

LITIASI BILIARE: aspetti clinici, diagnostici e terapeutici

Carla Bassi*, Italo Barbieri **, Fabio Bassi ***, Giuliano Bedogni ****, Stefano Bonilauri **, Giovanni Fornaciari ***, Andrea Parmiggiani *****.

*Medicina-Lungodegenza Casa di Cura "Villa Verde"RE

** UO Chirurgia 2° Az. Ospedaliera "S. Maria Nuova" RE

*** UO Medicina 3° e Gastroenterologia Az Ospedaliera "S.Maria Nuova" RE

**** Servizio Endoscopia digestiva Casa di Cura "Villa Verde"RE

***** Servizio Radiologia Ospedale "C.Magati"Scandiano AUSL RE

Riassunto : *In questo articolo vengono sintetizzati i principali argomenti riguardanti la clinica, la diagnostica e la terapia della litiasi biliare, trattati durante il Corso tenuto il 17 novembre 2012 presso la Casa di Cura Polispecialistica "Villa Verde "di Reggio Emilia. Gli autori sopracitati sono stati i relatori di questo Corso.*

Parole chiave: calcolosi colecistica, calcolosi della via biliare principale, ecografia, colangiorisonanza magnetica nucleare, colangiopancreatografia retrograda endoscopica, colecistectomia videolaparoscopica.

Gli Autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Bassi Carla , Via G. Beltrami n°6, 42123 Reggio Emilia ; Cell: 335-5734459; e-mail:bassicarla@libero.it.

Introduzione:

La calcolosi biliare è una patologia molto frequente con una prevalenza nella popolazione adulta dei paesi occidentali del 10-15% e un rapporto femmine:maschi di 2-3:1. I calcoli biliari possono essere di colesterolo puro (10%), misti (75%), pigmentari (15%). La maggioranza dei calcoli si forma nella colecisti; il 70% dei calcoli della via biliare principale sono dovuti a migrazione di calcoli della colecisti; il 15% dei paziente con calcoli della colecisti ha calcoli anche nel coledoco. La calcolosi biliare si associa a numerose malattie di carattere internistico come anemia emolitica (talassemia e anemia falciforme), fibrosi cistica, cirrosi epatica, morbo di Crohn, celiachia, esiti di emicolectomia totale e subtotale.

Patogenesi:

Il rischio di formazione dei calcoli dipende dalla interazione di fattori genetici di suscettibilità e di fattori ambientali. I calcoli di colesterolo si formano quando la concentrazione di sali biliari, colesterolo e fosfolipidi non sono in equilibrio nella bile. La causa più frequente di sovraturazione della bile risulta essere l'ipersecrezione biliare di colesterolo. La formazione dei calcoli pigmentari è il risultato di un eccesso di bilirubina non coniugata nella bile che forma complessi

insolubili con il calcio. Fattori patogenetici concomitanti sono la ipomobilità della colecisti e la presenza di un gel mucinoso che funge da matrice per la nucleazione dei cristalli monoidrati. Nella patogenesi della calcolosi colesterinica rientrano molti fattori predisponenti (1) di cui alcuni non modificabili (genetici, etnici, sesso, età), altri modificabili (dieta ipercalorica, iperglucidica e iperlipidica, sedentarietà, resistenza all'insulina, diabete, obesità, farmaci). Fattori che predispongono alla litiasi pigmentaria sono malattie emolitiche, infezioni e infestazioni, stasi biliare cronica. Farmaci come ad esempio estrogeni, gravidanza, rapido calo ponderale, nutrizione parenterale, predispongono allo sludge biliare che non sempre evolve verso la calcolosi. Autorevoli studi (2,3) sono concordi nel ritenere l'insulino-resistenza, la sindrome metabolica e la NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) fattori predisponenti alla formazione di calcoli di colesterolo. Oltre che nel parenchima del fegato e di molti altri organi, i lipidi possono depositarsi anche nella parete della colecisti dando luogo a colecistosteatosi e in alcuni casi a steatocolecistite, condizioni che attraverso il meccanismo della ipomobilità della parete e della flogosi predispongono alla calcolosi(4).

