

# Markers infiammatori post colecistectomia laparoscopica versus laparotomica



Ann. Ital. Chir., LXXII, 4, 2001

M. Schietroma, M. Rossi\*, F. Fraioli\*,  
C. Liakos\*, A. Carloni, S. Mattucci,  
F. Carlei, M.A. Pistoia\*.

Università degli Studi di L'Aquila  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Dipartimento di Scienze Chirurgiche  
Divisione di Chirurgia Geriatrica  
Direttore Prof. Francesco Carlei  
\*Cattedra di Chirurgia e Diagnostica Endoscopica  
Titolare: Prof. Maria Antonietta Pistoia

## Introduzione

L'interleuchina 6 (IL-6) è uno dei più precoci e importanti mediatori della risposta della fase acuta. In una recente review della letteratura, Biffi et al. (4) hanno riassunto le proprietà dell'IL-6 e caratterizzato la sua risposta ai traumi. Esistono anche studi clinici (2, 4, 8, 18, 20, 23, 25, 28, 33, 34, 37) che descrivono la risposta dell'IL-6 a traumi, ustioni e chirurgia elettiva.

Nei pazienti che vanno incontro a chirurgia elettiva, si riscontrano, entro 90 minuti dall'incisione cutanea (34), incrementati livelli di IL-6, che permangono tali per diverse ore (3). Il rilascio di questa citochina è correlato alla estensione del trauma chirurgico (8, 28, 36).

La videolaparocolecistectomia (VLC) è una procedura chirurgica cosiddetta "mini invasiva" e, sulla base di questa considerazione, lo scopo del presente studio, prospettico non randomizzato, è quello di esaminare (a) se e come l'IL-6 si modifica nei pazienti sottoposti a VLC comparati ai pazienti che vanno incontro a colecistectomia laparotomica (CL), (b) se questi risultati sono indicativi di un incrementato rischio di sviluppo di complicanze infettive e se sono, infine, clinicamente significativi.

## Materiale e metodo

Dal Luglio 1999 all'Aprile 2000 abbiamo incluso in uno

## Abstract

### LA LAPAROSCOPIC VERSUS OPEN CHOLECYSTECTOMY: INFLAMMATORY MARKERS LEVEL

**Objective:** *The study is carried out to determine whether the level of IL-6 is altered and in what way after surgery as well as if such a change could be an indicator of increased morbidity after surgical treatment.*

**Materials of the study:** *Chemiluminescence immuneassay system was used in order to establish IL-6 level in blood samples of 71 patients that underwent abdominal surgery, 36 Laparoscopic Cholecystectomy (LC) and 35 Open Cholecystectomy (OC) at time 0 (before the operation), 1h, 2h, 3h, 6h, 24h and 48h after the operation.*

**Results:** *Plasma IL-6 levels are significantly increased after OC; we observed 3 cases of post-operative infections, in which IL-6 returned to normal levels 6 days after surgery. Analogous variation to the IL-6 levels was noted for the C-reactive protein levels.*

**Discussion:** *Laparoscopic cholecystectomy, a so called mini-invasive surgical procedure, is associated to a small increase of IL-6 serum levels and provides better post-operative conditions to the patients by reducing surgical stress and the infectious complications correlated to the surgical procedure.*

**Conclusions:** *During OC there is a significant higher elevation of IL-6 serum levels than after laparoscopic cholecystectomy. Variation of C-reactive protein serum levels after surgery is analogous to variation of IL-6 levels.*

**Key words:** laparoscopic cholecystectomy, interleukin 6, C-reactive protein.

studio prospettico non randomizzato 71 pazienti consecutivi (42 donne, 29 uomini; età media 48,9 anni), presentatisi con colelitiasi sintomatica. La diagnosi è stata confermata con ecotomografia. I test sierologici (AST, ALT, bilirubina e proteine sieriche) erano nella norma; nessun paziente aveva un'anamnesi positiva per colecistite o per pancreatite acuta. Durante l'ospedalizzazione i pazienti non hanno assunto farmaci anti-spastici, né steroidi, né anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs). I pazienti sono stati classificati come grado I o II, in base al sistema di classificazione della American Society of Anesthesiologist (ASA) (1).

