



UNIVERSITA' SAPIENZA DI ROMA

Facoltà di Medicina e Odontoiatria

Dottorato di Ricerca

in Tecnologie Avanzate in Chirurgia

Colecistectomia Laparoscopica Clipless con dissettore ad ultrasuoni versus Colecistectomia Laparoscopica Tradizionale in regime di Day Surgery. Studio Prospettico Randomizzato.

Relatore

Prof. V. D'Andrea

Dottorando

Dott. Francesco Saverio Mari

Correlatore

Prof. A. Brescia

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

Indice

Indice	pag. 2
Capitolo 1 – Introduzione	
1.1 Litiasi della colecisti	pag. 3
1.2 Colectomia laparoscopica	pag. 12
1.3 Complicanze della colectomia laparoscopica	pag. 14
1.4 Emostasi e diresi tissutale	pag. 18
1.5 Tecnologia ad ultrasuoni per emostasi e diresi tissutale	pag. 21
1.6 Obiettivi dello studio	pag. 23
Capitolo 2 – Materiali e Metodi	
2.1 Pazienti	pag. 24
2.2 Colectomia laparoscopica clipless	pag. 25
2.3 Valutazione intraoperatoria ed outcome	pag. 27
2.4 Analisi statistica	pag. 28
Capitolo 3 – Risultati	pag. 29
Capitolo 4 – Discussione	pag. 32
Capitolo 5 – Conclusioni	pag. 35
Bibliografia	pag. 36

Capitolo 1 – Introduzione

1.1 *Litiasi della Colecisti*

La litiasi della colecisti o colelitiasi è un'affezione dell'apparato digerente con alta prevalenza e notevoli costi sociali. Le stime riportano una prevalenza di circa il 10-15% della popolazione, con un'incidenza che aumenta con l'avanzare dell'età e nel sesso femminile. All'età di 60 anni approssimativamente il 25% delle donne ed il 12% degli uomini hanno litiasi della colecisti. In Italia vi sono circa 2,5 milioni di persone affette da calcolosi biliare con un'incidenza di circa 135.000 nuovi casi l'anno.

Negli Stati Uniti ogni anno si spendono per la colelitiasi dagli otto ai dieci miliardi di dollari che rappresentano quasi l'1,5% della spesa sanitaria e la colecistectomia è il più comune intervento chirurgico addominale eseguito negli Stati Uniti ¹.

In Italia la spesa economica legata alla calcolosi delle vie biliari si aggira intorno agli 800 milioni di euro l'anno.

Gli studi epidemiologici sono stati resi possibili dall'avvento dell'ecografia, metodica non invasiva, altamente sensibile ed applicabile su larga scala. E' stata riportata una differente prevalenza di colelitiasi tra le popolazioni, verosimilmente legata a fattori genetici e ambientali più che a differenze nel reclutamento dei soggetti nei diversi studi. I dati epidemiologici, specialmente le differenze etniche, gli studi condotti all'interno dei gruppi familiari e nei gemelli sottolineano l'importanza di fattori genetici nel determinare la suscettibilità alla formazione dei calcoli. Si viene così a configurare una complessa interazione tra fattori di origine ambientale e i prodotti di multipli geni ancora sconosciuti.

Nonostante la frequenza di tale patologia, la sua patogenesi rimane in gran parte da chiarire.

Attualmente sono presi in considerazione tre principali fattori patogenetici:

- a) l'aumento della saturazione di colesterolo nella bile;
- b) l'accelerato processo di nucleazione dei cristalli di colesterolo;
- c) l'alterata motilità della colecisti con conseguente stasi biliare.

Metabolismo biliare del colesterolo e colelitiasi

La supersaturazione di colesterolo svolge un ruolo chiave nella patogenesi della litiasi come concausa, accanto alla quale s'inseriscono altri meccanismi tra cui la presenza di fattori nella bile che determinano un'accelerata nucleazione del colesterolo e alterazioni della motilità colecistica che creano una stasi biliare all'interno della colecisti stessa.

Diversi studi dimostrano che nella bile di soggetti litiasici tenuta in laboratorio a 37°C, il colesterolo tende a nucleare molto più rapidamente (6-7 giorni) rispetto alla bile di soggetti normali (oltre 15-20 giorni)². Questo fenomeno è stato attribuito alla presenza di fattori pronucleanti, ma non vi sono sufficienti prove che non esistano fattori antinucleanti nella bile del soggetto sano. Uno dei più importanti fattori pronucleanti identificato, è la *glicoproteina mucina*, secreta in eccesso dalla colecisti nella bile litogena³.

L'indice di saturazione del colesterolo "*Cholesterol Saturation Index*" (CSI) è stato elaborato da Carey e Small studiando i limiti di solubilità del colesterolo in relazione al variare della quantità della lecitina e dei sali biliari^{4,5}. Questo valore è stato elaborato su curve ottenute *in vitro* dalla massima capacità di solubilizzazione di colesterolo da parte dei fosfolipidi e degli acidi biliari. Comparando le percentuali molari di colesterolo di un campione di bile prelevato con sondaggio duodenale con la massima capacità di solubilizzazione del colesterolo (ottenute sperimentalmente *in vitro*) per quella concentrazione di fosfolipidi e di acidi biliari realmente misurati nella bile, si ottiene il CSI. Quando il CSI è > 1 , la bile è considerata supersatura e il colesterolo viene trasportato prevalentemente da vescicole, le quali possono fondersi per formare aggregati multivescicolari o vescicole multilamellari che possono interagire con la mucina, costituendo veri e propri nuclei da cui si formano i cristalli monoidrati di colesterolo^{5,6}.

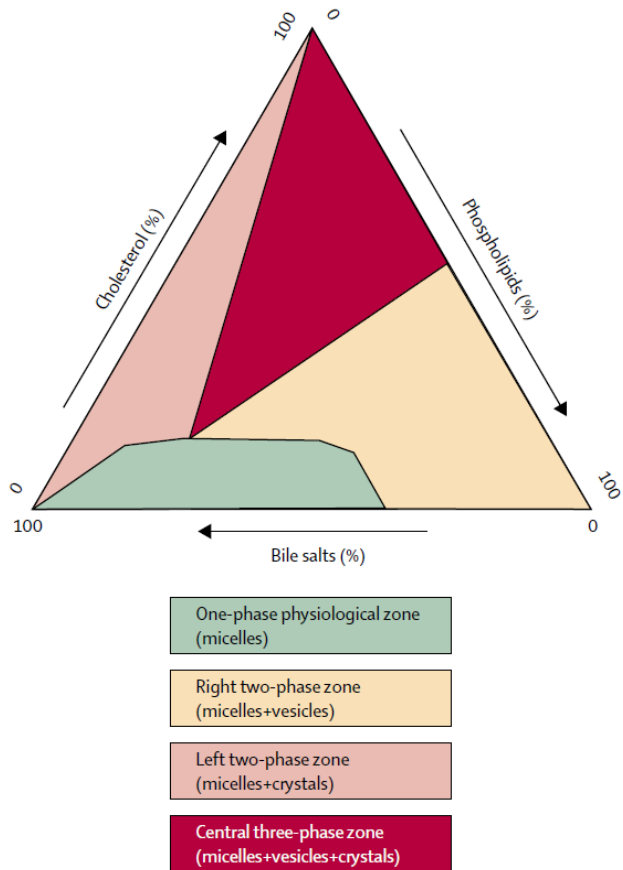


Figura 1 – Triangolo di Admiral and Small

La presenza di cristalli non comporta necessariamente la formazione del calcolo. Per la formazione del calcolo è indispensabile che i cristalli siano conglobati tra di loro; in questa fase la mucina riveste sicuramente un ruolo importante ⁷. Una volta formato il nucleo d'aggregazione, la deposizione sulla sua superficie esterna di altri cristalli o di sali di calcio porta all'accrescimento del calcolo.

L'analisi della bilie dei pazienti litiasici ha mostrato, rispetto ai soggetti normali: una maggiore percentuale molare di colesterolo, un aumento del contenuto totale di proteine, alterazioni qualitative delle lecitine ed un aumento della percentuale molare di acido desossicolico ⁸⁻¹³.

Nel paziente affetto da colelitiasi è stato anche evidenziato un alterato metabolismo degli acidi biliari con una riduzione della loro secrezione e del loro ricircolo all'interno della circolazione entero-epatica ¹⁴.

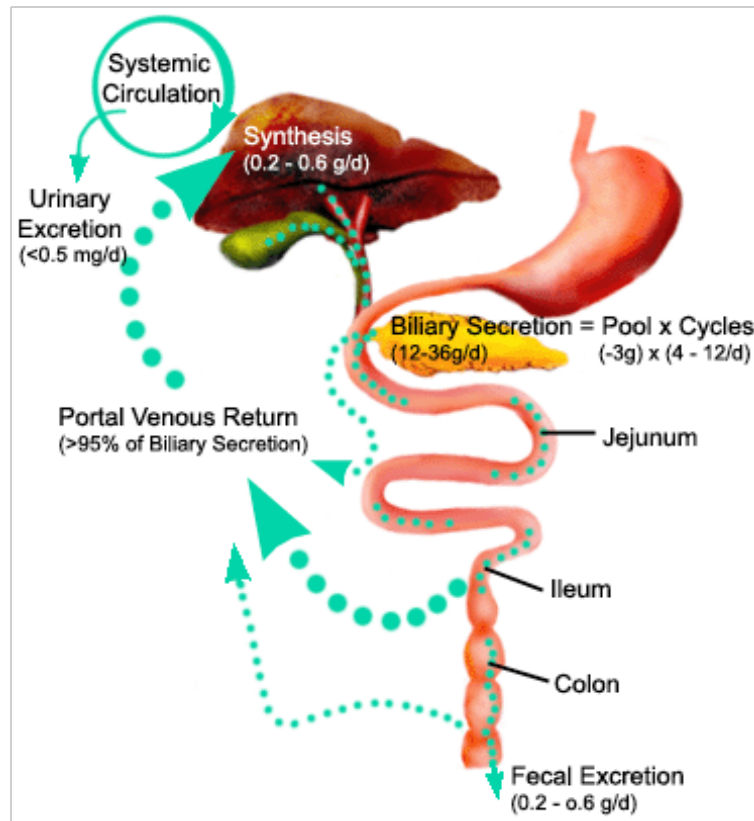


Figura 2 – Ciclo degli Acidi Biliari

Alla base di queste alterazioni del contenuto e del metabolismo della bile vi sarebbero mutazioni genetiche a carico dei geni che codificano per enzimi epatici regolatori dei lipidi, recettori epatici per le lipoproteine e proteine correlate, trasportatori intracellulari dei lipidi epatici e intestinali, trasportatori di membrana dei lipidi epatici e intestinali, fattori di trascrizione epatici regolatori dei lipidi, colecistochinina e suoi recettori e mucine biliari.¹⁵⁻¹⁷

Il miglioramento della risoluzione delle sonde ecografiche e più recentemente, l'introduzione nella pratica clinica dell'ultrasonografia endoscopica, ha evidenziato la presenza nella colecisti di sabbia biliare o di piccoli calcoli non visibili all'ecografia convenzionale. La microlitiasi è considerata uno stadio precoce nella patogenesi calcolotica.

