

RISCUL ÎNTÂRZIERII DIAGNOSTICULUI LA PACIENȚII CU CANCER COLORECTAL ASOCIAT LITIAZEI BILIARE

OVIDIU FABIAN, MIRCEA CAZACU, IOAN ȘIMON, EMILIA PĂTRUȚ

Clinica Chirurgie IV, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Rezumat

Ipoteza. Litiiza biliară crește ușor riscul de cancer colorectal. Această asociere ar putea duce la omiterea diagnosticului cancerului colorectal la pacienții litiazici, în cazul interpretării greșite a datelor clinice și închiderii premature a diagnosticului.

Material și metode. Am efectuat un studiu retrospectiv pe 693 de pacienți, operați de același operator într-o perioadă de 15 ani. S-au identificat pacienții anterior colecistectomiizați (56) și cei la care colecistectomia s-a făcut cu cel mult 2 ani înainte de diagnosticarea cancerului colorectal (9). La ultimii 9 pacienți s-a evaluat relația cronologică între debutul simptomatologiei, momentul colecistectomiei și momentul diagnosticării cancerului și s-au identificat pacienții la care diagnosticul cancerului colorectal s-ar fi putut face la momentul în care pacienții respectivi au fost tratați pentru litiiza biliară. Mecanismele cognitive ale posibilelor erori diagnostice au fost analizate.

Rezultate. La 7 pacienți tumora colorectală putea fi diagnosticată la momentul colecistectomiei; 4 dintre acestea aveau simptome și semne care nu puteau fi explicate prin litiiza biliară. Omiterea diagnosticului cancerului colorectal s-a datorat examinării superficiale/incomplete (4 cazuri), închiderii premature a diagnosticului (3 cazuri), erorii de confirmare (1) și eșecului euristicii (1).

Concluzii. Omiterea diagnosticului cancerului colorectal la pacienții litiazici care ar putea avea ambele boli asociate este rară, dar atunci când se produce determină întârzierea tratamentului bolii neoplazice. Eroarea se datorează închiderii premature a diagnosticului, interpretării greșite a unor simptome sau examinării superficiale a pacientului.

Cuvintele cheie: litiiză biliară, colecistectomie, cancer colorectal, întârzierea diagnosticului.

RISK OF DELAYED DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER IN PATIENTS WITH GALLSTONE DISEASE

Abstract

Hypothesis. Gallstone disease increases slightly the risk for colorectal cancer. This association could lead to omission of the diagnosis of colorectal cancer in patients with gallstones in the situation of mistaken interpretation of clinical data and premature closure of diagnosis.

Materials and methods. A retrospective study including 693 patients operated by the same surgeon over a period of 15 years was performed. Patients who already had cholecystectomy (56) and those in whom the cholecystectomy was performed no more than 2 years before the diagnosis of colorectal cancer (9) were identified. For the latter 9 patients the chronological relationship between the onset of symptoms, the moment of cholecystectomy and the moment of diagnosis of colorectal cancer was assessed. Patients in whom colorectal cancer could have been diagnosed in the moment when the gallstone disease was treated were identified. The cognitive mechanisms of possible diagnostic errors were analyzed.

Results. In 7 patients the colorectal tumor could have been diagnosed at the

moment of cholecystectomy; 4 patients had also symptoms that were not related to the gallstones. The omission of the diagnosis of colorectal cancer was related to the superficial/incomplete patient examination (4 cases), premature closure of diagnosis (3 cases), confirmation errors (1) and heuristic failure (1).

Conclusions. *Missing the diagnosis of colorectal cancer in gallstone patients is infrequent, but when it appears it determines a delay in the treatment of neoplastic disease. The error is due to premature closure of diagnosis, misinterpretation of symptoms or incomplete patient examination.*

Keywords: gallstones, cholecystectomy, colorectal cancer, delay in diagnosis.