Pervenuto in Redazione il 9 Giugno 2000

In 35 pazienti (22 donne, 13 uomini: età media 53,1 anni) (gruppo 1) è stata eseguita una CL praticando un'incisione sottocostale destra. I restanti 36 pazienti (20 donne, 16 uomini: età media 44,8 anni) (gruppo 2) sono stati sottoposti a VLC utilizzando la tecnica standard con posizionamento di 4 trocar (Tab. I). Tutti i pazienti del gruppo I sono stati operati da un team chirurgico differente dal nostro che preferisce l'approccio laparotomico. Tutti i pazienti hanno dato il consenso scritto. È stato difficile accordarsi con i pazienti per la randomizzazione, così, avendo a disposizione due fonti di dati, l'inclusione consecutiva dei pazienti è stata l'unica via per ottenere due gruppi, sperando che ciò possa avere ridotto gli errori di selezione.

Come mostrato nella Tabella I, l'età, il sesso, il grado ASA, la durata dell'anestesia e dell'intervento chirurgico sono comparabili nei due gruppi, ma il tempo di ospedalizzazione è risultato significativamente inferiore nel secondo. Non c'è stata indicazione all'esecuzione di colangiografia intraoperatoria né a trasfusioni sanguigne in nessun paziente di entrambi i gruppi. L'anestesia è stata eseguita in tutti i casi utilizzando la stessa procedura: la preanestesia utilizzando atropina (0,01 mg/Kg) e prometazina (0,5 mg/Kg), l'induzione con tiopentale sodico (5mg/Kg) e *atracurium* (0,5 mg/Kg), l'intubazione tracheale e la ventilazione assistita utilizzando biossido di azoto (NO<sub>2</sub>):ossigeno 2:1.

Prima dell'intervento (tempo 0) e 1, 2, 3, 6, 24 e 48 ore dall'inizio dell'intervento (l'incisione cutanea iniziale) è stato prelevato un campione di sangue periferico per misurare i livelli sierici di IL-6.

I livelli sierici di PCR sono stati misurati prima dell'intervento e 24, 48 e 72 ore, così come 7 giorni dopo l'intervento.

Tutti i campioni sono stati testati per la conta dei globuli bianchi totali con formula il giorno precedente l'intervento e 1, 3, 6 e 12 giorni dopo.

Tab I - CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI SOTTOPOSTI A COLECISTECTOMIA LAPAROTOMICA (GRUPPO 1) O A VIDEOLAPAROCOLECISTECTOMIA (GRUPPO 2)

Parametro	Colecistectomia Laparotomica	Videolaparo Colecistectomia
N° pazienti	35	36
Età (anni)	36-84 (53,1)	32-83 (44,8)
Sesso (F/M)	22/13	20/16
Classificazione ASA		
1	22	20
2	15	16
Anestesia (minuti)	36-58 (42,9)	21-64 (48,2)
Durata dell'intervento (minuti)	30-55 (41,8)	18-51 (39,8)
Complicanze postoperatorie*	3 (8,5%)	0
Ospedalizzazione postoperatoria (giorni)	7-9 (7,3)	2-3 (2,3)

\*2 broncopolmonite; 1 infezione della ferita laparotomica.

Dopo l'intervento la temperatura corporea dei pazienti è stata monitorata ogni 4 ore e i valori massimi della giornata sono stati comparati tra i due gruppi.

Per la misurazione dell'IL-6 sono stati prelevati 2ml di sangue venoso periferico, con siringhe rivestite di eparinato d'ammonio (Sarstedt, Nümbrecht, Germany).

I campioni sono stati centrifugati a 2500g in una centrifuga refrigerata a 4°C (modello 3K12; Sigma-Aldrich Corp, St Louis, Mo). Il plasma è stato separato, frazionato e immediatamente congelato (-70°C) fino al momento della misurazione. I livelli di IL-6 circolanti sono stati misurati utilizzando un sistema per test immunologico a chemiluminescenza con accesso randomizzato (IMMULITE IL-6; DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Germany). La durata del processo è di circa 70 minuti e la sensibilità di 1pg/ml (range: 2-2000 pg/ml).

Il test è stato standardizzato in base al protocollo 89/548 del *National Institute for Biological Standards and Control and World Health Organization*.

La concentrazione plasmatica della Proteina C-reattiva (PCR) è stata misurata usando un kit ELISA per PCR. Abbiamo stabilito il range di riferimento per IL-6 e PCR misurandone la concentrazione sierica normale in 53 pazienti di controllo (31 donne e 22 uomini), non affetti da colelitiasi o da altre malattie. I valori di riferimento da noi stimati sono compresi fra 1 e 11 pg/ml per l'IL-6 ed inferiori a 1mg/dl per la PCR. Il sesso e l'età non hanno influenzato i valori di IL-6 e di PCR.

#### Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il test-t di Student e sono stati considerati significativi valori di  $p < 0,05$ . I valori sono stati espressi come media  $\pm$  Deviazione Standard (SD).