Alterata motilità della colecisti e colelitiasi

I difetti motori della colecisti potrebbero svolgere un ruolo fondamentale poiché la mancata *clearance* dei cristalli biliari favorirebbe l'aggregazione e la successiva crescita del calcolo. Evidenze nell'uomo (pazienti affetti da somatostatiniomi e/o terapie croniche con analoghi della somatostatina, nutrizione parenterale totale,

gravidanza etc.) suggeriscono l'esistenza di una causa motoria, primitiva, nello sviluppo della colelitiasi, ma tuttora non esistono dati univoci nella maggior parte dei soggetti litiasici studiati ^{18,19}.

A favore di un ruolo primario della motilità della colecisti nello sviluppo di litiasi, esistono una serie di condizioni in cui è stata documentata l'esistenza di una alterata motilità della colecisti. Infatti, i pazienti sottoposti a nutrizione parenterale totale hanno un'aumentata incidenza di colelitiasi che viene ridotta dalla stimolazione dello svuotamento della colecisti indotto dalla somministrazione della colecistochinina ^{18,20}. Nelle donne in gravidanza, in cui è noto il maggior rischio di sviluppare calcoli, dopo il primo trimestre si osserva un aumento del volume di base e residuo ed una diminuzione della percentuale di svuotamento attribuibile ad un aumento dei livelli di progesterone che ha un effetto inibitorio sulla motilità della colecisti ^{21,22}. Nei pazienti obesi è stato dimostrato un ridotto svuotamento della colecisti con un aumentato residuo post-prandiale rispetto ai soggetti normopeso e questo potrebbe spiegare la maggiore incidenza di colelitiasi nell'obeso ²³.

In conclusione, seppure vi sono ancora alcune incertezze sulla patogenesi della colelitiasi, possiamo dedurre che la formazione dei calcoli è principalmente legata alla presenza di una bile supersatura di colesterolo a cui si associa una stasi prolungata della bile nella colecisti per una sua alterata motilità.



Figura 3 – Colecisti con Calcoli

L'iniziale formazione del piccolo calcolo di colesterolo prosegue poi con l'accrescimento dell'aggregato per deposizione non solo di colesterolo ma anche di altre sostanze presenti nella bile come sali di calcio, bilirubina, proteine, acidi biliari, detriti. Sulla base della loro composizione i calcoli biliari sono classificati in:

- a. calcoli di colesterolo puro (frequenza 10% circa, solitari, grandi, rotondi)
- b. calcoli pigmentari (frequenza 10% circa, costituiti da bilirubina non coniugata, calcio ed altro materiale organico; non contengono colesterolo; sfaccettati)
- c. calcoli misti (frequenza 80% circa, costituiti da colesterolo per il 70%, sali di calcio, bilirubina, proteine, acidi biliari, detriti; di solito multipli, possono essere rotondi o sfaccettati, lisci o rugosi)

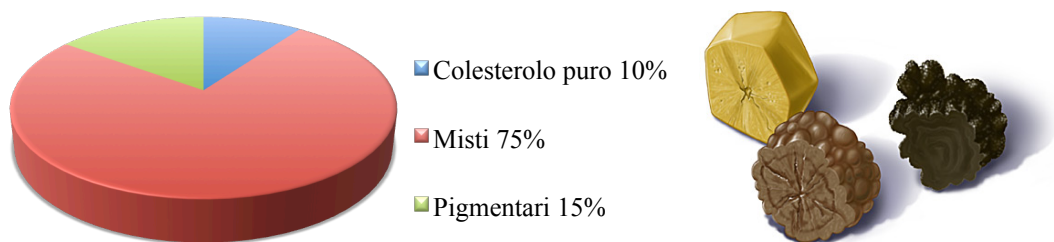


Figura 4 - Composizione del Calcoli Biliari

La presenza di calcoli all'interno della colecisti configura la condizione patologica di colelitiasi che nella maggior parte dei casi decorre asintomatica dando sintomi importanti soltanto in una ridotta percentuale di casi.

Dopo il primo episodio sintomatico, rappresentato di solito da una colica biliare, i pazienti tendono ad avere sintomi recidivanti, generalmente coliche ripetute anche a breve distanza di tempo l'una dall'altra.

La calcolosi della colecisti può decorrere attraverso quattro fasi successive:

- **La formazione di calcoli**
- **La fase asintomatica**
- **La fase delle coliche biliari**
- **La fase delle complicazioni**

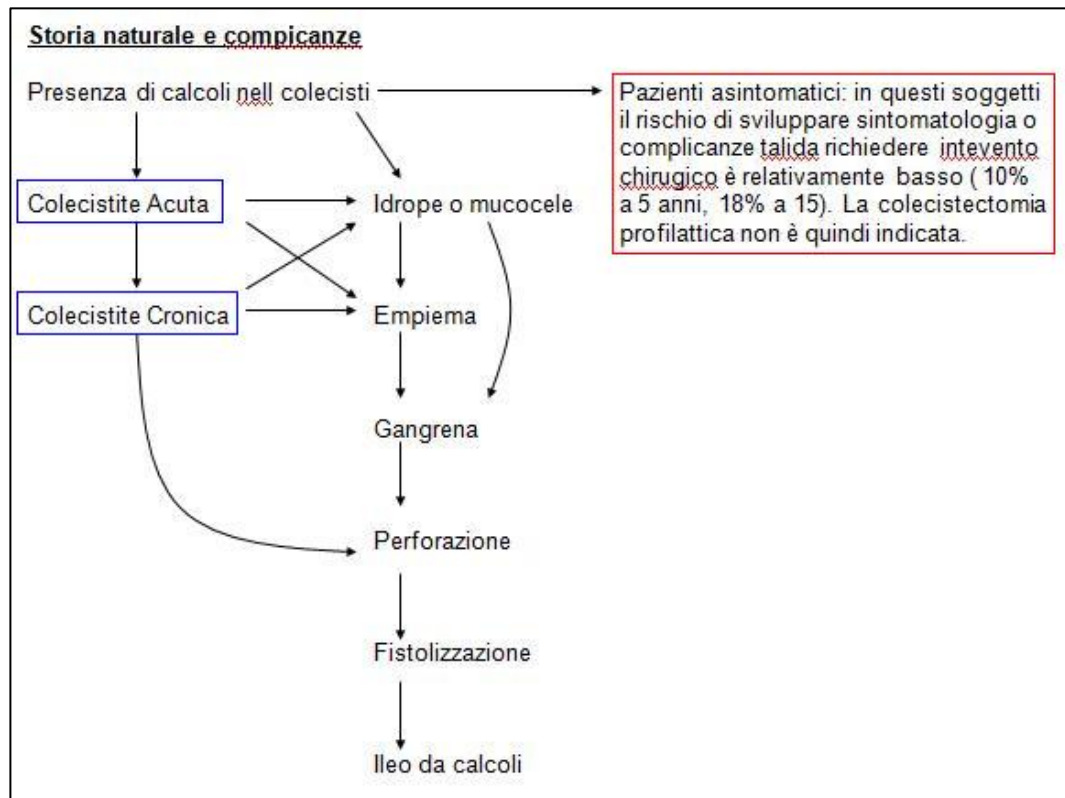


Figura 5 – Storia naturale della colelitiasi.

Durante la fase asintomatica, i soggetti affetti da colelitiasi avvertono solo sintomi generici come periodici o costanti disturbi della digestione come eruttazioni, bruciore di stomaco, gonfiore di pancia, doloretto addominali insistenti, digestione laboriosa, flatulenza, stipsi o diarrea. Questi sintomi spesso trascurati o banalizzati vengono ricondotti alla calcolosi della colecisti solo dopo il riscontro occasionale in corso di accertamenti per altre patologie.

Ogni anno, una percentuale variabile tra 1-2% di questi pazienti diverrà sintomatico o accuserà delle complicazioni ma ci sono persone che rimarranno per tutta la vita nella fase asintomatica.

La fase sintomatica vede come sintomo principale la colica biliare. Questi episodi si manifestano con dolore intenso a livello dell'ipocondrio destro e del mesogastrio e spesso il dolore si diffonde posteriormente ed in alto verso la scapola destra.

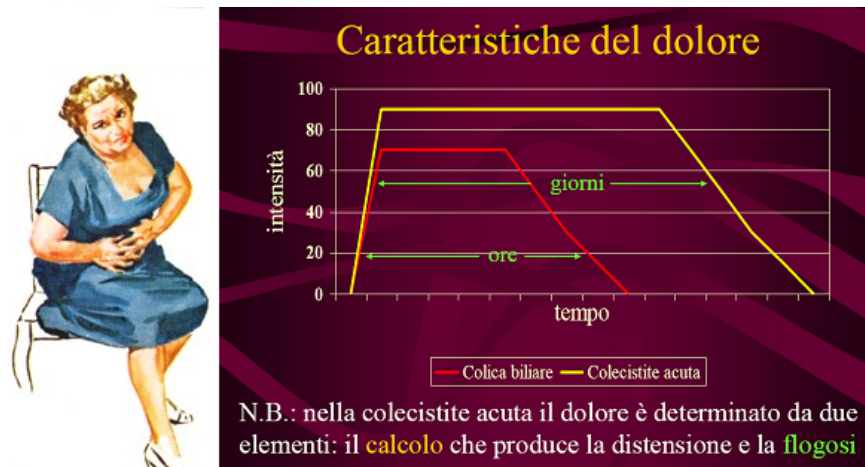


Figura 6 – Caratteristiche del dolore da colica biliare

La permanenza dei calcoli all'interno della colecisti porta all'infiammazione delle pareti della colecisti che insieme al mancato clearing a causa del ridotto svuotamento della colecisti possono favorire l'infezione della colecisti. Si ha così la colecistite acuta è caratterizzata da un dolore più intenso e duraturo rispetto alla colica biliare ed è spesso associata a leucocitosi ed innalzamento degli indici di flogosi. Tale condizione può evolvere nell'empiema della colecisti o cronicizzare.