INTRODUCERE

Litiiza biliară este considerată un factor care contribuie la promoția tumorală în patogeneza cancerului colorectal [1,2], prin creșterea expunerii mucoasei colice la acizii biliari secundari [3]. Efectul procarcinogen al litiizei se exercită atât în cazul litiizei simptomatice, cât și în stadiul asimptomatic sau paucisimptomatic. Diagnosticul litiizei biliare este la momentul actual ușor de pus datorită ecografiei abdominale. Uneori simptome digestive nespecifice sunt atribuite litiizei biliare, cu toate că nu sunt mai frecvente la pacienții litiazici decât la cei alitiazici; întrucât calculii biliari coexistă adesea cu alte afecțiuni gastrointestinale, aceste simptome pot să aibă o altă cauză.

Bolile asociate litiizei biliare pot rămâne nediate diagnosticate atât la explorarea preoperatorie, cât și la inspecția cavității abdominale din cursul colecistectomiei laparoscopice [4-11]. „Mirajul primei leziuni descoperite” [9] poate duce la omiterea unui eventual cancer colorectal asociat. Ne-am propus să evaluăm frecvența eventualelor erori diagnostice de acest tip și mecanismele cognitive responsabile de apariția acestor erori.

MATERIAL ȘI METODE

Într-un studiu retrospectiv efectuat în Clinica Chirurgie IV Cluj-Napoca am evaluat cazurile de neoplasm colorectal operate de unul dintre autori (MC) într-o perioadă de 15 ani (1994–2009). Dintre cele 693 de cazuri de cancer colorectal operate în această perioadă de același operator, am selectat cazurile anterior colecistectomizate (56). Dintre cazurile anterior colecistectomizate am selectat pacienții la care colecistectomia s-a făcut într-un interval de timp premergător de până la 2 ani (9 pacienți).

Pentru aceste 9 cazuri am urmărit:

- când a fost efectuată colecistectomia
- tipul colecistectomiei (clasică sau laparoscopică)
- momentul apariției simptomelor cancerului

colorectal și simptomele de debut

- localizarea tumorii la nivelul colonului
- extensia tumorii pe circumferința colonului

Am evaluat timpul de evoluție a tumorii folosind următoarele criterii:

- momentul debutului simptomelor
- extensia circumferențială a tumorii; pentru aceasta am pornit de la premiza că în dezvoltarea sa circumferențială tumora invadează un sfert de cadran în aprox. 6 luni [12]; ca urmare tumorile circumferențiale au o evoluție de cca. 2 ani, cele extinse pe 3 sferturi ale circumferinței cca. 18 luni, cele semicircumferențiale aprox. 1 an, iar cele limitate la un sfert de cadran o evoluție de până la 6 luni.

Evenimentele identificate (debutul simptomelor cancerului colorectal, colecistectomia, diagnosticul neoplaziei colice), ordonate cronologic, au servit la identificarea cazurilor la care e posibil ca diagnosticul cancerului colorectal să fi fost întârziat, după care am încercat identificarea mecanismelor cognitive, care ar fi putut conduce la aceste posibile erori.

REZULTATE

Dintre cele 693 de cazuri de cancer colorectal operate de MC în perioada menționată (1994-2009), 56 (8,1%) aveau colecistectomia în antecedente.

Intervalul dintre momentul colecistectomiei și diagnosticul tumorii colorectale a variat pentru acești pacienți între 3 luni și 40 de ani - tabelul I.

Dintre acestea, un număr de 9 cazuri au fost diagnosticate cu neoplasm colorectal într-un interval de până la 2 ani de la momentul colecistectomiei. Relația cronologică între debutul simptomatologiei cancerului colorectal și momentul colecistectomiei este redat pentru fiecare dintre cele 9 cazuri în figura 1.

În tabelul II sunt consemnate pentru cei 9 pacienți tipul colecistectomiei, localizarea tumorii, extensia tumorii pe circumferința colonului, intervalul de timp dintre colecistectomie și debutul simptomelor neoplasmului colorectal, precum și simptomele de debut ale bolii neoplazice.