#### Risultati

L'intervento di VLC ha avuto circa la stessa durata di quello di CL (Tabella I). La durata dell'ospedalizzazione è stata minore in caso di VLC (Tab. I).

Dei pazienti andati incontro a CL, 3 (8,5%) hanno sviluppato infezioni post-operatorie (p.o.): broncopolmonite (2 casi) o infezione della ferita laparotomica (1 caso) (Tabella I). Tali pazienti avevano, rispettivamente, 49, 61 e 65 anni ed erano tutti classificati di grado ASA I. Dopo l'intervento è stato riscontrato un incremento della conta dei globuli bianchi (WBC) che ha raggiunto il valore di 16100/ml (82% neutrofili) nel paziente 1, di 13500/ml (78% neutrofili) nel paziente 2 e di 11100/ml (75% neutrofili) nel paziente 3 (infezione della ferita laparotomica), in terza giornata p.o.. Tali valori si sono poi ridotti fino a normalizzarsi 12 giorni dopo l'intervento in tutti i pazienti. Le indagini cliniche e radiolo-

giche hanno dimostrato la presenza di polmonite basale. La concentrazione di IL-6 e PCR, che era aumentata ad 1 ora dall'intervento, è rimasta elevata nel 1° e nel 3° giorno p.o. e si è normalizzata dopo 6 giorni.

Una transitoria leucocitosi (range: 10500-13800/ml), principalmente legata ad un incremento di neutrofili (Fig. 1) (giorno 1  $p < 0,05$ ) è stata spesso (88,4%) riscontrata dopo CL, ma non dopo VLC. Questo valore è rientrato nella norma in 48-72 ore. Gli altri tipi di WBC non hanno mostrato significative alterazioni.

Prima dell'intervento, né i livelli sierici di IL-6 né quelli di PCR sono risultati significativamente differenti nei due gruppi. La figura 2 mostra le modificazioni cronologiche dei livelli sierici di IL-6 durante e dopo l'intervento chirurgico. Nel gruppo di pazienti sottoposti a CL, l'incremento dei livelli di IL-6 è cominciato entro la prima ora dall'inizio dell'intervento, raggiungendo un picco alla sesta ora (approssimativamente 4 ore dopo l'intervento); tali livelli sono quindi tornati ai valori pre-operatori entro 48 ore dall'intervento. Nel gruppo di pazienti sottoposti a VLC, invece, l'incremento dell'IL-6 sierica si è manifestato più tardivamente e sia i valori intraoperatori che il valore massimo sono risultati significativamente più bassi rispetto a quelli ottenuti nel gruppo I ( $p < 0,05$ ) (Fig. 2).

Anche i valori medi della PCR sierica, misurata 1, 2 e 3 giorni dopo l'intervento, sono risultati significativamente più bassi nel gruppo di pazienti sottoposti a VLC rispetto a quelli sottoposti a CL ( $p < 0,05$ ) (Fig. 3).

Infine, l'età dei pazienti non ha influenzato la concentrazione di IL-6 e PCR in nessuno dei gruppi.

Il follow-up dopo 1 e dopo 6 mesi, una procedura routinaria per tutti i pazienti sottoposti a colecistectomia nel nostro ospedale, ha mostrato solo infezioni di primo grado della ferita laparotomica nei 33 pazienti sottoposti a VLC e nei 29 pazienti sottoposti a CL.

### Discussione e Commento

La videolaparocolecistectomia è oggi considerata il trattamento di scelta per la colelitiasi sintomatica (12). Eseguita per la prima volta in Germania nel 1985 (26), la VLC è rapidamente diventata la procedura chirurgica di elezione negli Stati Uniti (13, 14, 17, 29) e in Europa (9, 11, 30).

Quando comparata alla colecistectomia "a cielo aperto", la VLC presenta numerosi vantaggi, come la riduzione del dolore post-operatorio, una pronta ripresa della funzione intestinale (6-24 ore dopo l'intervento), riduzione dell'ospedalizzazione (1-3 giorni), precoce rientro al lavoro, migliori risultati estetici, riduzione della probabilità di infezione.