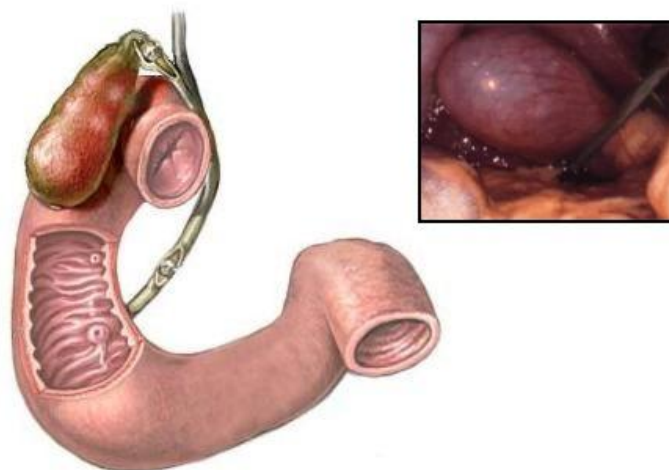


Figura 7 – Colecistite acuta

La colecistite cronica caratterizzata da ripetuti episodi clinici o subclinici di infiammazione della colecisti porta ad un ispessimento delle pareti della colecisti e può portare alla formazione di fistole biliari (sindrome di Mirizzi) o aumentare il rischio di tumore della colecisti.

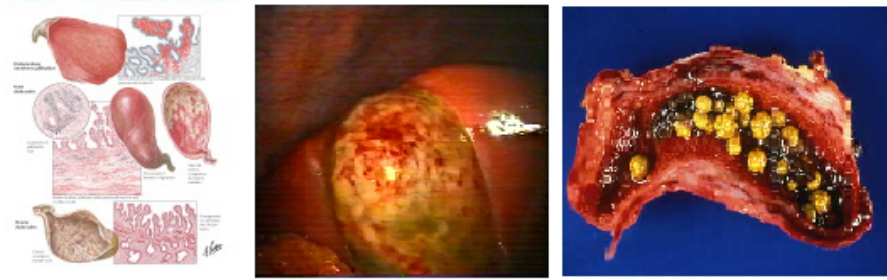


Figura 8 – Colecistite cronica

La fuoriuscita di calcoli dalla colecisti, invece, può portare all'ostruzione della via biliare principale con conseguente ittero e colangiti.

Tra le complicanze da calcolosi del coledoco troviamo:

- pancreatite acuta
- fistola biliare
- colangiti ricorrenti

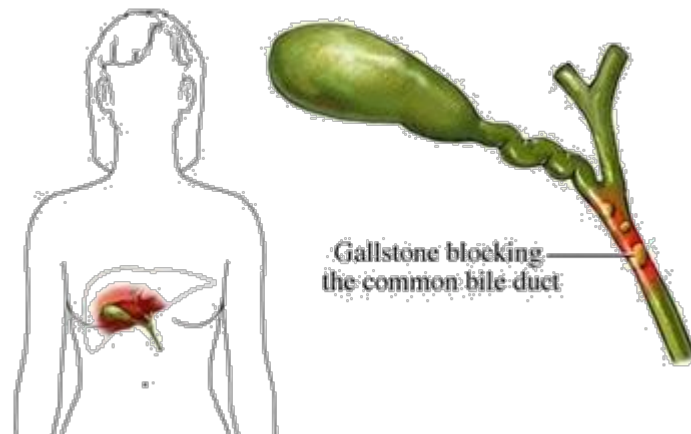


Figura 9 – Calcolosi del Coledoco

1.2 *Colecistectomia laparoscopica*

La laparoscopia nasce nel 1929 quando *Heinz Kalk*, un ginecologo tedesco, sviluppò un sistema con lenti a 135 gradi che permetteva di esplorare la cavità addominale ed eseguire biopsie epatiche. La prima manovra "operativa" che si è aggiunta alla semplice osservazione è stata la biopsia epatica, introdotta da alcuni gastroenterologi in alternativa alla più rischiosa biopsia percutanea. Il primo a introdurre tecniche laparoscopiche a scopo terapeutico fu negli anni '60 il ginecologo tedesco *Kurt Semm*, che ha introdotto anche importantissime e geniali innovazioni tecniche come il primo sistema d'insufflazione per mantenere lo pneumoperitoneo.

Nel 1982 con la realizzazione di una telecamera di ridotte dimensioni che si poteva connettere a un laparoscopio nacque la *Videolaparoscopia*.

Nel 1987 il francese *Philippe Mouret* ha praticato con successo la prima colecistectomia laparoscopica ²⁴. Questo intervento ha mostrato da subito notevoli vantaggi rispetto alla procedura open ed accresciuto enormemente l'interesse dei chirurghi generali per le tecniche laparoscopiche ²⁵.

La significativa riduzione dei tempi di degenza postoperatoria, la quasi totale assenza di dolore e la notevole diminuzione dei costi sociosanitari oltre che l'esperienza accumulata con la colecistectomia laparoscopica, hanno spinto alcuni chirurghi a sperimentare nuove tecniche alternative ad interventi sia in elezione sia in urgenza, dimostrando che l'interesse era giustificato dall'efficacia sul piano terapeutico, oltre che diagnostico.

Nasce così la moderna chirurgia laparoscopica e si diffonde in molti centri chirurgici e, soprattutto, è estesa con successo a un sempre maggior numero di affezioni.

Nel 1991, a pochi dall'introduzione della colecistectomia laparoscopica, l'esperienza e i brillanti risultati ottenuti da alcuni chirurghi fanno ipotizzare la possibilità di dimettere i pazienti lo stesso giorno dell'intervento chirurgico ²⁶.

La colecistectomia laparoscopica verso la fine degli anni '90 è eseguita in regime di day surgery in alcuni centri americani e scandinavi, anche se nella maggior parte dei casi i pazienti pernottano presso apposite strutture alberghiere adiacenti gli ospedali ²⁷⁻³¹.

Dopo il 2000 con l'introduzione sistemi di visione, dissezione e coagulazione sempre più sofisticati si è assistito ad una forte riduzione delle complicanze delle procedure laparoscopiche. Questa implementazione tecnologia insieme all'acquisizione di sempre maggiore esperienza da parte dei chirurghi ha consentito ad alcuni centri ospedalieri di

eseguire la colecistectomia laparoscopica, su pazienti selezionati, routinariamente in regime di day surgery³²⁻³⁴.

La continua introduzione di sistemi di visione, di dissezione-coagulazione e di chiusura dei vasi o dotti ha portato ad una costante evoluzione della tecnica chirurgica della colecistectomia laparoscopica portando ad una progressiva riduzione del numero e delle dimensioni degli accessi dei trocars. L'utilizzo di strumenti polifunzionali e pluriuso ha permesso negli ultimi anni di ridurre i costi della procedura che sommandosi al risparmio garantito dalla ridottissima degenza ha consentito di eguagliare se non ridurre i costi rispetto alla colecistectomia open.

1.3 Complicanze della colecistectomia laparoscopica

L'intervento di colecistectomia laparoscopica come tutti gli interventi chirurgici non è scevro da complicanze che talvolta possono essere anche molto severe. Il progressivo miglioramento dei sistemi di visione, di dissezione e coagulazione, di chiusura dei vasi e dotti e di prensione insieme all'acquisizione di sempre maggiore esperienza ha permesso di ridurre significativamente l'incidenza e la gravità delle complicanze durante e dopo colecistectomia laparoscopica. In alcuni casi come nel caso delle lesioni da ago di Veress abbiamo assistito alla scomparsa del tipo di complicanze grazie al cambiamento della tecnica d'induzione dello pneumoperitoneo.

È possibile dividere le complicanze della colecistectomia laparoscopica in base al tempo di presentazione in intraoperatorie, postoperatorie precoci e postoperatorie tardive.

Complicanze intraoperatorie

Le complicanze intraoperatorie durante l'intervento di colecistectomia laparoscopica sono legate a tutte le fasi dell'intervento.

Abbiamo quindi complicanze dovute alla creazione del pneumoperitoneo, all'introduzione dei trocar operatori, alla fase di dissezione delle strutture del triangolo di Calot, alla fase della chiusura e sezione dell'arteria e del dotto cistico ed alla fase di estrazione della colecisti³⁵.

Tra le prime troviamo le lesioni vascolari dei grossi vasi, queste sono estremamente rare ma la loro gravità può essere considerata a dir poco devastante. Questo tipo di lesioni rappresentano la seconda causa di morte durante gli interventi in laparoscopia (la prima causa è costituita dalle complicanze anestesilogiche).

Come riportato da Usal in una review di oltre 2500 interventi in VL, la percentuale di lesioni vascolari ammonta allo 0.1 - 0.25% con una mortalità dello 8.8% circa³⁶.

La mortalità scende al 4.1% nel caso di lesioni vascolari al triangolo di Calot (vena porta e rami, arteria epatica e rami).

Dai dati riportati in letteratura (vedi tabella 1), si evince che la maggioranza delle lesioni si verifica nelle prime fasi dell'intervento durante l'induzione del pneumoperitoneo con ago di Veress e a causa dell'introduzione cieca del 1° trocar.

L'inserzione dei trocar successivi, effettuata sotto controllo visivo, è gravata da un tasso di complicanze vascolari minimo.

Autore	Casi	Lesioni	%	Sede della lesione
Holden	2201	3	0.14	arteria e vena iliaca destra, arteria ipogastrica sinistra
Wherry	9130	10	0.11	arterie iliache comuni
Sigman	1028		0.13	
Fried	1676	2	0.11	arteria iliaca, ramo vena porta
Deziel	77604	193	0.25	aorta, vena cava, vasi iliaci, arteria epatica, vena porta
Usal	1372	3	0.43	v. porta, aorta, v. cava inferiore; 3 casi nei primi
	2589	0	0.11	1372 interventi (4 anni), successivamente nessuna lesione
Casaccia	772	1	0.12	arteria iliaca, 1 caso su 772 VLC e 1030
	1030		0.09	interventi in VL

Tabella 1. Lesioni Vascolari in corso di colecistectomia laparoscopica

Sono rarissimi, invece, i casi descritti in letteratura di lesione dei grossi vasi addominali (ad esclusione dell'ilo epatico) provocata al di fuori della fase iniziale d'introduzione dell'ago di Veress e dei trocars.

L'esperienza dell'operatore sembra essere molto importante nella genesi del danno vascolare da ago di Veress e I trocar che sembra principalmente legato a chirurghi in learning curve.

Sempre dovute alla fase dell'introduzione dell'ago di Veress e dei Trocars sono le lesioni viscerali. Queste che occorrono principalmente a carico del piccolo intestino e del colon trasverso sono identificate nella maggior parte dei casi durante l'intervento e quindi corrette magari attraverso una conversione in chirurgia open²⁷.

L'utilizzo della tecnica denominata "open laparoscopy" che prevede l'inserzione sotto visione diretta del primo trocars e quindi della creazione del pneumoperitoneo (senza

l'utilizzo dell'ago di Veress) si è dimostrata molto più sicura ed efficace tanto da farla divenire il gold standard ²⁶.