Articol intrat la redacție în data de: 28.06.2012

Primit sub formă revizuită în data de: 10.09.2012

Acceptat în data de: 19.09.2012

Adresa pentru corespondență: fabianovidiu@yahoo.com

Tabel I. Intervalul de timp dintre colecistectomie și diagnosticul cancerului colorectal.

		< 1 an	1 an	2 ani	3 ani	4-10 ani	11-20 ani	21-30 ani	31-40 ani	n*	Total
Total		2 3,6%	4 7,1%	3 5,4%	6 10,7%	14 25,0%	11 19,6%	10 17,9%	4 7,1%	2 3,6%	56 100%
Tipul colecistectomiei	d*	0	1	0	3	7	9	9	4	2	35
	l*	2	3	2	3	7	2	1	0	0	20
	n*	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1

d=colecistectomie deschisă; l=colecistectomie laparoscopică; n=neprecizat

Tabel II. Caracteristicile clinice ale celor 9 pacienți discutați.

	V.	S.	TC	LT	EC*	ICS	Simptome	Stadiul	
								TNM	MAC
1	50	M	CL	FCD	4/4	- 21 luni***	anemie, scădere ponderală	T3N0	B3
2	69	M	CL	R - TR	4/4	- 2 luni***	tulburări de tranzit, scădere ponderală	T4N0	B2
3	61	F	CL	R**	3/4	- 1 an*** 4 luni	tulburări de tranzit rectoragie	T3N1	C1
4	55	F	CD	R - TR	NP	sincron 4 luni	tulburări de tranzit rectoragie	T3N0	B3
5	60	F	CL	S	4/4	2 săptămâni	tulburări de tranzit	T4N1	C2
6	42	F	CL	S	PM	6 luni	dureri în flancul stâng	T1N0	A
7	63	F	CL	FCD	4/4	16 luni	tulburări de tranzit, dureri în hipocondrul drept, anemie	T4N2	C2
8	75	F	CL	S	4/4	18 luni	tulburări de tranzit	T4bN2	C2
9	77	M	NP	R - TR	2/4	20 luni	tulburări de tranzit	T3b	C2

*Circumferința colonului sau rectului a fost împărțită în 4 cadrane; tumorile circumferențiale au fost notate 4/4, cele semicircumferențiale 2/4, cele care invadează 3 cadrane 3/4, iar cele limitate la un cadran 1/4;

**Tumorile joncțiunii rectosigmoidiene au fost notate aici tot ca tumori rectale.

***La aceste cazuri debutul simptomelor care pot fi atribuite cancerului colorectal era anterior colecistectomiei; de aceea la aceste 3 cazuri intervalul a fost notat ca fiind negativ.

Prescurtări folosite în tabel: V=vârsta; S=sexul; TC=tipul colecistectomiei; CL=colecistectomie laparoscopică; CD=colecistectomie deschisă; NP=neprecizat(ă); LT=localizarea tumorii; FCD=flexura colică dreaptă; S=sigmă; R=rect; TR = tumora rectală accesibilă prin Tușeu Rectal; EC=extensia circumferențială; ICS = Intervalul dintre colecistectomie și apariția simptomelor; PM = polip malignizat.