Clinica:

Calcolosi della colecisti: l'80% dei pazienti affetti da calcolosi della colecisti è asintomatico. Dei pazienti sintomatici il 70% presenta coliche biliari semplici e il 30% esordisce con complicanze (colecistite acuta, idrope, empiema, ascesso epatico, ileo biliare, sindrome di Mirizzi).

Quando l'ostruzione del dotto cistico è di breve durata si ha dolore, quando è di lunga durata si ha flogosi. La flogosi è inizialmente sterile poi nel 20% dei casi si complica con infezioni batteriche da Enterobacteriacee, Enterococchi o Anaerobi. I germi più frequentemente coinvolti sono Escherichia Coli, Klebsiella, Enterococcus faecalis. La superinfezione con germi produttori di gas può portare alla colecistite enfisematosa. In assenza di trattamento si può avere perforazione o peritonite.

La colica è un dolore episodico, severo, localizzato all'epigastrio-ipocondrio destro, irradiato al dorso e alla spalla destra di durata non inferiore a 15-30 m', spesso accompagnato a sintomi neurovegetativi come il vomito.

Nella colecistite il dolore colico è prolungato, la bilirubina può arrivare a 4 mg/dl, l'ittero franco non è comune e se è presente deve indurre il sospetto di concomitante coledocolitiasi. All'esame obiettivo sono presenti tensione alla palpazione dell'ipocondrio destro e segno di Murphy positivo. La colecistite acuta si presenta con febbre, leucocitosi, incremento della PCR; occasionalmente evolve verso uno stato di sepsi e di insufficienza di organo. Per la diagnosi di colecistite e della colangite acuta sono ancora valide le linee guida di Tokyo 2007(5).

Calcolosi della via biliare principale (VBP): la sintomatologia dipende dagli spostamenti del calcolo che può ostruire in modo parziale o totale la via biliare e determinare dolore e ittero. Quando a questi due sintomi si associa febbre, abbiamo la classica triade di Charcot tipica della colangite acuta.

Diagnostica strumentale:

Ecografia addominale transparietale: è l'esame di 1° scelta. Nella identificazione dei calcoli della colecisti ha una sensibilità ed una specificità del 95% (6); nelle dilatazioni dell'albero biliare ha una accuratezza diagnostica del 90%; nella identificazione dei calcoli del coledoco ha una sensibilità del 15-60% (il contenuto del duodeno maschera spesso il tratto terminale del coledoco). L'indagine risulta altamente sensibile (95%) e specifica (80-85%) anche nella colecistite acuta dove evidenzia distensione della colecisti, ispessimento parietale (tipica immagine a doppio contorno), possibile coinvolgimento flogistico del parenchima epatico circostante, Murphy ecografico. La TAC addome superiore con e senza mezzo di contrasto ha indicazione quando la diagnosi non è chiara e occorre indagare tutto l'addome superiore.

Colangiografia Risonanza Magnetica Nucleare (colangiogramma RMN): è una indagine di 2°-3° livello, indicata nello studio del dotto cistico e della VBP. Ha una sensibilità e una specificità comparabili con l'EUS (ultrasonografia endoscopica) e l'ERCP (7,8). Non è invasiva, non richiede mezzo di contrasto e non utilizza radiazioni ionizzanti. È più sicura nei pazienti anziani o con gravi patologie. È controindicata nei pazienti con claustrofobia severa, con clips ferromagnetiche in sedi nobili vascolari, corpi metallici infraorbitari, pacemaker cardiaco. Sovrastima l'assottigliamento del coledoco distale. Nelle complicanze della litiasi biliare l'ecografia è sempre esame di 1° livello, la TAC con mdc è indagine di 2° livello soprattutto quando vi è un addome acuto con reperti dubbi; la colangiogramma RMN e la RMN con mdc rivestono un ruolo generalmente di 3° livello o trovano indicazione in casi ben selezionati come nella colangite acuta. Nella colangite acuta la colangiogramma RMN è preferibile alla TAC con mdc in quanto più sensibile nella detenzione delle aree di flogosi intraparenchimali, della flogosi delle pareti e nella dilatazione delle VB.

