Laparoscopic cholecystectomy in octogenarians. *SurgEndosc*. 2003; 17: 773-6.
59. Coenye KE, Jourdain S, Mendes da Costa P. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in the elderly: a retrospective study. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52: 17-21.
60. Decker G, Goergen M, Philippart P, Mendes da Costa P. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in geriatric patients. *ActaChir Belg*. 2001; 101: 294-9.
61. Kwon AH, Matsui Y. Laparoscopic cholecystectomy in patients aged 80 years and over. *World J Surg*. 2006; 30: 1204-10.
62. Nilsson E, Fored CM, Granath F, Blomqvist P. Cholecystectomy in Sweden 1987-1999: a nationwide study of mortality and preoperative admissions. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40: 1478-85.
63. Tambyraja AL, Kumar S, Nixon SJ. POSSUM scoring for laparoscopic cholecystectomy in the elderly. *ANZ J Surg*. 2005; 75: 550-2.
64. Yi N-J, Han H-S, Min S-K. The safety of a laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis in high-risk patients older than sixty with stratification based on ASA score. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2006; 15: 159-64
65. Masamichi Yokoe, Tadahiro Takada, Steven M. Strasberg, Joseph S. Solomkin, Toshihiko Mayumi, Harumi Gomi, Henry A. Pitt, O. James Garden, Seiki Kiriya, Jiro Hata, Toshifumi Gabata, Masahiro Yoshida, Fumihiko Miura, Kohji Okamoto, Toshio Tsuyuguchi, Takao Itoi, Yuichi Yamashita, Christos Dervenis, Angus C. W. Chan, Wan-Yee Lau, Avinash N. Supe, Giulio Belli, Serafin C. Hilvano, Kui-Hin Liau, Myung-Hwan Kim, Sun-Whe Kim, Chen-Guo Ker. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20:35-46: DOI 10.1007/s00534-012-0568-9.
66. Kuy S, Sosa JA, Roman SA, Desai R, Rosenthal RA. Age matters: a study of clinical and economic outcomes following cholecystectomy in elderly Americans. *Am J Surg*. 2011; 201: 789-796.

67. Tucker JJ, Yanagawa F, Grim R, Bell T, Ahuja V. Laparoscopic cholecystectomy is safe but underused in the elderly. *Am Surg.* 2011; 77: 1014–1020.
68. Philip Rothman J, Burcharth J, Pommergaard H-C, Viereck S, Rosenberg J. Preoperative Risk Factors for Conversion of Laparoscopic Cholecystectomy to Open Surgery - A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Dig Surg.* 2016;33(5):414–23.
69. Coffin SJ, Wrenn SM, Callas PW, Abu-Jaish W. Three decades later: investigating the rate of and risks for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2018 Feb;32(2):923–9.
70. 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 Dec;6(6):800–5.
71. Kanaan SA, Murayama KM, Merriam LT, Dawes LG, Prystowsky JB, Rege RV, et al. Risk factors for conversion of laparoscopic to open cholecystectomy. *J Surg Res.* 2002 Jul;106(1):20–4.
72. Sain AH. Laparoscopic cholecystectomy is the current “gold standard” for the treatment of gallstone disease. *Ann Surg.* 1996 Nov;224(5):689–90.
73. Keus F, de Jong J a. F, Gooszen HG, van Laarhoven CJHM. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD006231.
74. Lipman JM, Claridge JA, Haridas M, Martin MD, Yao DC, Grimes KL, et al. Preoperative findings predict conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Surgery.* 2007 Oct;142(4):556–63; discussion 563-565.
75. Ballal M, David G, Willmott S, Corless DJ, Deakin M, Slavin JP. Conversion after laparoscopic cholecystectomy in England. *Surg Endosc.* 2009 Oct;23(10):2338–44.
76. Ibrahim S, Hean TK, Ho LS, Ravintharan T, Chye TN, Chee CH. Risk factors for conversion to open surgery in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg.* 2006 Sep;30(9):1698–704.
77. van der Steeg HJJ, Alexander S, Houterman S, Slooter GD, Roumen RMH. Risk factors for conversion during laparoscopic cholecystectomy - experiences from a general teaching hospital. *Scand J Surg.* 2011;100(3):169–73.
78. Kama NA, Kologlu M, Doganay M, Reis E, Atli M, Dolapci M. A risk score for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Am J Surg.* 2001 Jun;181(6):520–5.