Nonostante la laparoscopia sia una procedura "mini-invasiva", vengono comunque invariabilmente attivate risposte immunitarie sistemiche (6). In generale, le risposte dell'organismo alla chirurgia si manifestano in termini di

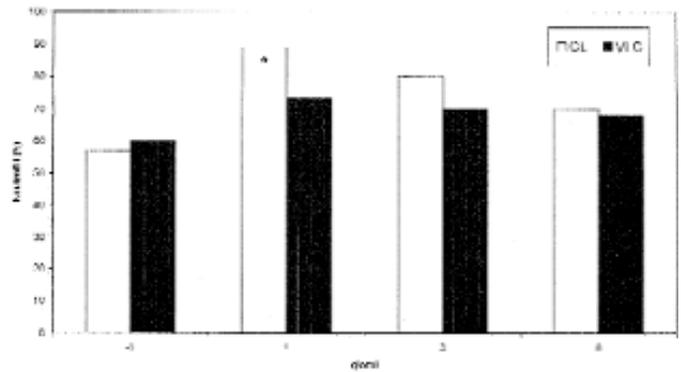


Fig. 1: Concentrazione dei neutrofili prima e dopo CL o VLC. Una leucocitosi transitoria (range 10500-13800/ml) è stata spesso (88,4%) riscontrata dopo CL ma non dopo VLC. \* $P < 0,05$  (giorno 1).

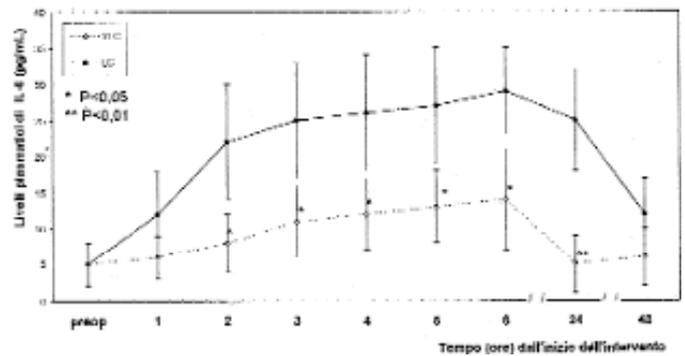


Fig. 2: Concentrazioni plasmatiche (media  $\pm$  SD) di IL-6 in pazienti sottoposti a CL o VLC.

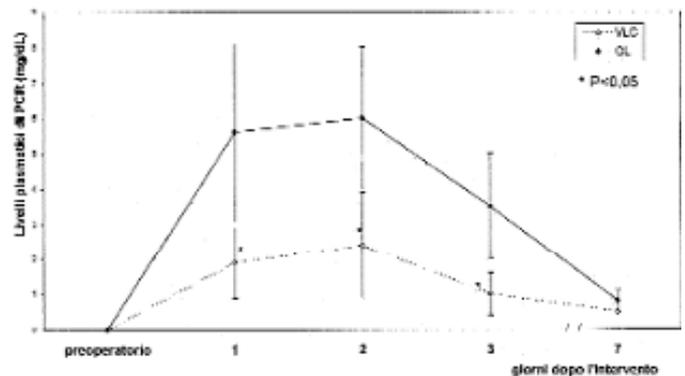


Fig. 3: Concentrazioni plasmatiche (media  $\pm$  SD) di PCR in pazienti sottoposti a CL o VLC.

attivazione delle citochine e dei sistemi di trasduzione cellulare dei messaggi. Sebbene i livelli di citochine non riflettano lo stato immunitario, essi forniscono informazioni utili per comprendere la risposta immunitaria sistemica in termini di attivazione sottostante. Poiché le alterazioni sono proporzionali all'entità del trauma, la risposta fisiologica alla chirurgia "mini-invasiva" dovrebbe, intuitivamente, essere differente rispetto alla tradizionale chirurgia "a cielo aperto". La risposta delle proteine della fase acuta appare esserne un esempio (15). Le cito-

chine interleuchina-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF) ed interleuchina-6 sono conosciute come i più importanti mediatori della risposta della fase acuta (31). L'IL-6 gioca un ruolo centrale nella fase acuta dell'inflammatione osservata dopo gli interventi chirurgici (8, 27). L'IL-6 induce la produzione di proteine di fase acuta, come la proteina C-reattiva negli epatociti (15) e causa, inoltre, la febbre (19). È stato riportato come lo stress chirurgico causi l'incremento dei livelli sierici di IL-6 e come l'entità di tale incremento sia strettamente correlata al susseguente innalzamento di PCR sierica (27). La PCR aumenta approssimativamente 4-12 ore dopo l'intervento e raggiunge un picco dopo 24-72 ore. Successivamente la PCR permane elevata per circa 2 settimane (27).

