Il ruolo della colecistectomia *open* nell'era della chirurgia laparoscopica

Massimo Capaldi, Roberto Tersigni

The role of open cholecystectomy in the era of laparoscopic surgery

Background

At present laparoscopic surgery has partly replaced the open technique and is considered the treatment of choice for gallstone disease. Nevertheless, a not negligible percentage of laparotomic cholecystectomies (LC) are still performed worldwide.

Purpose

The authors examine the international literature, comparing it with their experience in the last three years in order to assess the role of LC in an era when laparoscopy is considered the gold standard for the treatment of gallstones.

Methods

From June 2005 to June 2008, 514 patients, 281 females and 233 males with a mean age of 57.1 years (range: 21-82), underwent cholecystectomy due to gallstone disease. Fifty-two (10.1%) patients underwent LC and 462 (89.9%) videolaparoscopic cholecystectomy (VLC). Intraoperative mortality and postoperative morbidity in the two groups of patients were compared.

Results

Perioperative mortality in the two groups was 0. Overall morbidity was 17.3% (9 patients) in the LC group and 9.3% (43 patients) in the VLC group. Intraoperative morbidity was 3.8% (2 patients) in the LC group and 2.1% (10 patients) in the VLC group. A trend to higher postoperative morbidity rates was observed in the LC group, probably owing to a better patient selection in the VLC group.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Massimo Capaldi
Circ.ne Gianicolense, 87 - 00152 Roma
Tel.: 06-58703467 - Fax 06-58704589
E-mail: mcapaldi@scamilloforlanini.rm.it

U.O.C. Chirurgia Generale ed Oncologica
Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica
AORN "S. Camillo-Forlanini" - Roma

Conclusions

In the era of laparoscopic surgery, LC has still a specific and irreplaceable role in the treatment of gallstones, especially in elderly patients with co-morbidity contraindicating emergency VLC. Adequate training in LC may be also useful to young surgeons who will be able to perform VLC with more confidence.

Key words: cholecystectomy, laparoscopy, minilaparotomy.

L'era della moderna chirurgia laparoscopica è iniziata verso la fine degli anni '80 del secolo scorso con l'esecuzione dei primi interventi di colecistectomia¹. Ciò è stato reso possibile dall'evoluzione tecnologica che ha portato l'industria a realizzare uno strumentario chirurgico così raffinato e tecnicamente affidabile da permettere l'esecuzione delle manovre intra-operatorie in tutta sicurezza e con un grado di precisione invidiabile. Attualmente la chirurgia laparoscopica ha sostituito, in parte, la tecnica cosiddetta open ed è considerata il trattamento di scelta per alcune patologie di interesse chirurgico, in particolare per la calcolosi della colecisti². Rispetto alla tecnica *open*, i vantaggi della chirurgia laparoscopica consistono nella minore percezione del dolore post-operatorio, nella precoce ripresa della motilità intestinale e nella minor durata della degenza post-operatoria, cui si accompagna una più rapida restituzione del paziente alle normali occupazioni quotidiane, ed in un migliore risultato cosmetico³. Infine, i maggiori costi derivanti dall'uso del materiale e

dei presidi chirurgici utilizzati durante l'intervento vengono ampiamente controbilanciati da quelli attribuibili alla minore durata del ricovero ospedaliero. Ulteriore evoluzione della chirurgia laparoscopica è rappresentata dalla chirurgia robotica, che appare sicura e riproducibile per alcuni interventi chirurgici attualmente eseguiti con la video-laparoscopia tradizionale. Attendiamo, però, negli anni a venire, conferme circa la convenienza dei costi di gestione e l'affidabilità chirurgica^{4,5}.

MATERIALI E METODI

Dal giugno 2005 al giugno 2008 sono stati eseguiti nella U.O.C. Chirurgia Generale ed Oncologica dell'Azienda Ospedaliera "S. Camillo-Forlanini" di Roma 514 interventi di colecistectomia per colelitiasi in 281 donne e 233 uomini con un'età media di 57,1 anni (range: 21-82).

Tutti gli interventi sono stati eseguiti in regime di elezione, 52 (10,1%) per via laparotomica (CL) e 462 per via laparoscopica (VLC).