Ecoendoscopia digestiva: indagine iniziata nei primi anni 90. Utilizza microsonde a frequenze molto elevate che hanno scarsa capacità di penetrazione nei tessuti ma alta definizione. Eseguita dall'Endoscopista soprattutto nella stadiazione delle neoplasie del tubo digerente, è in grado di fornire una ottima valutazione anche del pancreas e della via biliare principale. Serve da guida per prelievi di campioni di tessuto per esame isto-citologico, per iniezioni di farmaci (esempio anestetici nel plesso celiaco), per drenaggi di pseudocisti pancreatiche. Nella ricerca dei calcoli della VBP ha una sensibilità e una specificità del 85-100%. La sua esecuzione richiede la sedazione cosciente del paziente.

ERCP (colangiopancreatografia retrograda endoscopica): è una manovra allo stesso tempo diagnostica e terapeutica che permette la rimozione dei calcoli e dello sludge biliare e il posizionamento di stent in caso di stenosi e di ittero ostruttivo.

La storia dell'ERCP vede le seguenti tappe fondamentali: nel '72 Cotton esegue 60 ERCP diagnostiche con successo nel 72% dei casi; nel '73 prima papillosfinterotomia endoscopica (SE); nel '75 inizio di SE con estrazione di calcoli ma solo nei pazienti ad elevato rischio chirurgico (9); nel '79 prima protesi endobiliare (10,11); nell'84 il gruppo di Reggio Emilia guidato dal dott. G. Bedogni propone una tecnica di papillosfinterotomia in gastroresecatom (12,13); attualmente l'ERCP terapeutica trova indicazione sia nei pazienti ad elevato che a basso rischio chirurgico.

L'ERCP risulta indagine diagnostica efficace anche nello studio del pancreas: nel '76 Cremer dà la sua classificazione delle alterazioni pancreatografiche in corso di pancreatite cronica; nell'84 viene redatta la classificazione di Cambridge.

Cirrosi biliare primitiva:

Nell'ambito delle colestasi croniche è importante identificare la cirrosi biliare primitiva(CBP) e differenziarla dalla cirrosi biliare secondaria.

Si tratta di una epatopatia colestatica cronica caratterizzata da distruzione dei dotti biliari intraepatici, che colpisce prevalentemente il sesso femminile. Si caratterizza per ittero e prurito, aumento dei marcatori di colestasi (fosfatasi alcalina e gammaGT), incremento delle IgM totali, positività degli anticorpi antimitocondriali (AMA) M2. Per la diagnosi di CBP sono necessari almeno due dei seguenti tre criteri: 1) evidenza di colestasi e in particolare incremento della fosfatasi alcalina 2) positività degli AMA 3) evidenza istologica di colangite non suppurativa con danno dei dotti biliari interlobulari.

Il 5% delle CBP sono AMA negative (quasi sempre ANA positive).

Terapia: Acido ursodesossicolico (UDCA) 13-15 mg/Kg di peso corporeo al dì suddiviso in due dosi giornaliere da continuare per tutta la vita; Colestiramina per il prurito.

Terapia Medica:

Prevenzione della calcolosi biliare : è utile modificare lo stile di vita in particolare ridurre l'apporto calorico totale e incrementare l'attività fisica (14, 15). L'uso di caffè, moderate quantità di alcool, noci, nocciole, mandorle, arachidi sembrano avere un effetto protettivo (16).

Terapia medica della colica biliare e delle complicanze:

-L'UDCA al dosaggio di almeno 10 mg/Kg/die può essere utilizzato in pazienti con calcoli non calcifici, di diametro inferiore a 5 mm che si presentano con coliche lievi o rare e che rifiutano l'intervento chirurgico (17).

-Nelle coliche biliari i FANS sono i farmaci di prima scelta perché risultano più efficaci del placebo e degli spasmolitici, presentano la stessa efficacia analgesica degli oppiacei, riducono significativamente la frequenza di complicanze (colecistite acuta, colangite acuta, pancreatite acuta) nel breve termine (18).