L'inserzione degli altri trocars anche se eseguita sotto visione diretta, può portare a lesioni dei vasi epigastrici o dei vasi della parete addominale che provengono superiormente dai rami intercostali e toracici anteriori e inferiormente dai rami lombari e ipogastrici. La portata di questi vasi è modesta, ma possono essere causa anche di emorragie imponenti. Anche i piccoli vasi muscolari possono essere fonte di un sanguinamento.

In questi casi, di solito, il sanguinamento si limita allo spessore della parete con la formazione di un ematoma ma può anche estendersi si facendosi strada tra il foglietto parietale del peritoneo e lo strato muscolo-fasciale esterno con possibile rottura in un secondo tempo. Molto più raramente l'emorragia avviene nel peritoneo, con formazione di raccolte anche di svariate decine di millilitri.

Queste ultime emorragie sono spesso subdole nella formazione perchè durante l'intervento sono tamponate dalla presenza stessa del trocar e dalla contropressione del pneumoperitoneo. Quando viene rimosso il pneumoperitoneo e il trocar il vaso è in uno stato di spasmo e il sanguinamento può essere minimo o addirittura assente. Nelle ore successive, dopo la risoluzione dello spasmo vasale, si manifesta l'emorragia. Le lesioni dei vasi della parete addominale anche se spesso evidenti durante l'intervento possono, quindi, rappresentare anche complicanze postoperatorie precoci.

L'utilizzo di alcune precauzioni come ad esempio la transilluminazione della sede d'inserzione e la verifica visiva durante l'intervento riducono l'incidenza ma non evitano del tutto queste complicanze.

Durante la fase dell'isolamento degli elementi del triangolo di Calot e della chiusura e sezione dell'arteria e del dotto cistico possono verificarsi lesioni dell'arteria epatica, della vena porta o delle vie biliari. Queste complicanze particolarmente temibili si identificano solitamente durante l'intervento e quindi possono essere corrette immediatamente. L'incidenza delle lesioni dei vasi dell'ilo epatico è molto simile a quella delle lesioni delle vie biliari e si attestano intorno allo 0,2% ^{30,31}.

Queste lesioni sono principalmente legate ad un errata interpretazione dell'anatomia oppure alla dispersione laterale degli strumenti di dissezione e coagulo utilizzati ³¹.

Le lesioni possono essere tangenziali o possono interrompere il vaso a pieno canale. In ogni caso il sanguinamento o lo spillage biliare è quasi sempre immediatamente ben evidente. Queste lesioni sono più frequenti nel corso delle VLC complesse dove la flogosi acuta o gli esiti di una flogosi ormai trattata distorcono l'anatomia del triangolo di Calot rendendola difficilmente identificabile. In presenza di una sezione dell'arteria epatica o di uno dei suoi rami si induce una ischemia segmentaria del fegato che di norma è ben tollerata, invece una lesione della vena porta o uno dei suoi rami può portare ad un'imponente emorragia in caso di lesione parziale mentre una chiusura completa può portare ad una congestione venosa intestinale fino all'infarto oltre alla congestione biliare epatica³¹.

1.4 Emostasi e dieresi tissutale

Durante un intervento chirurgico, soprattutto se condotto in laparoscopia, la possibilità di avere a disposizione uno strumento che sia in grado di garantire un'ottima emostasi e un'efficiente dieresi tissutale è oramai un'esigenza irrinunciabile della moderna chirurgia. Nell'ultimo ventennio, la ricerca farmaceutica si è concentrata nello sviluppo di nuove tecnologie che consentissero ad un singolo strumento di garantire un'ottima efficacia in entrambe le azioni.

La capacità di emostasi di uno strumento è legata alla sua possibilità di generare una chiusura stabile di un vaso sanguigno mediante la coagulazione delle proteine tissutali. Tale azione si ottiene innalzando la temperatura del sito di applicazione dell'energia fino al punto di ottenere la denaturazione delle proteine e del collagene e quindi la formazione del coagulo. Nel passato l'emostasi veniva eseguita mediante l'utilizzo del cauterio uno strumento di metallo che veniva preriscaldato e quindi applicato al sito chirurgico in modo che trasferisse il calore al tessuto da coagulare. L'evoluzione tecnologica ha permesso di migliorare questo strumento con l'inserimento di una resistenza elettrica. I significativi limiti in termini di efficacia e sicurezza dell'elettrocauterio hanno spinto verso la ricerca di nuove soluzioni per l'innalzamento della temperatura del tessuto. La ricerca in questo campo è stata rivolta all'identificazione di una modalità di trasmissione del calore che garantisse il raggiungimento rapido e stabile della temperatura ideale alla coagulazione proteica senza il rischio di un surriscaldamento eccessivo del tessuto e limitando il più possibile la dispersione laterale del calore. Il coagulo ottenuto deve poi essere più stabile possibile tanto da resistere alla pressione sanguigna del paziente.

Al contrario, il taglio deve ottenere la divisione rapida e precisa del tessuto andando a rompere i legami proteici e colla genici creando una separazione quanto più possibilmente netta del tessuto. Anche in questo caso l'azione di taglio dovrebbe essere quanto più possibile limitata al sito di contatto tra lo strumento e il tessuto.

In sintesi la ricerca tecnologica è stata rivolta all'ideazione di uno strumento che consentisse attraverso differenti azionamenti di tagliare e dissociare i tessuti e coagulare le strutture vascolari, riducendo al minimo la dispersione laterale dell'energia.

Il primo strumento ideato, l'elettrobisturi, è in grado di ottenere il taglio e il coagulo dei tessuti attraverso gli effetti termici indotti dall'applicazione della corrente elettrica.

L'elettrobisturi utilizza corrente alternata con frequenza dell'ordine delle centinaia di kHz (radio frequenza) perché questa induce solo l'effetto termico nel tessuto che attraversa e non l'effetto faradico e l'elettrolitico. Si ottiene così un surriscaldamento localizzato al sito di applicazione dell'elettricità senza indurre la stimolazione neuromuscolare e senza il danneggiamento del tessuto circostante. In modo strettamente dipendente dalla forma dell'elettrodo attivo, dalla velocità con cui questo viene mosso, dall'intensità della corrente a radiofrequenza che si utilizza e, principalmente dalla sua forma d'onda, si ottengono azioni di taglio, di coagulo (per essiccamento o per folgorazione), oppure di taglio e coagulo insieme.

Utilizzando un elettrodo sottile ed una forma d'onda della corrente sinusoidale, di ampiezza costante e sufficientemente elevata da innalzare la temperatura del punto di contatto oltre la soglia di ebollizione, si ottiene la vaporizzazione dell'acqua contenuta nelle cellule e nei liquidi extracellulari con la conseguente separazione del tessuto. In questo si manifesta l'azione di taglio (vedi figura 40).

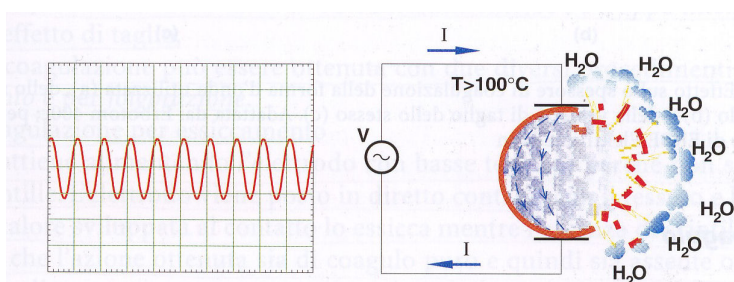


Figura 10. Forma d'onda relativa al taglio (a sinistra) e suo effetto sulle cellule (a destra)

Per ottenere la coagulazione con il bisturi elettrico occorre alimentare l'elettrodo con una corrente intermittente in modo che la quantità di calore sviluppata non produca l'esplosione delle cellule e quindi il taglio del tessuto, ma solo un loro riscaldamento in modo tale che l'acqua esca dalla cellula senza distruggerla. Tuttavia anche con corrente intermittente, se questa è troppo intensa si verifica l'effetto di taglio.

La coagulazione può essere ottenuta con due diversi procedimenti:

- Coagulazione per essiccamento: si ottiene alimentando l'elettrodo con basse tensioni perché non si generino scintille. L'elettrodo viene posto in diretto contatto con il tessuto e la quantità di calore sviluppata al contatto lo essicca mentre l'assenza di scintille garantisce che l'azione ottenuta sia di coagulo puro e quindi sia assente ogni effetto di taglio;
- Coagulazione per folgorazione: si ottiene alimentando l'elettrodo con alte tensioni in maniera tale che con l'elettrodo separato dal tessuto possano scoccare uno o più

archi elettrici il cui effetto termico produce la coagulazione. In questo caso poiché la corrente che alimenta l'elettrodo è intermittente, gli archi che si generano si estinguono e si riformano in luoghi sempre diversi; il calore generato è così distribuito su una superficie di tessuto assai più ampia di quanto non si verifichi nel caso dell'unico arco prodotto per attuare il taglio. La minore quantità di calore generata non distrugge le cellule e produce in modo prevalente coagulazione.

La forma d'onda della corrente che alimenta l'elettrodo attivo è intermittente e questa caratteristica viene ottenuta con “pacchetti” di segnale sinusoidale ciascuno dei quali può essere composto da uno o più cicli.

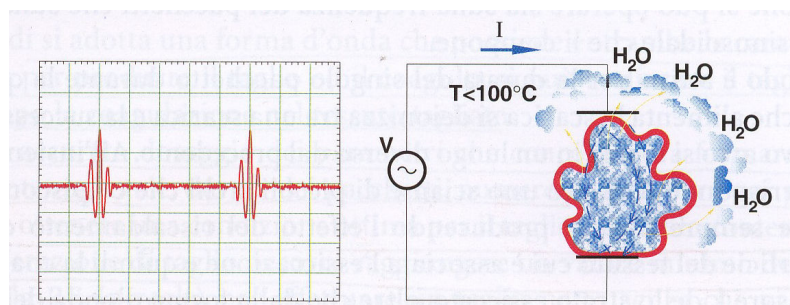


Figura 11. Forma d'onda relativa al coagulo (a sinistra) e suo effetto sulle cellule (a destra)

Infine, per realizzare il taglio e nello stesso tempo la coagulazione nel tessuto tagliato si adotta una forma d'onda che possiede entrambe le caratteristiche necessarie per produrre il taglio ed il coagulo.