Dei 52 pazienti del gruppo CL, 35 avevano superato i 60 anni di età e presentavano vari fattori di grave comorbilità associata (cardiopatía sclero-ipertensiva grave, broncopatia cronica ostruttiva di grado elevato, diabete mellito in fase di scompenso, ASA III-IV) tali da rendere sconsigliabile, a giudizio anestesiológico preoperatorio, l'intervento in laparoscopia. Degli altri 17 pazienti, 7 sono stati sottoposti a CL per ripetuti e progressivi interventi chirurgici nella regione sovramesocolica e 10 sono stati sottoposti contemporaneamente ad interventi di chirurgia addominale maggiore.

L'accesso laparoscopico, adottato di regola nella nostra U.O.C., è quello cosiddetto "aperto" con trocar di Hasson peri-ombelicalé da 10 mm di diametro, con l'operatore alla sinistra del paziente. Al termine dell'intervento è prassi lasciare in sede sotto-epatica un drenaggio in silicone che, di norma, viene rimosso dopo 12 ore. La rialimentazione del paziente e la sua mobilizzazione avvengono a distanza di poche ore dall'intervento e la dimissione, se non sono intervenute complicanze, avviene preferibilmente dopo un periodo di osservazione in reparto di almeno 12 o 24 ore dal momento dell'intervento.

L'accesso per via laparotomica avviene a paziente supino con lieve "spezzatura" lombare del letto operatorio, per via sottocostale destra o mediana con minincisione. Al termine dell'intervento viene lasciato un

drenaggio sotto-epatico in silicone. La mobilizzazione del paziente è precoce e la rialimentazione avviene al primo accenno di ripresa della motilità intestinale. Normalmente il paziente viene dimesso in III-IV giornata post-operatoria.

Tutti i pazienti vengono sottoposti preoperatoriamente a profilassi trombo-embolica ed a terapia antibiotica *short term*. Non vengono posizionati, di regola, sondino naso-gastrico e catetere vescicale.

Il follow-up di entrambi i gruppi si articola in un primo controllo ambulatoriale dopo 7 giorni dall'intervento e con ulteriori controlli, a 3 e 6 mesi, che prevedono anche esami emato-chimici di routine (emocromo, transaminasi, bilirubinemia T/F, amilasemia e lipasemia) ed una ecografia epato-bilio-pancreatica.

Di norma, sia nelle CL che nelle VLC, non viene eseguita la colangiografia intra-operatoria (CIO), poiché tutti i pazienti, preoperatoriamente, vengono sottoposti ad uno studio della via biliare con ecografia epato-bilio-pancreatica di routine e, nei casi di sospetto diagnostico, a colangio-RM. La bonifica di una eventuale calcolosi della via biliare principale (VBP) viene attuata preferibilmente con una colangio-pancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) prima dell'intervento di colecistectomia.

RISULTATI

La mortalità peri-operatoria in entrambi i gruppi è stata pari a 0.

La morbilità operatoria globale è stata del 17,3% (9 pazienti) nel gruppo CL e del 9,3% (43 pazienti) nel gruppo VLC.

La morbilità intra-operatoria è stata del 3,8% (2 pazienti) per la CL e del 2,1% (10 pazienti) per la VLC.

Nel gruppo CL le complicanze intra-operatorie sono state: 1 sanguinamento "a nappo" del letto della colecisti in un paziente cirrotico, che ha richiesto un reintervento di perfezionamento dell'emostasi, e 1 dotto biliare accessorio beante del letto della colecisti trattato conservativamente, mantenendo il drenaggio sotto-epatico fino a risoluzione della sintomatologia. Le complicanze post-operatorie sono state: 4 episodi broncopneumonici trattati con terapia antibiotica, 2 episodi di ischemia miocardica e in 1 attacco ischemico transitorio cerebrale, tutti risolti senza apparenti residui.

Nel gruppo VLC le complicanze intra-operatorie sono state: 3 sanguinamenti delle porte d'ingresso dei

trocar, 4 modesti sanguinamenti del letto della colecisti che non hanno richiesto un reintervento e 3 dotti biliari accessori beanti trattati conservativamente, mantenendo il drenaggio sotto-epatico fino a risoluzione spontanea avvenuta in genere dopo 24-36 ore. Le complicanze post-operatorie sono state: 11 lievi infezioni della porta di accesso del trocar periombelicale, 2 episodi di screzio pancreatico risolti spontaneamente in II giornata post-operatoria, 1 attacco ischemico cerebrale transitorio, 5 episodi di anomalie della conduzione cardiaca riscontrate nel controllo ECG post-operatorio e trattate con terapia farmacologica, 5 episodi broncopneumonici trattati con terapia antibiotica e 9 raccolte ematiche sotto-epatiche diagnosticate ecograficamente e trattate conservativamente.