La risposta di fase acuta dopo chirurgia laparoscopica è stata studiata in numerosi trial clinici misurando i livelli di IL-6 dopo VLC (7, 16, 22, 24, 32, 35, 38). È stato osservato che i livelli di IL-6 sono minori nei pazienti che vanno incontro a procedure laparoscopiche rispetto alla chirurgia tradizionale (7, 16, 22, 24, 35, 38). In più, è stata dimostrata una correlazione lineare tra i picchi di concentrazione di IL-6 e di PCR (22, 24). Interessante è notare che la riduzione dei livelli di IL-6 non è stata osservata in un gruppo di pazienti sottoposti a laparoscopia che erano andati incontro a colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) prima della rimozione della colecisti (7).

Nonostante i livelli di IL-6 fossero simili nel gruppo di pazienti sottoposti a ERCP prima della rimozione della colecisti, lo stesso gruppo ha avuto il più alto incremento di IL-6. Ciò suggerisce che l'ERCP prima della colecistectomia potrebbe vanificare la riduzione della risposta IL-6-indotta che si ottiene eseguendo la procedura per via laparoscopica.

Il meccanismo con cui incrementano i livelli sierici di IL-6 durante gli interventi chirurgici non è stato ancora pienamente chiarito e resta in dubbio se l'IL-6 sia prodotta localmente nel tessuto danneggiato o a livello sistemico da parte delle cellule ematiche.

Dal momento che l'estensione dell'incisione cutanea e l'entità del danno tissutale a livello della parete addominale sono molto minori nella VLC rispetto alla CL, la comparazione dei livelli sierici di IL-6 durante queste due tecniche di colecistectomia potrebbe costituire un modello unico per esaminare il ruolo del danno tissutale locale nell'incremento post-operatorio di IL-6 e PCR. Dal momento che l'emivita dell'IL-6 è breve, meno di 1 ora (5), la sostenuta elevazione di IL-6 sierica durante chirurgia suggerisce una continua produzione da parte di vari tipi cellulari, inclusi monociti, cellule endoteliali, fibroblasti e cheratociti.

Dal momento che la cute è costituita da questi tipi cellulari, l'attenzione di Ueo et al. (37) si è focalizzata sulla produzione di IL-6 da parte del tessuto cutaneo a livello della ferita chirurgica. Gli autori hanno confrontato la produzione di IL-6 delle biopsie cutanee ottenute a livello della ferita chirurgica sia prima che dopo CL

e hanno concluso che la produzione di IL-6 a livello della ferita chirurgica cutanea potesse essere parzialmente responsabile dell'elevazione dell'IL-6 sierica durante chirurgia.

Il presente studio, evidenziando una minore elevazione dell'IL-6 sierica nei pazienti sottoposti alla procedura laparoscopica rispetto a quella "a cielo aperto", potrebbe supportare l'ipotesi per cui il danno tissutale locale, incluso il danno cutaneo, indurrebbe l'attivazione delle citochine nei pazienti chirurgici.

Sebbene l'IL-6 sia considerata il mediatore della risposta fisiologica a breve termine dal danno, una prolungata ed eccessiva elevazione è associata ad un incremento della morbidità. Infatti la concentrazione di IL-6 e PCR nei nostri tre pazienti che hanno sviluppato infezioni post-operatorie dopo CL è rimasta alta 1 e 3 giorni dopo l'intervento e si è normalizzata dopo 6 giorni. La documentazione completa delle complicanze post-operatorie è difficile da ottenere. In molti studi sono stati analizzati solo i dati ottenuti durante il ricovero. Poiché tale lasso di tempo è significativamente più breve nei pazienti sottoposti ad interventi per via laparoscopica, è difficile interpretare i risultati di questi studi: un numero considerevole di complicanze, infatti, si verifica dopo che il paziente è stato dimesso (10). Yakeways e Carli (21) hanno suggerito che il follow-up dei pazienti inclusi in trial randomizzati dovrebbe continuare per diverse settimane nel periodo post-operatorio. Inoltre, noi abbiamo provveduto a sottoporre a visita di controllo tutti i pazienti ancora 1 e 6 mesi dopo l'intervento, riportando solo una infezione di grado I a carico della ferita chirurgica.

Altri studi, tuttavia, hanno mostrato risultati differenti. Roumen (32) ha riportato che in pazienti di età superiore a 60 anni sottoposti a laparotomia sono stati determinati solo i livelli di IL-6. Inoltre, essi non hanno riscontrato una correlazione tra i livelli di IL-6 plasmatici e i livelli di PCR. McMahon (25) ha evidenziato una differenza non significativa tra la videolaparocolecistectomia e la colecistectomia "mini-laparotomica". In questo studio i livelli di IL-6 riscontrati, sia nel gruppo dei pazienti sottoposti a VLC che nel gruppo dei pazienti sottoposti a colecistectomia "mini-laparotomica", erano simili a quelli riportati in letteratura per la colecistectomia standard. I livelli di IL-6 correlavano con quelli di PCR e così si è ritenuto rappresentassero la risposta di fase acuta (25).