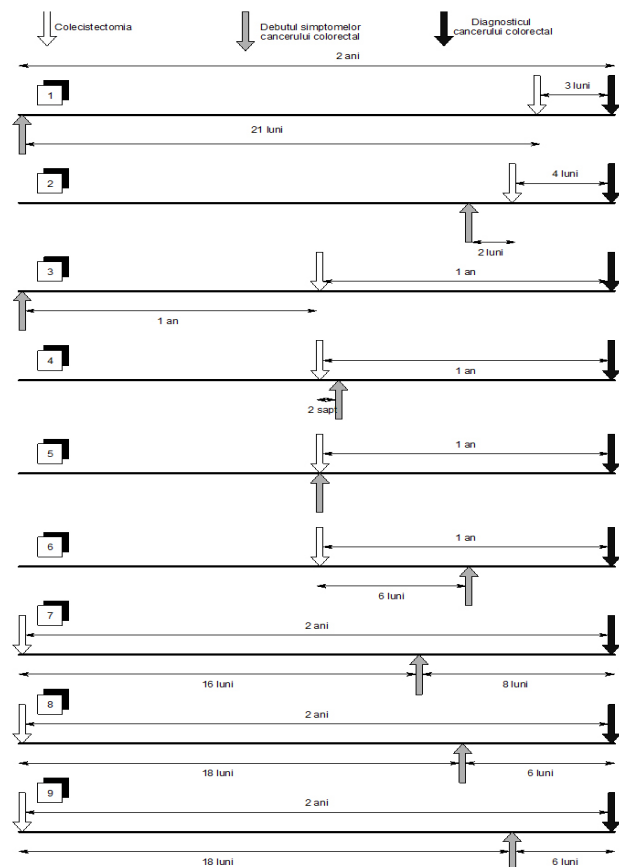


Fig. 1. Relația cronologică dintre debutul simptomatologiei cancerului colorectal și momentul colecistectomiei la cei 9 pacienți diagnosticați cu cancer colorectal la mai puțin de 2 ani după colecistectomie. Legenda: săgeata albă = momentul colecistectomiei, săgeata gri = momentul debutului simptomelor, săgeata neagră = momentul diagnosticului cancerului colorectal.

DISCUȚII

Diagnosticul litiazei biliare este la momentul actual facil grație ecografiei. Datorită multiplelor sale avantaje, ecografia se face aproape sistematic la pacienții cu simptome abdominale [13], acute sau cronice. Colecistectomia laparoscopică a devenit tratamentul preferat al pacienților cu litiază biliară [14-16]; colecistectomia deschisă este la momentul actual rezervată cazurilor cu complicații și chiar și aceste indicații se reduc treptat [16,17]. Cu toate avantajele ei, colecistectomia laparoscopică are însă și un dezavantaj: posibilitatea mai redusă de explorare a cavității peritoneale, comparativ cu operația deschisă. Dacă în cazul operației deschise chirurgul are posibilitatea explorării abdominale prin inspecție și palpare, în cazul operației laparoscopice explorarea se limitează la inspecție, iar uneori inspecția se limitează la etajul supravezocolic. De aici decurge necesitatea ca diagnosticul preoperator să fie cât mai exact și să excludă eventuale afecțiuni asociate (chiar mai severe), care altfel ar rămâne netratate.

Erorile de diagnostic sunt definite prin lipsa diagnosticului corect (nici un diagnostic nu a fost stabilit), neconcordanța diagnosticului stabilit cu cel corect (un alt diagnostic a fost stabilit înaintea și în locul celui corect) sau întârzierea stabilirii diagnosticului corect (când existau suficiente informații care permiteau stabilirea diagnosticului mai devreme) [18]. Pe scurt, diagnosticale eronate pot fi catalogate prin termenii: absent, greșit sau întârziat [19].

Din punct de vedere al cauzelor care le generează erorile de diagnostic se împart în greșeli neimputabile medicului sau sistemului de sănătate, greșeli de sistem

și greșeli cognitive (de raționament clinic) [18,20]. Greșelile neimputabile se datorează tabloului clinic atipic (care mimează alte afecțiuni) sau pacientului (prin atitudinea necooperantă sau ascunderea unor date). Greșelile de sistem aparțin sistemului de sănătate; sunt datorate problemelor tehnice, echipamentelor defecte și fluxurilor organizatorice defectuoase. Greșelile cognitive pot avea originea în faza de obținere a datelor clinice și paraclinice (greșeli de percepție), în interpretarea datelor, în generarea ipotezelor diagnostice și în verificarea diagnosticului stabilit [18,20]. La erorile cognitive contribuie cunoștințele și abilitățile insuficiente (în fapt cea mai rară cauză de eroare diagnostică) și (mai ales) integrarea greșită a informațiilor [18].