-Nella colecistite acuta e nel sospetto di infezione (TC > 38,5°, GB > 12.500/mm³, presenza di gas nella colecisti) deve essere effettuata una terapia antibiotica che includa la copertura nei confronti delle Enterobatteriacee (es Cefalosporine di 2° generazione o combinazione di metronidazolo + chinolonico)(19).

Gli antibiotici inoltre sono indicati anche in uso routinario in pazienti anziani o diabetici o HIV positivi e in profilassi in pazienti con colecistite acuta in procinto di essere sottoposti a colecistectomia al fine di ridurre le complicanze settiche.

-Il trattamento delle colangiti acute prevede: 1) drenaggio dell'ostruzione biliare (ERCP, colangiografia trans epatica percutanea, drenaggio EUS guidato, drenaggio chirurgico) 2) terapia antibiotica sistemica 3) terapia di supporto. E' utile eseguire emocolture e subito dopo iniziare terapia antibiotica empirica tenendo presente l'epidemiologia (forme acquisite in Ospedale:

Pseudomonas spp, Staphylococcus aureus MRSA, Enterococchi vancomicina-resistenti; forme acquisite in Comunità: Escherichia Coli, klebsiella, Enterococcus spp). Nelle colangiti lievi è indicata monoterapia con penicillina/inibitore delle betalattamasi (piperacillina/tazobactam; ampicillina/sulbactam). Nelle forme moderate e severe è indicata terapia antibiotica a largo spettro (cefalosporine di 3-4° generazione o combinazione penicillina/inibitore delle betalattamasi) per almeno 5-7 giorni. La durata della terapia dipende dalla risposta clinica. In caso di mancata risposta è consigliata terapia con fluorchinoloni e +/-metronidazolo o con carbapenemi.

-Nelle pancreatiti acute importante la valutazione della gravità. Al momento del ricovero non esiste alcun test ad elevata sensibilità e specificità in grado di determinare accuratamente la prognosi. Tra gli scores più utilizzati ricordiamo l'APACHE-II e il BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis, score concepito per la stratificazione precoce del rischio)(20). Il giudizio clinico deve poi tenere in considerazione fattori di rischio clinici (età, comorbidità, obesità), presenza o assenza di SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), presenza o assenza di insufficienza di organo, alterazioni bioumorali (emoconcentrazione, ipossiemia, azotemia). A 48 ore dal ricovero occorre rivalutare lo score di rischio utilizzato (Apache-II, BISAP o altro), l'andamento clinico, la presenza o assenza di SIRS e di insufficienza di organo. A 72 ore dal ricovero, oltre alla rivalutazione della presenza o assenza di SIRS e MOF (Multiple Organ Failure), occorre eseguire TAC addome con mdc. La terapia della pancreatite acuta si propone di ridurre l'infiammazione, prevenire e curare l'infezione, trattare il dolore ed essere di supporto al quadro clinico.

L'inibizione della secrezione gastrica mediante inibitori di pompa protonica o ranitidina viene utilizzata sia per una protezione gastrica (ulcera da stress) sia per ridurre la secrezione pancreatica.

L'antiproteasico Gabesato Mesilato è proposto solo dalle Linee Guida Italiane e Giapponesi (metanalisi con risultati contrastanti): è riservato alle forme severe, deve essere iniziato precocemente (entro 24-48 ore) e utilizzato al dosaggio di 900-1500 mg/die per infusione venosa per almeno sette giorni.

La Somatostatina e l'Ocreotide risultano ormai utili solo nelle pseudocisti sintomatiche in attesa di intervento chirurgico.

L'indicazione alla terapia antibiotica è universalmente accettata in caso di infezione del tessuto necrotico pancreatico. In letteratura vi sono opinioni contrastanti sull'utilizzo degli antibiotici in profilassi: essi risultano utili solo nel sottogruppo con necrosi pancreatica. La terapia antibiotica va iniziata precocemente, continuata per due settimane; l'imipenem e il meropenem risultano superiori ai chinolonici + metronidazolo (21).

L'ERCP e, quando necessitano, il drenaggio e l'intervento chirurgico devono essere precoci.

Terapia Chirurgica :

La terapia della litiasi sintomatica è chirurgica.