Il tasso di conversione delle VLC è stato dell'1,9% (9 pazienti). Tutte le conversioni sono state effettuate in caso di colecistite cronica sclero-atrofica in cui l'anatomia del peduncolo colecistico non era riconoscibile chiaramente. In tali casi l'obbligatorietà della conversione era regolamentata e prevista dalle linee guida interne del nostro reparto.

La Tabella I riassume i dati principali della nostra esperienza relativa al triennio 2005-2008.

Il follow-up è stato possibile nel 91% dei casi (46 pazienti sono stati persi al follow-up). Tutti gli altri hanno dimostrato un completo recupero della loro attività sociale e lavorativa ad 1 mese dall'intervento chirurgico.

DISCUSSIONE

Attualmente la VLC è considerata il trattamento di scelta per la patologia litiasica. Inizialmente tale pro-

Tabella I - Colecistectomie eseguite nel periodo 2005-2008

	VLC	CL
Pazienti	462	52*
Mortalità operatoria	0	0
Mortalità perioperatoria	9,30%	17,30%
Morbilità intraoperatoria	2,10%	3,80%
Degenza ospedaliera media (giorni)	1	3
Tasso di conversione VLC	1,90%	
Numero totale dei pazienti	514	
M/F	233 / 281	
Età media (anni)	57,1 (range: 21- 82)	

* 35 ASA III-IV

cedura venne riservata a pazienti con malattia non complicata. Con l'andare del tempo, soprattutto con l'aumentare dell'esperienza degli operatori, la procedura laparoscopica si è affermata anche nel trattamento di alcune forme di patologia litiasica complicata, come la colecistite acuta, la pancreatite acuta litiasica e la coledocolitiasi. Nonostante ciò, a tutt'oggi, una percentuale non trascurabile di CL viene ancora eseguita in tutto il mondo. Numerosi studi internazionali stimano tra il 20% e il 30% il numero dei pazienti con calcoli della colecisti sottoposti ad intervento chirurgico open. Lo studio multicentrico svedese di Ros⁶ ha raccolto, in 2 anni (1997-1999), 1.717 pazienti di cui 1.036 sottoposti a CL e 681 a VLC. La quasi totalità dei pazienti sottoposti a CL è in età avanzata con importanti fattori di co-morbilità associata, con esordio acuto del quadro sintomatologico e spesso con calcoli della VBP^{7,8}. Studi clinici che hanno confrontato gruppi di pazienti con queste caratteristiche sottoposti a CL con mini-laparotomia o a VLC non hanno mostrato differenze statisticamente significative per quanto concerne mortalità, morbilità post-operatoria e degenza ospedaliera (Tabella II)^{6,9-11}. Syrakos¹² inoltre, confrontando gruppi di pazienti con queste caratteristiche, solleva perplessità sul rapporto costo-beneficio della procedura laparoscopica e, di conseguenza, sulla sua effettiva convenienza economica per la collettività.

La VLC, se comparata con la CL, offre vantaggi clinici ben definiti ma, inevitabilmente, comporta anche alcuni rischi correlati alla metodica. La lesione intra-operatoria della VBP rappresenta quella più temuta. Nelle casistiche mondiali tale complicanza è presente nelle VLC con un'incidenza che va dallo 0% allo 0,8%^{13,14}, mentre è molto rara nelle CL. Ciò induce molti chirurghi a ritenere che questa complicanza rappresenti il maggiore inconveniente della VLC. Comunque è stato osservato che la percentuale di tale complicanza si riduce in maniera costante con l'aumentare dell'esperienza degli operatori. Altra temibile complicanza intra-operatoria è quella emorragica. Un sanguinamento clinicamente significativo viene riportato con una frequenza dello 0,5% nelle casistiche internazionali^{14,15}. Fattori che possono concorrere al verificarsi di tale complicanza sono rappresentati da una inadeguata esposizione degli elementi anatomici del peduncolo colecistico, dalla flogosi acuta, da coagulopatie di varia natura, da aderenze ed anche da una tecnica operatoria non molto raffinata¹⁵. Infatti, sebbene tale complicanza possa essere definita come potenzialmente catastrofica in laparoscopia, è anche quella più preveni-

Tabella II - Meta-analisi VLC vs. CL: confronto tra gruppi di pazienti in termini di caratteristiche e risultati a distanza