79. Angrisani L, Lorenzo M, De Palma G, Sivero L, Catanzano C, Tesauro B, et al. Laparoscopic cholecystectomy in obese patients compared with nonobese patients. *Surg Laparosc Endosc.* 1995 Jun;5(3):197–201.
80. Ammori BJ, Vezakis A, Davides D, Martin IG, Larvin M, McMahon MJ. Laparoscopic cholecystectomy in morbidly obese patients. *Surg Endosc.* 2001 Nov;15(11):1336–9.
81. Karayiannakis AJ, Polychronidis A, Perente S, Botaitis S, Simopoulos C. Laparoscopic cholecystectomy in patients with previous upper or lower abdominal surgery. *Surg Endosc.* 2004 Jan;18(1):97–101.
82. Rosen M, Brody F, Ponsky J. Predictive factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg.* 2002 Sep;184(3):254–8.
83. Schäfer M, Krähenbühl L, Büchler MW. Predictive factors for the type of surgery in acute cholecystitis. *Am J Surg.* 2001 Sep;182(3):291–7.
84. Alponat A, Kum CK, Koh BC, Rajnakova A, Goh PM. Predictive factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg.* 1997 Aug;21(6):629–33.
85. O’Leary DP, Myers E, Waldron D, Coffey JC. Beware the contracted gallbladder - Ultrasonic predictors of conversion. *Surgeon.* 2013 Aug;11(4):187–90.
86. Clark JR, Wills VL, Hunt DR. Cirrhosis and laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2001 Jun;11(3):165–9.
87. Antoniou SA, Antoniou GA, Makridis C. Laparoscopic treatment of Mirizzi syndrome: a systematic review. *Surg Endosc.* 2010 Jan;24(1):33–9.
88. Wysocki A, Bobrzynski A, Krzywon J, Budzynski A. Laparoscopic cholecystectomy and gallbladder cancer. *Surg Endosc.* 1999 Sep;13(9):899–901.
89. Cagir B, Rangraj M, Maffucci L, Herz BL. The learning curve for laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg.* 1994 Dec;4(6):419–27.
90. Hu ASY, Menon R, Gunnarsson R, de Costa A. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery - A systematic literature review of 30 studies. *Am J Surg.* 2017 Nov;214(5):920–30.
91. Yang TF, Guo L, Wang Q. Evaluation of Preoperative Risk Factor for Converting Laparoscopic to Open Cholecystectomy: A Meta-Analysis. *Hepatogastroenterology.* 2014 Jun;61(132):958–65

92. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205–13
93. Lee NW, Collins J, Britt R, Britt LD. Evaluation of preoperative risk factors for converting laparoscopic to open cholecystectomy. *Am Surg.* 2012 Aug;78(8):831–3.
94. Tang B, Cuschieri A. Conversions during laparoscopic cholecystectomy: risk factors and effects on patient outcome. *J Gastrointest Surg.* 2006 Aug;10(7):1081–91
95. Ishizaki Y, Miwa K, Yoshimoto J, Sugo H, Kawasaki S. Conversion of elective laparoscopic to open cholecystectomy between 1993 and 2004. *Br J Surg.* 2006 Aug;93(8):987–91.
96. Vaccari S, Lauro A, Cervellera M, Palazzini G, Casella G, Santoro A, et al. Cholecystectomy for acute cholecystitis in octogenarians: impact of advanced age on postoperative outcome. *Minerva Chir.* 2019 Aug;74(4):289–96.
97. Cappellani A, Cacopardo B, Zanghì A, Cavallaro A, Di Vita M, Alfano G, et al. Retrospective survey on laparoscopic cholecystectomy in the cirrhotic patient. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008 Aug;12(4):257–60.
98. Sanabria JR, Gallinger S, Croxford R, Strasberg SM. Risk factors in elective laparoscopic cholecystectomy for conversion to open cholecystectomy. *J Am Coll Surg.* 1994 Dec;179(6):696–704.
99. Ho HS, Mathiesen KA, Wolfe BM. The impact of laparoscopic cholecystectomy on the treatment of symptomatic cholelithiasis. *Surg Endosc.* 1996 Jul;10(7):746–50.
100. Ercan M, Bostanci EB, Teke Z, Karaman K, Dalgic T, Ulas M, et al. Predictive factors for conversion to open surgery in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2010 Jun;20(5):427–34.
101. Boerma D, Rauws EAJ, Keulemans YCA, Janssen IMC, Bolwerk CJM, Timmer R, et al. Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Sep 7;360(9335):761–5.
102. Sarli L, Iusco DR, Roncoroni L. Preoperative endoscopic sphincterotomy and laparoscopic cholecystectomy for the management of cholecystocholedocholithiasis: 10-year experience. *World J Surg.* 2003 Feb;27(2):180–6.
103. Cheema S, Brannigan AE, Johnson S, Delaney PV, Grace PA. Timing of laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Ir J Med Sci.* 2003 Sep;172(3):128–31.