Mecanismele erorilor cognitive sunt:

- supraîncrederea: tendința de a judeca primul diagnostic actualizat din memorie ca fiind cel mai probabil;

- neglijarea: tendința de a ignora adevărata frecvență a bolilor și de a lua în considerare afecțiunile frecvente;

- reprezentarea incompletă: tendința de a urmări trăsăturile prototip ale bolii și de a neglija formele atipice;

- eroarea de confirmare: tendința de a căuta elementele care susțin un diagnostic și de a le neglija pe cele care nu îl confirmă;

- eșecul euristicii: tendința de a atribui toate constatările unei singure cauze, când de fapt pacientul poate avea mai multe afecțiuni;

- închiderea prematură: tendința de a opri raționamentul diagnostic prea repede și de a nu face investigații suplimentare care ar putea completa, schimba sau infirma diagnosticul [18,21].

Aceste mecanisme sunt deseori înlănțuite în geneza erorilor diagnostice.

Litiază biliară parcurge cel puțin 2 din următoarele 5 stadii morfo-clinice: stadiul litogenic, stadiul de litiază asimptomatică, stadiul de litiază simptomatică, stadiul complicațiilor, stadiul postcolecistectomie [22]. Unele simptome ca durerea abdominală cronică, eructațiile, flatulența, constipația sau diareea sunt atribuite litiazei biliare, ignorându-se adevărata cauză a acestora.

Datele din literatură arată că subiecții cu litiază biliară au un risc mai mare de a dezvolta în timp un cancer colorectal decât populația generală [1]. Efectul procarcinogen al litiazei se exercită încă din stadiul asimptomatic. În practica clinică se observă situații în care un pacient diagnosticat cu neoplasm colorectal a fost relativ recent tratat pentru litiază biliară. Întrucât unele simptome nespecifice ale litiazei biliare pot apărea și în alte boli gastrointestinale și având în vedere că litiază biliară este un factor de risc pentru cancerul colorectal, se pune problema dacă această asociere este responsabilă de unele erori de diagnostic și de întârzieri ale tratamentului

bolii canceroase colorectale. Studiile anterioare (tabelul III) au arătat că cea mai frecventă neoplazie omisă la pacienții la care s-a practicat colecistectomia este cea a colonului și rectului. Aceste studii s-au concentrat asupra frecvenței fenomenului și a implicației posibilei relații patogenetice dintre litiază biliară și cancerul colorectal pentru screeningul cancerului colorectal, dar nu au investigat mecanismele cognitive care au condus la eroarea de diagnostic.

Tabel III. Studiile anterioare care au investigat întârzierea diagnosticului cancerului colorectal la pacienții operați pentru litiază biliară veziculară.

	Autorul, anul	CCR/CL (%)	I CL-DC (limite)	LTC
1	Denning [23], 1995	6/894 (0,7%)	0,5 - NP	Colon ascendent*: 3 Colon sigmoid: 1 Rect: 1
2	Slim [8], 1995	3/88 (3,4%)	11 - 28	Colon ascendent*: 3
3	Kim [24], 1997	1/305 (0,3%)	2	Colon ascendent: 1
4	Junger [6], 1997	4/816 (0,5%)	0,5 - 15	Colon ascendent*: 2 Colon transvers: 2
5	Gal [11], 1998	2/676 (0,3%)	2 - 4	Colon ascendent*: 2
6	Sinha [25], 1998	2/829 (0,2%)	3 - 4	Colon ascendent*: 2
7	Păun [9], 2005	4/1327 (0,3%)	1 - 16	Colon ascendent*: 1 Colon descendent: 1 Colon sigmoid: 1 Rect: 1
8	Iorgulescu [10], 2005	7/4552 (0,2%)	2 - 9	Colon ascendent: 1 Colon transvers: 1 Colon descendent: 1 Colon sigmoid: 2 Rect: 2
9	Jain [26], 2006	2/NP (NP)	3	Colon ascendent: 2

Prescurtări: CCR/CL = raportul dintre numărul de cazuri de cancer colorectal (CCR) și numărul de pacienți cu colecistectomie laparoscopică (CL); I CL-DC = intervalul dintre colecistectomia laparoscopică și diagnosticarea cancerului colorectal – exprimat în luni; LTC = localizarea tumorii colice omise; NP = neprecizat *inclusiv flexura hepatică.