Riassumendo, sebbene alcuni studi abbiano mostrato risultati contrari, l'incremento dei livelli di IL-6 sierica durante VLC è minore rispetto a quello riscontrato durante CL e si associa ad una minore elevazione post-operatoria di PCR. La chirurgia laparoscopica, che si associa alla esecuzione di una piccola incisione cutanea, senza laparotomia "a cielo aperto", può, pertanto, minimizzare lo stress chirurgico, e fornire un decorso post-operatorio più favorevole per il paziente. Inoltre elevazioni eccessive e prolungate di IL-6 dopo il trauma chirurgico, sono associate ad un'incrementata morbidità.

## Riassunto

**Obiettivo:** Lo scopo del nostro studio è quello di determinare se e come si modificano i livelli di interleuchina 6 (IL-6) dopo terapia chirurgica e se tali variazioni possano essere un indice di aumentata morbilità postoperatoria.

**Materiale di studio:** I livelli sierici di IL-6 sono stati dosati, utilizzando un immunotest a chemiluminescenza, in campioni di sangue di 35 pazienti sottoposti a colecistectomia laparotomica (CL) e 36 sottoposti a videolaparocolecistectomia (VLC). I prelievi sono stati eseguiti nel giorno precedente (tempo 0) e 1, 2, 3, 6, 24 e 48 ore dopo l'intervento.

**Risultati:** I livelli plasmatici di IL-6 sono risultati significativamente più elevati dopo CL. Abbiamo osservato 3 casi di infezione postoperatoria. In questi casi i livelli di IL-6 sono tornati nei limiti della norma 6 giorni dopo la chirurgia. Una variazione analoga a quella dei livelli di IL-6 è stata osservata per i livelli di proteina C reattiva. Abbiamo registrato tre casi (8.5%) di infezioni postoperatorie nel gruppo "a cielo aperto" e l'IL-6 si è normalizzata solo 6 giorni dopo l'intervento chirurgico.

**Discussione:** L'intervento di VLC è associato ad un aumento dei livelli sierici di IL-6 minore rispetto alla CL, è caratterizzato da un miglior decorso postoperatorio, essendo ridotti lo "stress" chirurgico e l'incidenza delle complicanze infettive correlate alla procedura chirurgica.

**Conclusione:** Durante la CL si osserva un'elevazione dei livelli sierici di IL-6 significativamente maggiore rispetto a quella osservata dopo VLC. I livelli sierici della proteina C reattiva dopo VLC si modificano parallelamente a quelli della IL-6.