Autori	Intervento	Periodo	Pazienti (m/f)	Età (anni)	ASA I-II / III-IV	OT (min)	% conv.	% complicanze	HS (gg.)
Ros ⁶ 2006 *	LC	1997-99	362 (110/252)	50,3	346/14	108 (± 45)	19	37	2,6 (± 3,3)
	OC		362 (113/249)	50,9	346/14	94 (± 45)			
Candela ⁹ 2007	LC	2002-06	29 (9/20)	46,9	25/4	80 (± 27)	0	29	2
	OC		53 (21/32)	58,1	48/5	55 (± 19,5)			
Leo ¹¹ 2006	OC	2002-03	272 (90/182)	56	242/30	101		6	3,1
Keus ¹⁰ 2008 *	LC	2001-04	120 (31/89)	48,4	120/0	72		9,1	2,1
	OC		137 (30/107)	48,5	137/0	60			

* Studio randomizzato; LC = colecistectomia laparoscopica; OC = colecistectomia open; OT = durata dell'intervento chirurgico; HS = degenza ospedaliera.

bile e maggiormente operatore-correlata. Una menzione particolare merita il sanguinamento provocato dalla non corretta introduzione dei trocar nella parete addominale. L'infezione del sito chirurgico viene attualmente riportata a livello internazionale con una percentuale che va dallo 0,3% all'1,0%^{16,17}. La degenza media ospedaliera è di 2,29 giorni^{16,17} e recenti studi hanno dimostrato come la VLC può essere effettuata in regime di one day-surgery senza eccessivi rischi per la sicurezza del paziente¹⁸. Nonostante le riserve iniziali, la VLC viene considerata attualmente il trattamento di scelta anche nei casi di colecistite acuta. Diversi studi prospettici randomizzati^{19,20} suggeriscono di eseguire l'intervento entro 72 ore dall'insorgenza dei sintomi, piuttosto che dopo alcune settimane. Ciò non andrebbe ad aumentare le complicanze post-operatorie immediate e quindi la degenza ospedaliera. In tali condizioni la procedura chirurgica manterrebbe inalterate le sue caratteristiche d'affidabilità. Per quanto riguarda il trattamento della calcolosi della VBP, non vi è unanime orientamento verso l'esecuzione preoperatoria di una CPRE di tipo strettamente operativo. Infatti questa procedura, non essendo esente da rischi di complicanze (sepsi, pancreatite acuta, sanguinamento), con l'avvento della colangio-RM ha perso molta importanza nello *screening* della calcolosi della VBP. Il dibattito è al momento centrato sul *timing* di esecuzione della procedura per la bonifica della VBP, ovvero se questa debba precedere l'esecuzione della colecistectomia o essere effettuata durante la stessa seduta operatoria. Questa seconda opzione, se tecnicamente e logisticamente possibile e senza aumento del tasso di conversione e delle complicanze intra-operatorie in genere, consente di ridurre significativamente la durata della

degenza ospedaliera con abbattimento dei costi di gestione clinica²¹. Una bonifica della calcolosi del coledoco è, comunque, possibile anche durante l'intervento chirurgico tradizionale condotto con tecnica aperta.

Recentemente sono stati condotti numerosi studi randomizzati che comparano la VLC con la CL che prevede come via d'accesso una mini-laparotomia sottocostale destra (*small incision cholecystectomy*, SIC) senza tuttavia giungere a risultati conclusivi. Infatti, alcuni studi danno la loro preferenza alla VLC, altri sono favorevoli alla CL, altri ancora non prendono nessuna posizione^{9,22}. Nessuno di questi studi dimostra differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi in termini di mortalità peri-operatoria e di complicanze maggiori, considerati come indicatori primari di guarigione (*primary outcome measures*). Il passo successivo è stato quello di valutare gli indicatori secondari (*secondary outcome measures*), primo tra tutti lo *health status* che non deve essere confuso con la valutazione della qualità di vita (QoL). Mentre la QoL si basa su criteri soggettivi di risposta ad uno specifico trattamento, lo *health status* fa riferimento all'impatto della malattia sulla condizione di vita del paziente in ambito fisico, psicologico e sociale. Ebbene, anche in questo settore non si sono registrati risultati conclusivi. Barkun e Mc Mahon) hanno dimostrato un migliore *health status* a favore della CL mentre Squirrel e Keus non hanno riscontrato differenze significative¹⁰. Degno di attenzione appare, infine, lo studio prospettico di Leo¹¹ che ha reclutato in 2 anni 272 pazienti sottoposti a SIC, dei quali 102 operati in urgenza per colecistite acuta. I risultati ottenuti, pur ribadendo una percentuale di mortalità peri-operatoria e di complicanze sicuramente non superiore a quelle riportate nelle casistiche

di CL, indicano la tecnica *open* come tendenzialmente più sicura nei casi complicati da colecistite acuta, soprattutto nel paziente anziano. Gli autori enfatizzano, come dato non assolutamente secondario, quello di riservare la CL all'apprendimento dei giovani chirurghi. Questi, grazie alla padronanza assoluta di tale tecnica chirurgica, saranno successivamente in grado di poter fronteggiare e gestire le eventuali complicanze intra-operatorie, anche durante l'esecuzione della VLC.