E posibil ca la 7 dintre cele 9 cazuri prezentate mai sus tumora colică sau rectală să fi fost prezentă și evidențiable la momentul colecistectomiei. La 3 pacienți simptomele care pot fi atribuite cancerului colorectal debutaseră anterior colecistectomiei, iar tumora a fost diagnosticată rapid sau relativ rapid după colecistectomie (3 luni, 4 luni, respectiv 1 an). La alți 2 pacienți simptomele cancerului de colon sau rect au debutat în mai puțin de 2 săptămâni după colecistectomie, diagnosticul tumorii fiind stabilit în decurs de un an de la debutul simptomelor. Dintre cei 4 pacienți la care simptomele tumorale au debutat la peste 6 luni după colecistectomie, 2 pacienți puteau avea tumora la momentul colecistectomiei; este vorba de cei 2 pacienți la care tumora era circumferențială; având în vedere că în dezvoltarea sa circumferențială

tumora invadează un sfert de cadran în 6 luni [12] e foarte probabil ca tumora respectivă avea cel puțin 2 ani de evoluție la momentul diagnosticului. În cazul celor 7 cazuri diagnosticul incomplet ar putea fi responsabil de întârzierea tratamentului cu o perioadă de 3 luni până la 1 an.

Dintre cele 7 cazuri la care e posibil ca tumora să fi coexistat cu litiaza la momentul colecistectomiei, 6 au fost operați pe cale laparoscopică și unul pe cale clasică. Proporția menționată (6:1, respectiv 85,7% față de 14,3%) vine în sprijinul celor discutate mai sus referitor la necesitatea diagnosticului preoperator al tuturor afecțiunilor asociate înainte de colecistectomia laparoscopică.

Cele mai frecvente tipuri de erori diagnostice citate în literatură sunt cele de sistem și cele cognitive (în 65%, respectiv 74 % din cazurile de erori) [18]. Nu putem face presupuneri asupra eventualelor greșeli de sistem care ar fi putut apărea în cazul celor 7 cazuri, dar se pot deduce eventualele erori cognitive care au condus la diagnosticul întârziat al tumorii colice sau rectale.

La 4 pacienți dintre cei 7 se poate presupune o eroare diagnostică la momentul efectuării colecistectomiei, respectiv un diagnostic incomplet care nu a inclus și tumora colorectală. La 3 cazuri existau tulburările de tranzit (constipație, tranzit alternant), care, chiar dacă pot apărea la pacienții litiazici, nu sunt specifice litiazei. La un pacient cu neoplasm al flexurii colice drepte durerile în hipocondrul drept au fost explicate prin litiaza biliară, neglijându-se alte manifestări (scăderea ponderală, anemia), care nu puteau fi explicate prin acest diagnostic. În 2 cazuri tumora era accesibilă la tușeul rectal. Erorile de diagnostic pe care le putem presupune la aceste cazuri sunt sistematizate în tabelul IV.

Eroarea cea mai frecventă în cele 4 cazuri este închiderea prematură a diagnosticului. Evidențierea calculilor veziculari și stabilirea diagnosticului de litiază biliară a dus la oprirea căutării altor cauze care ar fi putut explica simptomele necaracteristice litiazei. Aceasta s-a asociat cu investigarea deficitară a bolnavilor (anamnestic și clinic), dar și cu eroarea de confirmare.