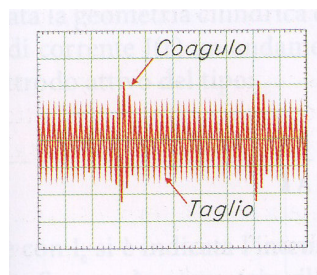


Figura 12. Forma d'onda relativa al taglio e al coagulo contemporanei

Negli ultimi anni l'evoluzione di questa tecnologia ha portato all'introduzione nelle sale operatorie di strumenti sempre più efficaci in termini di coagulazione dei tessuti ma con discreti limiti per quanto riguarda la dieresi tissutale. La separazione dei tessuti ottenuta dall'azione elettrica è limitata dalla imprecisione dell'arco elettrico e dalla significativa dispersione laterale del surriscaldamento tissutale. Inoltre la necessità di avere elettrodi di discrete dimensioni per ottenere una buona coagulazione ha limitato l'ergonomia degli strumenti che non hanno una buona capacità di dissezione dei tessuti.

L'evoluzione della chirurgia laparoscopica ha innalzato la richiesta di strumenti sempre più performanti spingendo le aziende medicali ad una continua ricerca di nuove soluzioni.

L'introduzione della tecnologia ad ultrasuoni aveva come obiettivo proprio quello di poter migliorare l'azione di taglio garantendo una buona coagulazione e riuscendo ad avere strumenti ergonomici in grado di eseguire una buona dissezione.

1.5 *Emostasi e diresi tissutale con dissettore ad ultrasuoni*

I limiti legati all'utilizzo dell'elettrobisturi in chirurgia laparoscopica hanno spinto le aziende medicali alla ricerca di nuove soluzioni per la dissezione/coagulazione.

Lo sviluppo della tecnologia ad ultrasuoni applicata alla dissezione e coagulazione tissutale ha portato alla creazione di strumenti costituiti da un sistema in grado di trasformare l'energia elettrica in una meccanica e da un manipolo alla cui estremità si trova una lama in titanio, che trasmette questa energia meccanica fino alla sua estremità portandola ad oscillare con un breve movimento longitudinale (circa 80µm) a frequenza elevatissima (55.5kHz, circa 55.000 volte al secondo).

Questa oscillazione provoca sul tessuto con il quale viene in contatto due effetti: l'effetto cavitazione ovvero l'esplosione delle cellule per la vaporizzazione delle molecole di acqua in esse contenute e l'effetto meccanico determinato dall'oscillazione della lama che provoca la distruzione anche dei tessuti fibrosi più resistenti. Si ottiene così la contemporanea separazione e coagulazione del tessuto. Incrementando o diminuendo la frequenza di oscillazione è possibile dosare l'effetto sul tessuto ottenendo una rapida separazione del tessuto a discapito della coagulazione (effetto taglio) o viceversa una miglior coagulazione del tessuto con un lento effetto di separazione (effetto coagulazione).

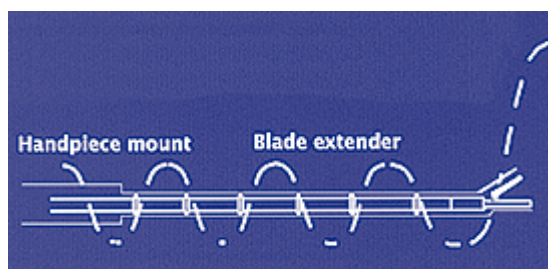


Figura 13. Movimento ultrasonico nell'asta dello strumento

Il principio alla base della coagulazione ultrasonica è simile a quello dell'elettrochirurgia o del laser. I vasi vengono compressi e chiusi da un coagulo proteico denaturato. Ciò che è differente è il modo in cui la proteina si denatura. Infatti l'elettrochirurgia ed il laser ottengono la formazione del coagulo surriscaldando i tessuti per denaturare la proteina. La prima tecnologia utilizza energia elettrica e la seconda energia luminosa. L'ultracision ottiene la denaturazione della proteina trasferendo ai tessuti energia meccanica sufficiente a rompere i legami terziari di idrogeno, e favorendo una generazione di calore interna dovuta alla frizione cellulare risultante dalla vibrazione ad alta frequenza del tessuto³⁷.

I grossi vasi sanguinano quando vengono sezionati dalla filata di un bisturi, ma non quando viene applicata una pressione con una superficie piatta della lama e questa viene azionata ultrasonicamente per un breve periodo di tempo (2-3 secondi). Si possono coagulare vasi di 2 mm di diametro (con lama ad uncino), di 3 mm di diametro (con lama smussa). Test di laboratorio e studi clinici confermano che con il dissectore ad ultrasuoni di ultima generazione si possono coagulare vasi fino a 7 mm di diametro³⁸.

Ulteriore vantaggio della tecnologia ad ultrasuoni rispetto all'elettrochirurgia è la ridotta dispersione laterale del calore che a volte può essere causa di lesioni iatrogene di strutture vicine al sito di applicazione.

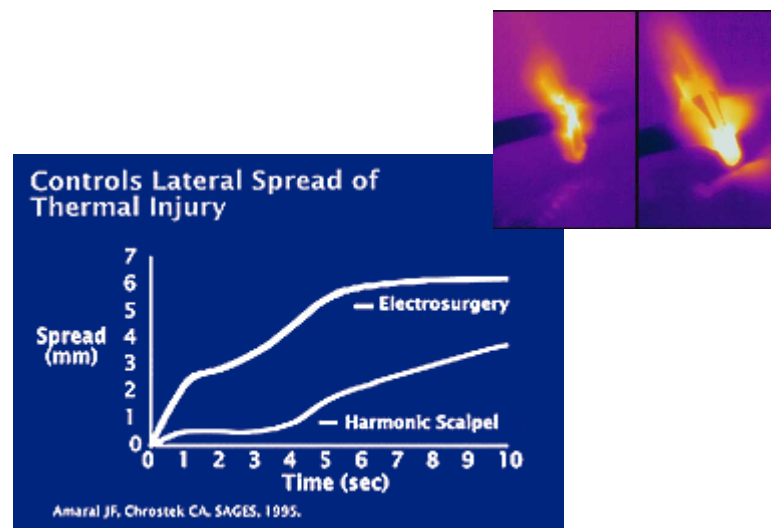


Figura 14. Dispersione laterale del calore: Ultrasuoni vs Elettrochirurgia

1.6 *Obiettivi dello studio*

L'introduzione di sistemi di dissezione-coagulazione altamente efficaci come quelli ad ultrasuoni ha aperto la strada ad interventi laparoscopici sempre più complessi dimostrando la possibilità di sigillare vasi del diametro fino a 7 mm.

L'abitudine all'utilizzo di strumenti di dissezione e coagulo avanzati nella chirurgia laparoscopica maggiore ha spinto molti chirurghi a trovare il modo di utilizzare questi strumenti anche negli interventi minori per non rinunciare agli indubbi vantaggi di queste tecnologie. In un clima di riduzione dei costi sanitari ed in particolar modo dei costi specifici di ogni singola procedura, negli ultimi anni abbiamo assistito al tentativo di ridurre i costi dei singoli interventi lavorando principalmente sulla degenza ospedaliera. Si è diffusa così, anche in Italia, l'abitudine di eseguire, in pazienti selezionati, la colecistectomia laparoscopica in regime di day surgery. Questa modalità di ricovero ha permesso di ridurre significativamente i costi di ogni singola procedura con stime intorno ai 2-4.000 Euro per singolo ricovero. La degenza breve ha però introdotto la necessità di un miglior controllo del rischio di complicanze a breve termine come l'emorragia postoperatoria o il leak biliare. Questo si è tradotto in un maggior uso di devices per migliorare l'emostasi (spugne emostatiche, colla di fibrina, dissettori-coagulatori avanzati) e per sigillare il dotto cistico (clippatrici avanzate) con un non trascurabile incremento dei costi intraoperatori. La razionalizzazione delle procedure chirurgiche in modo di ridurre il numero di dispositivi utilizzati durante gli interventi è il focus della ricerca in chirurgia in questo campo degli ultimi anni. È quindi evoluzione naturale di queste necessità il tentativo di eseguire la colecistectomia laparoscopica con un solo strumento che permetta anche di chiudere il dotto cistico in tutta sicurezza.

Il nostro studio nasce, quindi, dall'esigenza di valutare l'effettiva possibilità di utilizzare il dissetto ad ultrasuoni per eseguire la colecistectomia laparoscopica in day surgery sia come strumento di dissezione e coagulo che per sigillare il dotto cistico e l'arteria cistica. Un risultato positivo del nostro studio consentirebbe un utilizzo routinario del dissetto ad ultrasuoni nella colecistectomia laparoscopica in regime di day surgery con una razionalizzazione dei costi. Si avrebbe quindi la possibilità di non utilizzare clippatrici e strumenti di emostasi come spugne emostatiche o collanti biologici con una netta riduzione dei costi dei devices che compenserebbe il maggior costo del dissetto ad ultrasuoni. Si avrebbero anche degli ulteriori vantaggi in termini di riduzione dei tempi operatori e minor rischio di complicanze postoperatorie.

Capitolo 2 – Materiali e metodi

2.1 *Pazienti*

Sono stati valutati per l'arruolamento nel nostro studio tutti i pazienti con indicazione ad intervento di colecistectomia laparoscopica che si sono presentati presso la nostra struttura tra Gennaio 2010 e Febbraio 2016. Sono stati arruolati tutti i pazienti che rientrassero nei criteri di arruolamento per la day surgery (Età tra 18 e 65 aa, BMI <35, ASA I o II, residenza nel raggio di 50 minuti dall'ospedale, compliance psicologica, presenza di accompagnatore) e che non avessero controindicazioni per la tecnica laparoscopica (precedenti interventi maggiori nei quadranti superiori dell'addome). Sono stati infine esclusi i pazienti con controindicazioni alla tecnica clipless come sospetta o pregressa calcolosi della via biliare principale, dilatazione delle vie biliari, pregressa CPRE o colecistite in atto. Prima di essere arruolati nello studio i pazienti hanno firmato uno specifico consenso informato. I pazienti arruolati nello studio sono stati divisi in 2 gruppi, Clipless e Tradizionale, mediante una randomizzazione computer generata (si/no). Il gruppo Clipless prevedeva l'esecuzione della colecistectomia laparoscopica con il solo utilizzo del dissettore ad ultrasuoni (Ultracision LCS C5, Ethicon Endosurgery, Cincinnati, OH) anche per la chiusura del dotto e dell'arteria cistica mentre il gruppo Tradizionale prevedeva l'utilizzo di uno strumento monopolare (forbice o uncino) per la dissezione e coagulo e l'utilizzo di una clippatrice da 5 mm con clip di titanio per la chiusura del dotto e dell'arteria cistica. Lo studio ed il consenso informato sottoposto ai pazienti sono stati preliminarmente approvati dal comitato etico dell'Università Sapienza di Roma e lo studio è stato registrato su www.clinicaltrials.gov con il numero NCT01139385.