104. Schiphorst AHW, Besselink MGH, Boerma D, Timmer R, Wiezer MJ, van Erpecum KJ, et al. Timing of cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones. *Surg Endosc.* 2008 Sep;22(9):2046–50.
105. Salman B, Yilmaz U, Kerem M, Bedirli A, Sare M, Sakrak O, et al. The timing of laparoscopic cholecystectomy after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in cholelithiasis coexisting with choledocholithiasis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(6):832–6.
106. Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M, et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Jan;20(1):1–7.
107. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan;25(1):41–54.
108. Yamashita Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 surgical management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Jan;20(1):89–96.
109. Wevers KP, van Westreenen HL, Patijn GA. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: C-reactive protein level combined with age predicts conversion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2013 Apr;23(2):163–6.
110. Teckchandani N, Garg PK, Hadke NS, Jain SK, Kant R, Mandal AK, et al. Predictive factors for successful early laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: a prospective study. *Int J Surg.* 2010;8(8):623–7.
111. Moyson J, Thill V, Simoens C, Smets D, Debergh N, Mendes da Costa P. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in the elderly: a retrospective study of 100 patients. *Hepatogastroenterology.* 2008 Dec;55(88):1975–80.
112. Lai PB, Kwong KH, Leung KL, Kwok SP, Chan AC, Chung SC, et al. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 1998 Jun;85(6):764–7.
113. Lo CM, Liu CL, Fan ST, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg.* 1998 Apr;227(4):461–7.
114. Johansson M, Thune A, Nelvin L, Stiernstam M, Westman B, Lundell L. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2005 Jan;92(1):44–9.

115. Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A, Kumar R, Chumber S, Parshad R, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Surg Endosc.* 2004 Sep;18(9):1323–7.
116. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Lai EC, Wong J. Early decision for conversion of laparoscopic to open cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. *Am J Surg.* 1997 Jun;173(6):513–7.
117. Popkharitov AI. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Nov;393(6):935–41.
118. Brodsky A, Matter I, Sabo E, Cohen A, Abrahamson J, Eldar S. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: can the need for conversion and the probability of complications be predicted? A prospective study. *Surg Endosc.* 2000 Aug;14(8):755–60.
119. Hadad SM, Vaidya JS, Baker L, Koh HC, Heron TP, Hussain K, et al. Delay from symptom onset increases the conversion rate in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Surg.* 2007 Jun;31(6):1298–1201; discussion 1302-1303
120. Vaccari S, Lauro A, Cervellera M, Casella G, D’Andrea V, Di Matteo FM, et al. Early versus delayed approach in cholecystectomy after admission to an emergency department. A multicenter retrospective study. *G Chir.* 2018 Aug;39(4):232–8
121. Bouassida M, Madhioub M, Kallel Y, Zribi S, Slama H, Mighri MM, et al. Acute Gangrenous Cholecystitis: Proposal of a Score and Comparison with Previous Published Scores. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2021 Jun;25(6):1479–86
122. Beam, A.L.; Kohane, I.S. Big Data and Machine Learning in Health Care. *JAMA* 2018, 319, 1317–1318.
123. Gillies, R.J.; Kinahan, P.E.; Hricak, H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016, 278, 563–577.
124. Bishop, C.M. *Pattern Recognition and Machine Learning*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2006.
125. Cantisani, V.; Grani, G.; Tovoli, F.; Piscaglia, F.; Catalano, C. Artificial Intelligence: What Is It and How Can It Expand the Ultrasound Potential in the Future? *Ultraschall Med.* 2020, 41, 356–360.
126. Thomas, J.; Ledger, G.A.; Mamillapalli, C.K. Use of artificial intelligence and machine learning for estimating malignancy risk of thyroid nodules. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2020, 27, 345–350
127. Bini, F.; Pica, A.; Azzimonti, L.; Giusti, A.; Ruinelli, L.; Marinozzi, F.; Trimboli, P. Artificial Intelligence in Thyroid Field—A Comprehensive Review. *Cancers* 2021, 13, 4740.