Colelitiasi non complicata: la terapia di scelta è la colecistectomia videolaparoscopica (VLC). Risale alla fine degli anni '80 la diffusione della tecnica della VLC e al 1990 la introduzione della esplorazione laparoscopica del coledoco. Sono indicazioni all'intervento di VLC la colelitiasi sintomatica e le neoformazioni della parete colecistica in pazienti di tutte le età. La metodica rispetto alla chirurgia tradizionale presenta i seguenti vantaggi: migliore visione del campo operatorio, precisione dei movimenti, dolore post-operatorio ridotto, assenza di complicanze di parete, migliore risultato estetico. Gli svantaggi sono la curva di apprendimento e i costi. Le complicanze sono : 1) le stesse della tecnica "open" (morbilità 2%, mortalità 0,2%), 2) specifiche

dell'accesso laparoscopico e legate al pneumoperitoneo (barotrauma, vasodilatazione periferica, ipercapnia, embolia gassosa); 3) lesioni da trocar dell'intestino e dei grossi vasi.

Colelitiasi complicata: In linea generale la litiasi asintomatica non ha una indicazione chirurgica, salvo situazioni a rischio che devono essere valutate caso per caso, mentre il trattamento chirurgico è sempre raccomandato in presenza di sintomi o complicanze. Nei due anni successivi alla prima colica il rischio di recidiva è del 70%.

-Nella colecistite acuta la chirurgia è il solo trattamento definitivo e la chirurgia laparoscopica è altrettanto sicura della "open"(22). In presenza di una diagnosi sicura di colecistite acuta è preferibile una colecistectomia precoce con una soglia ottimale di 72 ore (23) anche se in recenti studi i risultati riguardo a conversione, re-ricovero, complicanze biliari o mortalità sono eccellenti sia entro, sia al di là delle 72 ore. La chirurgia laparoscopica viene impiegata in tutti i casi di colecistite acuta, anche complicata: morbidità, degenza media, costi e impegno lavorativo sono a vantaggio della laparoscopia.

-La pancreatite acuta biliare è una patologia primariamente medica nel cui trattamento l'ERCP riveste un importante ruolo sia diagnostico che terapeutico. Previa bonifica della VBP, la colecistectomia (meglio se VLC), rappresenta il gold standard del trattamento e deve essere eseguita in tutti i pazienti con pancreatite acuta biliare. La mancata esecuzione di colecistectomia è associata a un rischio del 25-30% di recidiva di pancreatite, colecistite, colangite a distanza di 6-18 settimane. Nei pazienti con pancreatite acuta lieve deve essere eseguita entro sette giorni, mentre in coloro che presentano una forma severa deve essere differita di almeno tre settimane a causa di un incremento del rischio di infezione. La colecistectomia post-sfinterotomia nei pazienti anziani e con comorbidità è controversa. Il ruolo della chirurgia nella pancreatite acuta biliare è riservato alle complicanze della necrosi in particolare quelle settiche, responsabili di elevata morbidità e mortalità. In sintesi le indicazioni chirurgiche sono: 1) necrosi settica con grave quadro tossico, compromissione cardio-circolatoria e/o respiratoria refrattari al trattamento intensivo 2) emorragia retro-endoperitoneale da erosione arteriosa dei tronchi pancreatici e peripancreatici 3) complicanze tardive come pseudo cisti, fistole, ascessi, stenosi colica.

Calcolosi del coledoco e della colecisti: Se la diagnosi di calcolosi della VBP è antecedente all'intervento chirurgico il trattamento di scelta è quello sequenziale che prevede ERCP, SE ed estrazione endoscopica dei calcoli poi dopo 24-48 ore VLC. Se la diagnosi è incidentale in corso di intervento chirurgico il trattamento di scelta è la terapia sequenziale inversa (VLC, ERCP, SE ed estrazione endoscopica dei calcoli). Vi sono tuttavia in entrambi i casi delle altre opzioni terapeutiche: VLC + estrazione transcistica o transcoledocotomica; trattamento chirurgico classico con estrazione transpapillotomica e/o coledocotomica; trattamento endo-laparoscopico. Il trattamento della litiasi della VBP per via laparoscopica e il trattamento combinato (ERCP, SE, VLC) danno risultati equivalenti se eseguiti da professionisti qualificati (24). La scelta della tecnica dovrebbe dipendere dalle competenze locali. Nell'era della colecistectomia aperta, la chirurgia era considerata superiore alla ERCP nella bonifica della VBP; nell'era laparoscopica i dati sono vicini ad escludere una differenza significativa tra la clearance della VBP laparoscopica o ERCP(25).