2.2 *Colecistectomia laparoscopica cliplless e tradizionale*

L'intervento chirurgico è stato eseguito da soli 3 operatori ed ha sempre previsto la stessa tecnica chirurgica. L'intervento è stato sempre condotto in anestesia generale con la medesima tecnica: premedicazione con midazolam 0,5 mg/kg e ondansetron 4 mg; l'induzione con la somministrazione di propofol 3,0-4,0 µg/ml e fentanyl 4,0-6,0 µg/kg in bolo, il mantenimento con cisatracurium besylate 0.1-0.15 mg/ml, propofol remifentanyl con tecnica TCI; controllo delle vie aeree garantito dall'utilizzo di un tubo endotracheale o di una maschera laringea; posizionamento di un sondino naso-gastrico, che verrà rimosso al termine dell'intervento, al fine di detendere lo stomaco. Il paziente viene posto in decubito supino, con arti inferiori abdotti, tra i quali si colloca il primo operatore. Il secondo e il terzo operatore si dispongono ai lati del letto operatorio.

Il primo trocar di 10 mm è stato introdotto a livello della cicatrice ombelicale con tecnica open laparoscopy ed è quindi stato creato il pneumoperitoneo con pressione di lavoro a 9 mmhg. Il secondo trocar da 5 mm è stato inserito a livello del fianco destro ed il terzo sempre da 5 mm a livello della regione sotto-xifoidea. In caso di necessità è stato introdotto un quarto trocar da 5 mm (vedi Figura 15).



Figura 15. Posizione dei trocars e degli strumenti

L'isolamento delle strutture del triangolo di Calot è stato eseguito nel gruppo Clipless mediante l'utilizzo del dissettore ad ultrasuoni che è poi stato utilizzato anche per chiudere con una singola applicazione in modalità "MIN" (coagulo) mantenuta attiva

fino alla completa separazione del dotto. Nella tecnica tradizionale il dotto cistico è stato chiuso con 2 clips di titanio sopra e sotto la zona di taglio. Stessa procedura è stata eseguita per l'arteria cistica. La colecisti è stata distaccata dal suo letto epatico sempre con l'utilizzo del dissektore ad ultrasuoni nel gruppo Clipless mentre con l'utilizzo di strumenti monopolari nel gruppo Tradizionale.

L'estrazione è stata condotta sempre per via trans-ombelicale con l'utilizzo dell'Endobag.

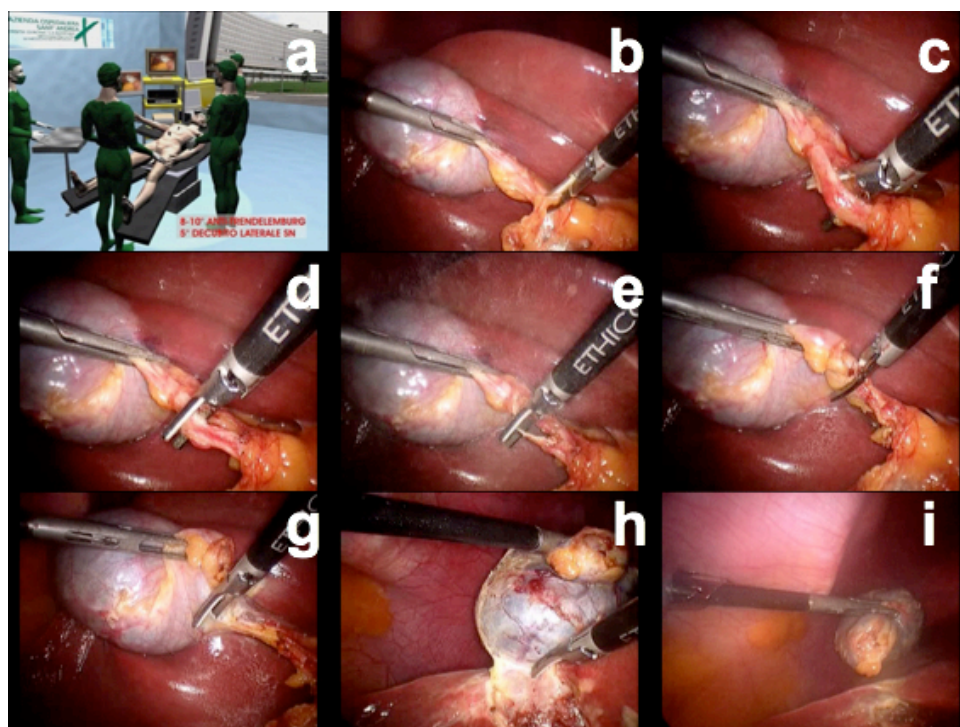


Figura 16. Fasi dell'intervento di colecistectomia con tecnica clipless: a, posizione del letto operatorio; b, preparazione del triangolo di Calot; c, isolamento del dotto cistico; d, chiusura del dotto cistico; e, sezione del dotto cistico; f, chiusura e sezione dell'arteria cistica; g, scollamento della colecisti dal letto epatico; h, completamento del distacco della colecisti dal letto epatico; i, colecisti distaccata dal letto epatico e pronta per essere portata all'esterno.

2.3 *Valutazione intraoperatoria ed outcome*

L'endpoint primario del nostro studio è stato la verifica della tenuta della chiusura del dotto cistico e dell'arteria eseguita mediante l'uso del dissettore ad ultrasuoni. Tale verifica è stata eseguita mediante la valutazione della mancata chiusura del dotto o dell'arteria cistica durante l'intervento e quindi della necessità di utilizzare clips ed indirettamente dalla rilevazione delle complicanze postoperatorie legate ad eventuali spandimenti biliari dal dotto cistico o sanguinamenti dall'arteria.

L'efficacia e la sicurezza nell'uso del dissettore ad ultrasuoni rispetto all'elettrochirurgia convenzionale (endpoints secondari) sono state valutate attraverso la rilevazione di:

- a) durata intervento (in minuti dall'incisione chirurgica all'ultimo punto di sutura)
- b) sanguinamenti intraoperatori che richiedono emostasi mediante clips
- c) uso di spugne emostatiche in cellulosa ossidata rigenerata
- d) uso di emostatici biologici
- e) lesioni viscerali
- f) lesioni vie biliari
- g) dolore postoperatorio a 0, 1, 8 e 24 h dall'intervento (su scala VAS da 1-10)
- h) dimissibilità entro le ore 18.00 del giorno dell'intervento
- i) altre complicanze postoperatorie

I parametri pre e post-operatori sono stati rilevati in tutti i pazienti da parte di 2 investigatori che non conoscevano il tipo di gruppo di appartenenza del singolo paziente e quindi il tipo di procedura eseguita. I pazienti inclusi nello studio sono stati valutati al loro ingresso in reparto, durante l'intervento e nel post-operatorio a 1 e 8 ore dall'intervento e successivamente a 7 e 30 giorni.

2.4 Analisi statistica

Il calcolo preliminare della numerosità campionaria dello studio è stato eseguito con il software Pass 2005 partendo dall'incidenza attesa di complicanze a livello della chiusura del dotto cistico determinata dagli studi di Huscher et al ³⁹.

Sono stati così determinati un minimo di 100 pazienti per gruppo in modo da ottenere un livello di significatività statistica dell'1% con una potenza del 90%.

I dati dello studio sono stati inseriti prospetticamente in uno specifico database. La distribuzione di tutte le variabili di interesse è stata esaminata e i dati sono stati riportati come frequenze o valori medi a seconda dell'appropriatezza. Il calcolo della significatività statistica determinata con un $p < 0.05$ è stato condotto a seconda delle necessità con il T-test, Mann-Whitney, chi-quadro o f-Fisher. L'analisi statistica è stata condotta con il software SPSS version 17.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Capitolo 3 – Risultati

Nel periodo tra Gennaio 2010 e Febbraio 2016 abbiamo valutato per l'arruolamento 251 pazienti con indicazione a colecistectomia che soddisfacevano i criteri per la day surgery. Tra questi 212 sono stati inseriti nello studio mentre 39 sono stati esclusi dopo la valutazione clinica preoperatoria a causa della presenza di comorbidità importanti (ASA III) o del sospetto o diagnosi di calcolosi della VBP oppure a causa di episodi di colecistite acuta, interventi chirurgici maggiore sull'addome superiore o comorbidità importanti occorse tra la valutazione preoperatoria e l'intervento.

I 212 pazienti arruolati sono stati suddivisi in 2 gruppi ma intraoperatoriamente sono stati esclusi altri 9 pazienti a causa della presenza di colecistite/idrope (5 pz.), per la necessità di conversione laparotomica non legata alle manovre di dissezione (3 pz.) oppure del sospetto poi confermato della presenza di una neoplasia della colecisti (1 pz.). Sono stati quindi trattati secondo il protocollo di studio 203 pazienti, 103 nel gruppo Tradizionale e 100 in quello Clipless (vedi Figura 17).

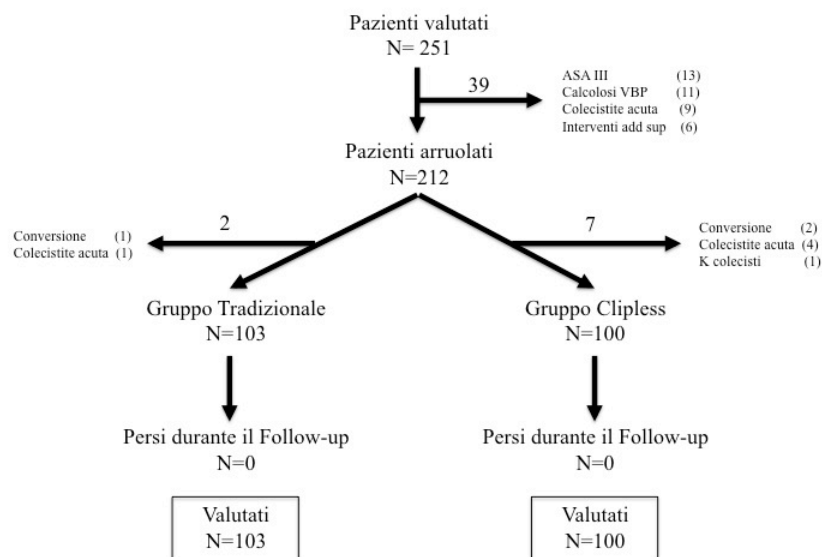


Figura 17. Flowchart dello studio.

I due gruppi sono risultati omogenei per età, sesso, BMI e classificazione ASA (vedi Tabella 2). La durata dell'intervento è risultata statisticamente minore nel gruppo Clipless 43 ± 18 vs 58 ± 15 ($p=0,033$). Anche gli episodi di sanguinamento intraoperatorio che ha richiesto manovre di emostasi come il posizionamento di clips o la coagulazione insistita sono risultati più rari nel gruppo Clipless con soli 2 casi rispetto a 16 ($p=0,011$). Praticamente assente è stato l'utilizzo degli emostatici nei pazienti trattati con il dissettore ad ultrasuoni con un solo caso in cui è stata lasciata una spugna emostatica contro gli 11 casi in cui è stata utilizzata una spugna emostatica e i 4 in cui è stata usato un emostatico biologico nel gruppo Tradizionale (vedi Tabella 2).