În celelalte 3 cazuri discutate, tumora colorectală

era asimptomatică la momentul colecistectomiei. Ca urmare nu se ridică suspiciunea unei erori diagnostice. Se pune însă întrebarea dacă tumora putea fi totuși diagnosticată la momentul colecistectomiei. Răspunsul la întrebare rămâne la nivel speculativ. Ecografia abdominală standard poate evidenția modificări tumorale la nivelul colonului (îngroșarea peretelui, modificarea structurii peretelui colic, lumen neregulat, dilatarea retrogradă, semnul țintei [27], dar acestea sunt mai greu de evidențiat în cazul tumorilor incipiente sau în condițiile unui colon plin; în plus anumite porțiuni ale colonului (flexurile, rectul) sunt greu de evaluat. Mai intervine și un factor legat de examinator, care nu cercetează în mod special colonul la un pacient asimptomatic; ca urmare în aceste cazuri descoperirea litiazei biliare este un diagnostic satisfăcător și duce la închiderea prematură a diagnosticului. Având în vedere că riscul cancerului colorectal la pacienții litiazici este mai mare decât în populația generală, examinatorul trebuie să examineze cu atenție și întreg cadrul colic. O anamneză atentă, care să chestioneze ținut pacientul asupra unor eventuale tulburări de tranzit, scădere ponderală, simptome de anemie, rectoragie și un tușeu rectal trebuie avute în vedere la toți acești pacienți.

CONCLUZII

1. Omiterea diagnosticării cancerului colorectal asociat la pacienții cu litiază biliară nu este frecventă.
2. Nediagnosticarea cancerului colorectal asociat litiazei se datorează de obicei închiderii premature a diagnosticului, interpretării greșite a unor simptome sau examinării superficiale a pacientului.
3. Clinicianul trebuie să țină seama de faptul că riscul cancerului colorectal este mai ridicat la pacienții litiazici și să aibă în vedere efectuarea unor investigații suplimentare în cazurile în care diagnosticul de litiază biliară nu explică satisfăcător simptomatologia.
4. Cunoașterea celor mai frecvente mecanisme cognitive care conduc la întârzierea diagnosticului cancerului colorectal asociat litiazei biliare (închiderea prematură a diagnosticului, eroarea de confirmare, interpretarea greșită a unor simptome necaracteristice) trebuie să pună clinicianul în gardă pentru a evita greșelile.

Tabel IV. Posibilele erori de diagnostic presupuse la 4 cazuri de neoplasm colorectal anterior colecistectomizate.

	Localizarea tumorii	Intervalul dintre colecistectomie și apariția simptomelor	Simptome	Eroarea presupusă
1	flexura colică dreaptă	-21 luni	anemie, scădere ponderală	Investigare incompletă Eșecul euristicii Închidere prematură a diagnosticului
2	rect (accesibilă la tușeu)	-2 luni	tulburări de tranzit, scădere ponderală	Investigare incompletă Eroare de confirmare Închidere prematură a diagnosticului
3	rect	-1 an	tulburări de tranzit	Investigare incompletă Eroare de confirmare Închidere prematură a diagnosticului
4	rect (accesibilă la tușeu)	sincron	tulburări de tranzit	Investigare incompletă