Riferimenti Bibliografici:

- 1) Laura M.Stinton et al. Epidemiology of Gallbladder disease:cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012 Apr;6(2): 172-87.
- 2) Koller T. et al. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J gastroenterol*.2012 Feb;47(2):197-203.
- 3) Tsai CJ. Macronutrients and insulin resistance in cholesterol gallstone disease. *Am J Gastroenterol*.2008;103:2932-39.
- 4) Tsai CJ. Steatocholecystitis and fatty gallbladder disease. *Dig Dis Sci*.2009 Sept;54(9):1857-63.

- 5) Toshihiko Mayumi et al. Results of the Tokyo Consensus Meeting Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007 Jan;14(1):114-121.
- 6) Sanders G. et al. Gallstones. *BMJ* 2007 Aug;335(7614):295-9.
- 7) K. Hekimoglu et al. MRCP vs ERCP in the evaluation of biliary pathologies: review of current literature. *J Dig Dis.* 2008;9:162-9.
- 8) Dharmendra Verma et al. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(2)
- 9) Kock et al. *Scand J Gastroenterol.* 1975.
- 10) Soehendra N. et al. Palliative biliary duct drainage. A new method for endoscopic introduction of a new drain. *Desch Med Wochr.* 1979 Feb;104(6):206-7.
- 11) Soehendra N. et al. Palliative bile duct drainage- a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy*, 1980 Jan; 12(1):8-11.
- 12) Bedogni G. et al. Endoscopic sphincterotomy in patients with Billroth II partial gastrectomy: comparison of three different techniques. *Gastrointest Endosc.* 1984 Oct;30(5):300-4.
- 13) Ricci E. et al. Endoscopic sphincterotomy in Billroth II patients: an improved method using a diathermic needle as sphincterotome and a nasobiliary drain as guide. *Gastrointest Endosc.* 1989 Jan-Feb;35(1):47-50.
- 14) Mendez-Sanchez M. et al. Role of diet in cholesterol gallstone formation. *Clin. Chim. Acta.* 2007 Feb;376(1-2):1-8.
- 15) Leitzmann MF. et al. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology.* 2002 Dec;123(6):1823-30.
- 16) Leitzmann MF. et al. Recreational physical activity and risk of cholecystectomy in women. *NEJM.* 1999 Sep; 341(11):777-84.
- 17) Lammert F. et al. S3-Guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary tract. *Z Gastroenterol.* 2007 Sep;45(9): 971-1001.
- 18) A. Colli et al. Meta-analysis. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1370-1378.
- 19) Solomkim JS. et al. *Clinton Infect Dis.* 2003.
- 20) G.I. Papachristou et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II and CTSI Scores in predicting Organ Failure, Complications and Mortality in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105:435-441.
- 21) *Cochrane Database* 2010.
- 22) Laparoscopic approach to acute abdomen from the Consensus Development Conference of Società Italiana di Chirurgia Endoscopica e nuove tecnologie (SICE), Associazione Chirurghi Ospedalieri italiani (ACOI), Società Italiana di Chirurgia (SIC), Società Italiana di Chirurgia d'urgenza e del trauma (SICUT), Società Italiana Chirurghi nell'Ospedalità Privata (SICOP) and the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surgery Endosc.* 2012;26:2134-2164.
- 23) Bin Zhu et al. Comparison of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis within and beyond 72 h of symptom onset during emergency admission. *World J Surg.* 2012;36:2654-58.
- 24) Payen JL. et al. Lithiase biliaire *Press Med* 2011 Jun;40(6):567-80.
- 25) Martin DJ. et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. 2009; *The Cochrane Library*, Issue 1.