In entrambi i gruppi abbiamo riscontrato una lesione viscerale; una lesione colica nel gruppo Tradizionale ed una lesione termica dello stomaco causata dal dissettore ad ultrasuoni. Entrambe le lesioni sono state risolte con il posizionamento di punti di sutura laparoscopici. Stessa incidenza anche per le lesioni delle vie biliari, in un caso abbiamo avuto la lesione del dotto epatico di destra causata da una lesione termica da parte del dissettore ad ultrasuoni durante la coagulazione dell'arteria cistica e legata ad un decorso anomalo del dotto. La lesione è stata trattata con una sutura laparoscopica intraoperatoria senza sequele. L'altro caso identificato nel post-operatorio è stata una lesione del coledoco dovuta la suo pinzettamento da parte di una clip posizionata per ottenere l'emostasi dopo la sezione del dotto cistico. In questo caso è stato necessario il posizionamento di una protesi biliare mediante CPRE.

Nel Gruppo Tradizionale abbiamo assistito ad un episodio di coleperitoneo da leak dal dotto cistico occorso a causa della perdita delle clips sul dotto dopo 6 giorni dall'intervento. Questo caso probabilmente dipeso da un ipertensione biliare da papillite è stato risolto mediante il posizionamento endoscopico di una endoprotesi biliare. In nessun caso abbiamo identificato una mancata od insufficiente chiusura del dotto cistico con il dissettore ad ultrasuoni.

Nel gruppo Clipless abbiamo riscontrato un minor dolore post-operatorio precoce anche se a 24 ore dall'intervento i 2 gruppi presentavano valori sovrapponibili (vedi Tabella 2).

Caratteristiche	Gruppo		p-value
	Tradizionale (n=103)	Clipless (n=100)	
Età	51,7 ± 9	49,3 ± 9,6	0,794*
Sesso (M/F)	38/65	39/61	0,852 ⁺
BMI	32 ± 2,3	31,4 ± 1,9	0,731*
ASA (I/II)	19/84	23/77	0,618 ⁺
Durata intervento (minuti)	58 ± 15	43 ± 18	0,033*
Sanguinamento intraoperatorio	16	2	0,011 ⁺⁺
Utilizzo spugne emostatiche	11	1	<0,01 ⁺⁺
Utilizzo emostatici biologici	4	0	0,023 ⁺⁺
Lesioni viscerali intraoperatorie	1	1	0,983 ⁺⁺
Lesioni vie biliari intraoperatorie	1	1	0,976 ⁺⁺
Leak dal cistico	1	0	0,059 ⁺⁺
Dolore post-operatorio preoperatorio	0,4 ± 0,3	0,3 ± 0,3	0,872*
Dolore post-operatorio a 1 ora	3,6 ± 1,1	2,8 ± 1,4	0,052*
Dolore post-operatorio a 8 ore	3,8 ± 1,4	2,6 ± 1,3	0,049*
Dolore postoperatorio a 12 ore	1,4 ± 1,2	1,6 ± 1,3	0,687*
Dimissione entro le 18.00	99	98	0,891 ⁺⁺

Tabella 2. Risultati dello studio: i dati sono espressi in valore medio con SD o in numero di eventi. il dolore post-operatorio è misurato tramite una scala analogica visiva. Il p-value è stato misurato mediante il test: +, Chi-quadro; ++, Fisher test per variabili categoriche; *, Mann-Whitney test non parametrico per variabili continue.

Capitolo 4 – Discussione

Negli ultimi anni la corsa alla riduzione dei costi delle procedure chirurgiche nell'ottica di una trasversale spending review ha introdotto una serie di interrogativi sull'opportunità di dover o meno rinunciare alle nuove e performanti tecnologie per contenere i costi procedurali almeno per gli interventi "minori". La volontà di garantire l'utilizzo delle nuove tecnologie a tutti i pazienti ha portato la ricerca verso la razionalizzazione delle procedure chirurgiche lavorando sulla riduzione del numero di strumenti utilizzabili e sull'ottimizzazione delle degenze pre e soprattutto post-operatorie. Abbiamo quindi assistito allo spostamento di numerose procedure chirurgiche, tra cui la colecistectomia laparoscopica, verso regimi di ricovero a degenza breve come la one-day o la day surgery. La possibilità di utilizzare un singolo strumento per dissociare e coagulare i tessuti ed anche per sigillare il dotto e l'arteria cistica consente di ottimizzare il costo dello strumentario chirurgico laparoscopico consentendo un risparmio economico che compenserebbe il maggior costo dello strumento. L'introduzione del dissettore ad ultrasuoni ha permesso di avere uno strumento che garantisce contemporaneamente la possibilità di dissociare i tessuti grazie all'azione di cavitazione e di coagulare e sigillare vasi sanguigni o dotti biliari. La migliore emostasi e la maggiore velocità di taglio rispetto all'elettrochirurgia tradizionale rappresentano un ulteriore non trascurabile vantaggio.

Nel nostro studio abbiamo riscontrato che l'utilizzo del dissettore ad ultrasuoni nella chiusura del dotto cistico e dell'arteria cistica è sicuro ed efficace. Non abbiamo, infatti, rilevato leaks biliari o emorragie intra o postoperatorie legate ad un inefficace chiusura di queste strutture da parte del bisturi ad ultrasuoni. L'unico caso di leak biliare si è, infatti, verificato nel gruppo tradizionale. I nostri risultati sono sovrapponibili a quelli ottenuti in due studi da Kavlakoglu et al. che hanno dimostrato come la chiusura del dotto cistico ottenuta con il dissettore ad ultrasuoni sia comparabile con quella delle clips di titanio ^{40, 41}. Lo studio di Ramos et al. conferma la buona chiusura del dotto cistico con il dissettore ad ultrasuoni ed inoltre aggiunge che il dotto rimane sigillato fino ad una pressione esercitata sulla colecisti sul banco di oltre 36 mmHg ⁴².

Anche in termini di sicurezza ed efficacia della dissezione e coagulazione dei tessuti durante le manovre di preparazione degli elementi del triangolo di Calot e soprattutto del distacco della colecisti dal suo letto epatico, il bisturi ad ultrasuoni si è dimostrato più performante rispetto all'uso del bisturi elettrico tradizionale. Infatti, nel nostro

studio abbiamo rilevato una minore incidenza dei sanguinamenti intraoperatori nel gruppo Clipless (2 vs 16, $p=0,011$) in cui in un solo caso è stato necessario utilizzare una spugna di cellulosa ossidata rigenerata per migliorare l'emostasi mentre la stessa cosa è stata eseguita in 11 pazienti del gruppo tradizionale ($p<0,01$) e in 4 casi è stato necessario addirittura l'utilizzo di emostatici biologici. I nostri dati sono in linea con quanto riportato da Jain et al. in cui è stata evidenziata anche una ridotta perdita emostatica intraoperatoria nei pazienti in cui era stato usato il bisturi ad ultrasuoni nelle manovre di distacco della colecisti⁴³. Lo stesso Jain insieme a Bessa et al. e Kandil et al. hanno dimostrato come l'utilizzo del bisturi armonico sia associato ad una ridotta incidenza di perforazioni iatrogene della colecisti⁴³⁻⁴⁵. Lo studio di Westervelt et al. dimostra inoltre una migliore efficacia del bisturi armonico nel sigillare eventuali dotti biliari di Luschka rispetto all'elettrobisturi monopolare e quindi una ridotta incidenza di spillage biliare dal letto della colecisti⁴⁶. Questa complicanza anche se non grave può comunque portare a un aumento dell'intensità del dolore postoperatorio, alla formazione di biliomi o anche alla necessità di riportare il paziente in sala operatoria. Inoltre lo studio di Kandil et al. riporta anche un minor tasso di conversione laparotomica con l'utilizzo del bisturi armonico. In un contesto in cui la colecistectomia viene eseguita in regime di day surgery la riduzione dell'incidenza delle complicanze intraoperatorie ed ancor di più di quelle postoperatorie rappresenta la chiave di successo del percorso ospedaliero che vede il suo fallimento nella mancata dimissione del paziente al termine della giornata dell'intervento o peggio nella necessità di riammettere i pazienti già dimessi. L'utilizzo di uno strumento che garantisca un'efficace diuresi e un'ottima coagulazione dei tessuti come quella realizzabile con l'utilizzo del dissectore a ultrasuoni in luogo del tradizionale bisturi elettrico monopolare rappresenta un vantaggio soprattutto nel percorso di day surgery.

Il nostro studio dimostra anche che l'utilizzo del bisturi ad ultrasuoni consente di ridurre i tempi operatori con una differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi (58 ± 15 vs 43 ± 18 , $p=0.033$). Questi dati sono in linea con quelli riportati dai principali studi sulla colecistectomia clipless con bisturi armonico riportati in letteratura^{43-45, 47}.

La riduzione dei tempi operatori è dimostrata essere direttamente connessa con la possibilità di dimettere il paziente entro i tempi previsti e quindi l'utilizzo di tecnologie che consentano di eseguire più rapidamente l'intervento è consigliabile nella day surgery⁴⁸.

Altro parametro fondamentale per quanto riguarda la dimissibilità del paziente sottoposto ad intervento in regime di day surgery è il controllo del dolore post-operatorio, nel nostro studio l'utilizzo del bisturi armonico ha dimostrato una statisticamente significativa riduzione del dolore a 1 e 8 ore dall'intervento. Anche se l'intensità del dolore tende poi a livellarsi nei due gruppi dopo le prime 12 ore è fondamentale soprattutto per quanto riguarda la dimissibilità del paziente di day surgery il controllo del dolore nelle prime 8 ore.

Il ridotto dolore postoperatorio sembra legato al minor traumatismo dei tessuti circostanti alla zona di applicazione dell'energia che si ottiene con il bisturi armonico. La minor dispersione laterale del calore e la ridotta temperatura di esercizio che non consente la carbonizzazione dei tessuti come invece avviene con l'uso dell'elettricità monopolare, sembrerebbe la causa della ridotta intensità del dolore postoperatorio riportata con l'utilizzo del dissettore ad ultrasuoni^{43,45}.

Anche se nel nostro studio non è stata rilevata una differenza significativa tra i due gruppi di studio sulla effettiva dimissione in giornata dei pazienti e l'ammissione a regime ordinario è stata principalmente legata alla presenza di PONV post-operatorio possiamo però ipotizzare che prendendo su un campione più ampio di pazienti c'è il rischio di mancate dimissioni legate al mancato utilizzo del bisturi armonico.