**Parole chiave:** videolaparocolecistectomia, interleuchina 6, proteina C-reattiva.

## Bibliografia

- 1) American Society of Anesthesiologists.: *New classification of physiology status*. Anesthesiology, 24:111, 1963.
- 2) Ayala A., Wang P., Ba Z.F., Perrin M.M., Ertel W., Chaudry I.H.: *Differential alterations in plasma IL-6 and TNF levels after trauma and hemorrhage*. Am J Physiol, 260:R167-R171, 1991.
- 3) Baigrie F.U., Lamont P.M., Kwiatkowski D., Dallman M.J., Morris P.J.: *Systemic cytokine response after major surgery*. Br J Surg, 79:757-760, 1992.
- 4) Biffi W.L., Moore E.E., Moore F.A., Peterson V.M.: *Interleukin-6 in the injured patient: marker of injury or mediator of inflammation?* Ann Surg, 224:647-664, 1996.
- 5) Braun J.M., Gross M.A.: *Cytokines sepsis and the surgeon*. Surg Gynecol Obstet, 169:568-575, 1989.
- 6) Carlei F., Schietroma M., Cianca G., Riseti A., Mattucci S., Enang G.N., Simi M.: *Effects of laparoscopic and conventional (open) cholecystectomy on human leukocyte antigen-DR expression in peripheral blood monocytes: correlations with immunologic status*. World J Surg, 23:18-22, 1999.
- 7) Cho J.M., Laporta A.J., Clark J.R., Schofield M.J., Hammond S.L., Mallory P.L. 2nd.: *Response of serum cytokines in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy*. Surg Endosc, 8:1380-1384, 1994.
- 8) Cruickshank A.M., Fraser W.D., Burns H.J., Van Damme J., Shenkin A.: *Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity*. Clin Sci, 79:161-165, 1990.
- 9) Cuschieri A.: *Minimal access surgery: the birth of a new era - Review*. J R Coll Surg Edinb, 35:345-347, 1990.
- 10) Demar M.A., Gruenberg G.C.: *Complications of laparoscopic cholecystectomy after hospital discharge*. J Laparoendosc Surg, 5:71-76, 1995.
- 11) Dubois F., Berthelot G., Levard H.: *Cholecystectomie sous coelioscopie*. Ann Chir, 44:203-206, 1990.
- 12) Dubois F., Berthelot G., Levard H.: *Coelioscopic cholecystectomy: experience with 2006 cases*. World J Surg, 19:748-752, 1995.
- 13) Fiore N.F., Ledniczky G., Wiebke E.A., Broadie T.A., Pruitt A.L., Goulet R.J., Grosfeld J.L., Canal D.F.: *An analysis of perioperative cholangiography in one thousand laparoscopic cholecystectomies*. Surgery, 122:817-823, 1997.
- 14) Gadacz T.R., Talamini M.A.: *Traditional versus laparoscopic cholecystectomy*. Am J Surg, 161:336-338, 1991.
- 15) Gaudie J., Richards C., Harnish D., Lansdorp P., Baumann H.: *Interferon  $\alpha$ 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells*. Proc Natl Acad Sci, 84:7251-7255, 1987.
- 16) Glaser F., Sannwald G.A., Buhr H.J., Kuntz C., Mayer H., Klee F., Herfarth C.: *General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy*. Ann Surg, 221:372-380, 1995.
- 17) Hannan E.L., Imperato P.J., Nenner R.P., Starr H.: *Laparoscopic and open cholecystectomy in New York State: mortality, complications, and choice of procedure*. Surgery, 125:223-231, 1999.
- 18) Haupt W., Hohenberger W., Klein P., Christou N.V.: *Detection of neopterin, interleukin-6 and acute-phase proteins as parameters of potential monocyte activation in preoperative patients*. Infection, 23:263-266, 1995.
- 19) Helle M., Brakenhoff J.P., De Groot E.R., Aarden L.A.: *Interleukin-6 is involved in Interleukin-1-induced activities*. Eur J Immunol, 18:957-959, 1988.
- 20) Hill A.D., Banwell P.E., Darzi A., Menzies-Gow N., Monson J.R., Guillou P.J.: *Inflammatory markers following laparoscopic and open hernia repair*. Surg Endosc, 9:695-698, 1995.
- 21) Jakeways M.S.R., Carli F.: *Laparoscopic vs. open cholecystectomy (letter)*. Br J Anaesth, 70:597, 1993.
- 22) Joris J., Cigarini I., Legrand M., Jacquet N., De Groote D., Frachimont P., Lamy M.: *Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy*. Br J Anaesth, 69:341-345, 1992.