Bibliografie

1. Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstone disease is associated with rectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*, 2012; 47(5):553-564.
2. Tavani A, Rosato V, Di Palma F, et al. History of cholelithiasis and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol*, 2012; 23(8):2173-2178.
3. Owen RW, Thompson MH, Hill MJ, Wilpart M, Mainguet P, Roberfroid M. The importance of the ratio of lithocholic to deoxycholic acid in large bowel carcinogenesis. *Nutr Cancer*, 1987; 9(2-3):67-71.
4. Sharp EJ, Springall RG, Theodorou NA. Delayed diagnosis of malignant tumours missed at laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*, 1994; 81(11):1650.
5. Morgan AR, Jackson S, Mason MC. Delayed diagnosis of malignant tumours missed at laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*, 1995; 82(4):569.
6. Junger W, Junger WG, Hutter J, Miller K, Moritz E. Delayed diagnosis of malignant tumors missed at laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*, 1997; 11(10):1010-1012.
7. Wysocki A, Lejman W, Bobrzynski A. Abdominal malignancies missed during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*, 2001; 15(9):959-961.
8. Slim K, Pezet D, Clark E, Chipponi J. Malignant tumors missed at laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg*, 1996; 171(3):364-365.
9. Păun I, Florescu M, Coaja F, et al. Mirajul primei leziuni (litiiza veziculară si colecistectomia laparoscopică pot întârzia diagnosticul de cancer colic. *Chirurgia (București)*, 2005; 100(4):373-376.
10. Iorgulescu R, Ilie R, Iorgulescu A, Borca V, Dragomirescu C. Patologie malignă abdominală omisă la colecistectomia laparoscopică. *Chirurgia (București)*, 2005; 100(2):121-125.
11. Gal I, Szivos J, Jaberansari MT, Szabo Z. Laparoscopic cholecystectomy. Risk of missed pathology of other organs. *Surg Endosc*, 1998; 12(6):825-827.
12. Lazăr L. Cancerul rectal. Cluj-Napoca, Ed.Sincron, 1992; 41.
13. Walsh PF, Crawford D, Crossling FT, Sutherland GR, Negrette JJ, Shand J. The value of immediate ultrasound in acute abdominal conditions: a critical appraisal. *Clin Radiol*, 1990; 42(1):47-49.
14. Schirmer BD, Edge SB, Dix J, Hyser MJ, Hanks JB, Jones RS. Laparoscopic cholecystectomy. Treatment of choice for symptomatic cholelithiasis. *Ann Surg*, 1991; 213(6):665-676.
15. Soper NJ, Stockmann PJ, Dunnegan DL, Ashley SW. Laparoscopic cholecystectomy. The new 'gold standard'? *Arch Surg*, 1992; 127(8):917-921.
16. Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 18(4):CD006231.
17. Shea JA, Berlin JA, Bachwich DR, et al. Indications for and outcomes of cholecystectomy: a comparison of the pre and postlaparoscopic eras. *Ann Surg*, 1998; 227(3):343-350.
18. Graber ML, Franklin N, Gordon R. Diagnostic error in internal medicine. *Arch Intern Med*, 2005; 165(13):1493-1499.
19. Newman-Toker DE, Pronovost PJ. Diagnostic errors-the next frontier for patient safety. *JAMA*, 2009; 301(10):1060-1062.
20. Graber M, Gordon R, Franklin N. Reducing diagnostic errors in medicine: what's the goal? *Acad Med*, 2002; 77(10):981-992.
21. Norman GR, Eva KW. Diagnostic error and clinical reasoning. *Med Educ*, 2010; 44(1):94-100.
22. Heuman DM, Mihas AA, Allen J, et al. Cholelithiasis. [www. emedicine com](http://emedicine.com) 2012 (accesat în 28.04.2012); disponibil la URL: <http://emedicine.medscape.com/article/175667-clinical>
23. Denning DA, Lipshy KA. Missed pathology following laparoscopic cholecystectomy: a cause for concern? *Am Surg*, 1995; 61(2):117-120.
24. Kim JS, Lee YC, Chung BW, Chung KS, Lee YJ. Pitfalls in laparoscopic cholecystectomy: unrecognized carcinoma of another site. *Surg Laparosc Endosc*, 1996; 6(1):32-34.
25. Sinha SN, Hoffman TA. Laparoscopic cholecystectomy and missed malignancies. *Aust N Z J Surg*, 1998; 68(1):81-83.
26. Jain M, Tewari M, Hari S. Missed malignancies at laparoscopic cholecystectomy: A new emerging problem. *Indian J Surg*, 2006; 68:23-26.
27. Badea Gh, Badea R, Văleanu A, Mircea P, Dudea S. Bazele ecografiei clinice. București, Ed. Medicală, 1995; 214-215.