L'utilizzo routinario del dissettore ad ultrasuoni incide significativamente sui costi dell'intervento ma come dimostra lo studio di Westervelt et al. l'incremento dei costi viene compensato dal mancato utilizzo della forbice e della clippatrice (330 vs 350 USD)⁴⁶. Un'attenta analisi economica non dovrebbe però prescindere dalla valutazione anche del risparmio dei costi indiretti dovuti all'utilizzo della tecnologia ad ultrasuoni.

Infatti, il potenziale minore utilizzo di devices emostatici andrebbe considerato anche in termini di riduzione dei costi operatori. Anche la riduzione dei tempi operatori andrebbe valutata in termini di risparmio economico legato all'ottimizzazione dei tempi e dei costi operatori ma purtroppo non è stato possibile quantificare un costo orario della sala operatoria. È comunque ipotizzabile una compensazione tra i costi del singolo device ad ultrasuoni e l'insieme del risparmio ottenuto dal mancato utilizzo della forbice, della clippatrice, dell'eventuale emostatico e dalla riduzione dell'incidenza di complicanze perioperatorie e della durata dell'intervento.

Capitolo 5 – Conclusioni

La colecistectomia laparoscopica cliplless con dissettoress ad ultrasuoni si è dimostrata una procedura efficace e sicura anche in regime di day surgery. L'utilizzo routinario del bisturi armonico non incide sui costi generali della procedura ed anzi consente un ipotetico risparmio rispetto alla colecistectomia laparoscopica tradizionale.

Bibliografia

1. Bates T, Harrison M, Lowe D, Lawson C, Padley N. Longitudinal study of gall stone prevalence at necropsy. *Gut* 1992; **33**(1): 103-7.
2. Holan KR, Holzbach RT, Hermann RE, Cooperman AM, Claffey WJ. Nucleation time: a key factor in the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Gastroenterology* 1979; **77**(4 Pt 1): 611-7.
3. Lamont JT, Carey MC. Cholesterol gallstone formation. 2. Pathobiology and pathomechanics. *Progress in liver diseases* 1992; **10**: 165-91.
4. Carey MC, Small DM. The physical chemistry of cholesterol solubility in bile. Relationship to gallstone formation and dissolution in man. *The Journal of clinical investigation* 1978; **61**(4): 998-1026.
5. Carey M, O'Donovan M. Gallstone disease: current concepts on the epidemiology, pathogenesis and management. *Harrison's principles of internal medicine Update V New York: McGraw-Hill* 1984.
6. Halpern Z, Dudley M, Kibe A, Lynn M, Breuer A, Holzbach R. Rapid vesicle formation and aggregation in abnormal human biles. A time-lapse video-enhanced contrast microscopy study. *Gastroenterology* 1986; **90**(4): 875-85.
7. Chung DS, Benedek GB, Konikoff FM, Donovan JM. Elastic free energy of anisotropic helical ribbons as metastable intermediates in the crystallization of cholesterol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993; **90**(23): 11341-5.
8. Carey MC, Cahalane MJ. Whither biliary sludge. *Gastroenterology* 1988; **95**(2): 508-23.
9. Roda E, Aldini R, Mazzella G, et al. Enterohepatic circulation of bile acids after cholecystectomy. *Gut* 1978; **19**(7): 640-9.
10. Hofmann AF, Grundy SM, Lachin JM, et al. Pretreatment biliary lipid composition in white patients with radiolucent gallstones in the National Cooperative Gallstone Study. *Gastroenterology* 1982; **83**(4): 738-52.
11. Gallinger S, Harvey PRC, Petrunka C, Ilson R, Strasberg S. Biliary proteins and the nucleation defect in cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 1987; **92**(4): 867-75.
12. Jiingst D, Lang T, von Ritter C, Paumgartner G. Role of high total protein in gallbladder bile in the formation of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1991; **100**: 1724-9.
13. Hay DW, Cahalane MJ, Timofeyeva N, Carey MC. Molecular species of lecithins in human gallbladder bile. *Journal of lipid research* 1993; **34**(5): 759-68.
14. Marcus SN, Heaton KW. Deoxycholic acid and the pathogenesis of gall stones. *Gut* 1988; **29**(4): 522-33.

15. Vlahcevic Z. Diminished bile acid pool size in patients with gallstones. *Gastroenterology* 1970; **59**: 165-73.
16. Bertomeu A, Ros E, Zambon D, et al. Apolipoprotein E polymorphism and gallstones. *Gastroenterology* 1996; **111**(6): 1603-10.
17. Juvonen T, Kervinen K, Kairaluoma MI, Lajunen L, Kesäniemi YA. Gallstone cholesterol content is related to apolipoprotein E polymorphism. *Gastroenterology* 1993; **104**(6): 1806-13.
18. Roslyn JJ, Pitt HA, Mann LL, Ament ME, DenBesten L. Gallbladder disease in patients on long-term parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1983; **84**(1): 148-54.
19. Maselli MA, Piepoli AL, Pezzolla F, Caruso ML, Lorusso D. Effect of somatostatin on human gallbladder motility: an in vitro study. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 1999; **11**(1): 47-53.
20. Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1990; **170**(1): 25-31.
21. Dhiman RK, Sarkar PK, Sharma A, et al. Alterations in gallbladder emptying and bile retention in the absence of changes in bile lithogenicity in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Digestive diseases and sciences* 2004; **49**(7-8): 1335-41.
22. Braverman DZ, Johnson ML, Kern F, Jr. Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *The New England journal of medicine* 1980; **302**(7): 362-4.
23. Vezina WC, Paradis RL, Grace DM, et al. Increased volume and decreased emptying of the gallbladder in large (morbidly obese, tall normal, and muscular normal) people. *Gastroenterology* 1990; **98**(4): 1000-7.
24. Mouret P. [Celioscopic surgery. Evolution or revolution?]. *Chirurgie; memoires de l'Academie de chirurgie* 1990; **116**(10): 829-32; discussion 32-3.
25. Cuschieri A, Dubois F, Mouiel J, et al. The European experience with laparoscopic cholecystectomy. *American journal of surgery* 1991; **161**(3): 385-7.
26. Arregui ME, Davis CJ, Arkush A, Nagan RF. In selected patients outpatient laparoscopic cholecystectomy is safe and significantly reduces hospitalization charges. *Surgical laparoscopy & endoscopy* 1991; **1**(4): 240-5.
27. Boothe P, Finegan BA. Changing the admission process for elective surgery: an economic analysis. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 1995; **42**(5 Pt 1): 391-4.
28. Edelmann M, Schweins M. [Effectiveness and economics of private practice established surgeons, exemplified by ambulatory laparoscopic cholecystectomy in 1994 and 1996]. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie Supplement Kongressband Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie Kongress* 1997; **114**: 587-9.

29. Lam D, Miranda R, Hom SJ. Laparoscopic cholecystectomy as an outpatient procedure. *Journal of the American College of Surgeons* 1997; **185**(2): 152-5.
30. Taylor E, Gaw F, Kennedy C. Outpatient laparoscopic cholecystectomy feasibility. *Journal of laparoendoscopic surgery* 1996; **6**(2): 73-7.
31. Voitek AJ. Outpatient cholecystectomy. *Journal of laparoendoscopic surgery* 1996; **6**(2): 79-81.
32. Richardson WS, Fuhrman GS, Burch E, Bolton JS, Bowen JC. Outpatient laparoscopic cholecystectomy. Outcomes of 847 planned procedures. *Surgical endoscopy* 2001; **15**(2): 193-5.
33. Fassiadis N, Pepas L, Grandy-Smith S, Paix A, El-Hasani S. Outcome and patient acceptance of outpatient laparoscopic cholecystectomy. *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2004; **8**(3): 251-3.
34. Brescia A, Gasparrini M, Nigri G, et al. Laparoscopic cholecystectomy in day surgery: feasibility and outcomes of the first 400 patients. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland* 2013; **11 Suppl 1**: S14-8.
35. Baird DR, Wilson JP, Mason EM, et al. An early review of 800 laparoscopic cholecystectomies at a university-affiliated community teaching hospital. *The American surgeon* 1992; **58**(3): 206-10.
36. Usal H, Sayad P, Hayek N, Hallak A, Huie F, Ferzli G. Major vascular injuries during laparoscopic cholecystectomy. An institutional review of experience with 2589 procedures and literature review. *Surgical endoscopy* 1998; **12**(7): 960-2.
37. Diamantis T, Kontos M, Arvelakis A, et al. Comparison of monopolar electrocoagulation, bipolar electrocoagulation, Ultracision, and Ligasure. *Surgery today* 2006; **36**(10): 908-13.
38. Rimonda R, Arezzo A, Garrone C, Allaix ME, Giraud G, Morino M. Electrothermal bipolar vessel sealing system vs. harmonic scalpel in colorectal laparoscopic surgery: a prospective, randomized study. *Diseases of the colon and rectum* 2009; **52**(4): 657-61.
39. Huscher CG, Lirici MM, Di Paola M, et al. Laparoscopic cholecystectomy by ultrasonic dissection without cystic duct and artery ligation. *Surgical endoscopy* 2003; **17**(3): 442-51.
40. Kavlakoglu B, Pekcici R, Oral S. Verification of clipless closure of cystic duct by harmonic scalpel. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 2010; **20**(7): 591-5.
41. Kavlakoglu B, Pekcici R, Oral S. Clipless cholecystectomy: which sealer should be used? *World journal of surgery* 2011; **35**(4): 817-23.
42. Ramos AC, Ramos MG, Galvao-Neto Mdos P, Marins J, Bastos EL, Zundel N. Total clipless cholecystectomy by means of harmonic sealing. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery* 2015; **28**(1): 53-6.

43. Jain SK, Tanwar R, Kaza RC, Agarwal PN. A prospective, randomized study of comparison of clipless cholecystectomy with conventional laparoscopic cholecystectomy. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 2011; **21**(3): 203-8.
44. Bessa SS, Al-Fayoumi TA, Katri KM, Awad AT. Clipless laparoscopic cholecystectomy by ultrasonic dissection. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 2008; **18**(4): 593-8.
45. Kandil T, El Nakeeb A, El Hefnawy E. Comparative study between clipless laparoscopic cholecystectomy by harmonic scalpel versus conventional method: a prospective randomized study. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2010; **14**(2): 323-8.
46. Westervelt J. Clipless cholecystectomy: broadening the role of the harmonic scalpel. *JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons* 2004; **8**(3): 283-5.
47. Redwan AA. Single-working-instrument, double-trocar, clipless cholecystectomy using harmonic scalpel: a feasible, safe, and less invasive technique. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 2010; **20**(7): 597-603.
48. Whippey A, Kostandoff G, Paul J, Ma J, Thabane L, Ma HK. Predictors of unanticipated admission following ambulatory surgery: a retrospective case-control study. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2013; **60**(7): 675-83.