- 23) Kremer J.P., Jarrar O., Steakholzer U., Ertel W.: *Interleukin-1, -6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  release is down-regulated in whole blood from septic patients.* Acta Haematol, 95:268-273, 1996.
- 24) Maruszynski M., Pojda Z.: *Interleukin-6 (IL-6) levels in the monitoring of surgical trauma.* Surg Endosc, 9:882-885, 1995.
- 25) Mc Mahon A.J., O'dwyer P.J., Cruikshank A.M., Mc Millan D.C., O'reilly D.S., Lowe G.D., Rumley A., Logan R.W., Baxter J.N.: *Comparison of metabolic response to laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy.* Br J Surg, 80:1255-1258, 1993.
- 26) Mühe E.: *Die erste Cholecystektomie durch das Laparoskop.* Langenbecks Arch Chir, 369:804, 1986.
- 27) Ohzato H., Yoshizaki K., Nishimoto N., Ogata A., Tagoh H., Monden M., Gotoh M., Kishimoto T., Mori T.: *Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery.* Surgery, 111:201-209, 1992.
- 28) Ohzato H., Monden M., Yoshizaki K., Ogata A., Nishimoto N., Gotoh M., Kishimoto T., Mori T.: *Systemic production of Interleukin-6 following acute inflammation.* Biochem Biophys Res Commun., 197:1556-1562, 1993.
- 29) Olsen D.O.: *Laparoscopic cholecystectomy.* Am J Surg, 161:339-344, 1991.
- 30) Perissat J., Collet D., Belliard R.: *Gallstones: laparoscopic treatment, intracorporeal lithotripsy followed by cholecystectomy: a personal technique.* Endoscopy, 21:373-374, 1989.
- 31) Perlmutter D.H., Dinarello C.A., Punsal P.I., Colten H.R.: *Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression.* J Clin Invest, 78:1349-1354, 1986.
- 32) Roumen R.M.H., Van Meurs P.A., Kuypers H.H., Kraak W.A., Sauerwein R.W.: *Serum interleukin-6 and C-reactive protein responses in patients after laparoscopic or conventional cholecystectomy.* Eur J Surg, 158:541-544, 1992.
- 33) Segal J.L., Gonzales E., Yousefi S., Jamshidipour L., Brunnemann S.R.: *Circulating levels of IL-2R, ICAM-1, and IL-6 in spinal cord injuries.* Arch Phys Med Rehabil, 78:44-47, 1997.
- 34) Shenkin A., Fraser W.D., Series J., Winstanley F.P., Mc Cartney A.C., Burns H.J., Van Damme J.: *The serum Interleukin-6 response to elective surgery.* Lymphokine Res, 8:123-127, 1989.
- 35) Suzuki M., Oka M., Tangoku A.: *Interleukin-6 and granulocytic elastase levels following laparoscopic cholecystectomy.* Surg Endosc, 8:447 (Abstract), 1994.
- 36) Ueo H., Honda M., Adachi M., Inoue H., Nakashima H., Arinaga S., Akiyoshi T.: *Minimal increase in serum interleukin-6 levels during laparoscopic cholecystectomy.* Am J Surg, 168:358-360, 1994.
- 37) Ueo H., Inoue H., Honda M., Uchida I., Nishimura M., Arinaga S., Nakashima H., Akiyoshi T.: *Production of Interleukin-6 at operative wound sites in surgical patients.* J Am Coll Surg, 179:326-332, 1994.
- 38) Vander Velpen G., Penninckx F., Kerremans R., Van Damme J., Arnout J.: *Interleukin-6 and coagulation-fibrinolysis fluctuations after laparoscopic and conventional cholecystectomy.* Surg Endosc, 8:1216-1220, 1994.

## Commento

## Commentary

Prof. Alberto BARBIERI  
Dip. di Discipline Chirurgiche  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

*Lo studio, volto ad esplorare la risposta endogena all'atto chirurgico, conferma la minore aggressività della tecnica videolaparoscopica rispetto all'analogo intervento per via laparotomica. L'indagine è stata condotta da due diverse equipe chirurgiche a seconda del tipo di intervento. Ci comporta una variabilità metodologica; d'altronde una randomizzazione nell'ambito di una stessa equipe sarebbe stata discutibile dal punto di vista etico. La ricerca degli studi si innesca nell'ampia tematica dello stress chirurgico, non sempre facilmente percettibile con la semplice valutazione clinica, ma con chiare evidenze fisiopatologiche già riportate in letteratura. La più contenuta liberazione di indicatori di infiammazione e di danno tissutale da essi rilevata ribadisce appunto il minor effetto sfavorevole della tecnica laparoscopica.*

*Pur se intuibile dal punto di vista clinico e confermato dai dati di questa ricerca, tale argomento meriterebbe un approfondimento con studi che coinvolgono altri indicatori, quali ad esempio quelli di stress, per circoscrivere in modo ancor più preciso il fenomeno della risposta endogena all'insulto chirurgico al fine di identificare la tecnica più favorevole. Ovviamente altri fattori di ordine clinico concorrono a stabilire la scelta più razionale del tipo di intervento.*

*The study, which explores the endogenous response to surgery, confirms that laparoscopic technique is less aggressive than the similar laparotomic operation. Two different surgical teams carried out the research according to the both kind of technique. For this reason, there is a methodologic variability in the study; in fact a randomization within the study operated by the same surgical team would have been ethically questionable and uncorrect. The research of this study is included in the wide subject of surgical stress, not directly noticeable with a simple clinical evaluation but with clear physiopathological points already recurrent in the literature. It has been noticed that a lower liberation of inflammatory and tissutal damage indicators confirms the minor adverse effect of laparoscopic technique. Even if it is easy to guess from clinical aspects and confirmed by the data of this research, the topic would be worth analyzing with tests which consider other indicators like the stress. In this way it would be possible to describe in detail the phenomenon of endogenous response to surgical trauma to be able identifying the most suitable surgical technique. Other clinical factors, obviously, contribute to establish the choice of operation.*

Dott. M. SCHIETROMA

Università degli Studi di L'Aquila  
Via Vetoio - Blocco 11 - Coppito  
67100 L'AQUILA