CONCLUSIONI

La letteratura mondiale oggi dimostra come la VLC venga considerata un intervento sicuro, con notevoli benefici clinici per il paziente ed economici in termini di costi per la comunità, a patto che venga eseguito da personale che abbia già completato una *learning curve* adeguata e che impieghi una tecnica chirurgica scrupolosa e ben collaudata. Ciononostante, anche la CL conserva tuttora la sua validità, specialmente nei casi in cui l'intervento chirurgico debba essere eseguito nel paziente anziano con gravi fattori di co-morbilità ed in regime d'urgenza. In considerazione, quindi, del progressivo aumento dell'aspettativa di vita della popolazione mondiale, riesce facile comprendere come la CL debba ancora avere un ruolo fondamentale nel bagaglio di esperienza di ogni chirurgo. L'apprendimento, poi, da parte dei giovani chirurghi di tale metodica permette all'operatore di riconoscere e gestire meglio le possibili complicanze intra-operatorie e di dedicarsi successivamente alla laparoscopia con maggior sicurezza.

RIASSUNTO

Premessa

Attualmente la chirurgia laparoscopica ha sostituito, in parte, la tecnica *open* ed è considerata il trattamento di scelta per la calcolosi della colecisti. Nonostante ciò, a tutt'oggi, una percentuale non trascurabile di colecistectomie laparotomiche (CL) viene ancora eseguita in tutto il mondo.

Scopo dello studio

In questo articolo gli autori esaminano la letteratura internazionale e la confrontano con la propria esperienza personale degli ultimi 3 anni, al fine di verificare quale sia il ruolo della CL nell'era in cui la video-laparo-colecistectomia (VLC) si presenta come il *gold standard* per il trattamento della litiasi della colecisti.

Metodi

Dal giugno 2005 al giugno 2008, sono stati sottoposti a colecistectomia per colelitiasi 514 pazienti, 281 donne e 233 uomini con un'età media di 57,1 anni (range: 21-82): 52 (10,1%) sono stati

trattati con CL e 462 (89,9%) con VLC. I due gruppi sono stati confrontati in termini di mortalità e morbilità intra-operatoria ed a distanza.

Risultati

La mortalità peri-operatoria nei 2 gruppi è risultata nulla. La morbilità operatoria globale è stata del 17,3% (9 pazienti) nel gruppo CL e del 9,3% (43 pazienti) nel gruppo VLC. La morbilità intra-operatoria è stata del 3,8% (2 pazienti) per la CL e del 2,1% (10 pazienti) per la VLC. È stata osservata una tendenza ad una maggiore morbilità post-operatoria nel gruppo CL, dovuta probabilmente ad una migliore selezione dei pazienti inseriti nel gruppo VLC.

Conclusioni

Anche nell'era della chirurgia laparoscopica, la CL si ritaglia un ruolo specifico ed insostituibile nel trattamento della colelitiasi, in particolare nei pazienti anziani dove la co-morbilità associata rende sconsigliabile la VLC in urgenza e come addestramento dei giovani chirurghi che potranno dedicarsi successivamente alla laparoscopia con maggior sicurezza.

Parole chiave: colecistectomia, laparoscopia, mini-laparotomia.

BIBLIOGRAFIA

1. Kahn mou K, Cadeddu M, Farrokhyar F, Anvari M. Laparoscopic surgery for colon cancer: a systematic review. *J Can Chir* 2007; 50: 48-57.
2. Berggren U, Gordh T, Grama D, Haglund U, Rastad J, Arvidsson D. Laparoscopic versus open cholecystectomy: hospitalization, sick leave, analgesia and trauma responses. *Br J Surg* 1994; 81: 1362-5.
3. Vagenas K, Karamanakis SN, Spyropoulos C, Panagiotopoulos S, Karanikolas M, Stavropoulos M. Laparoscopic cholecystectomy: a report from a single center. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3887-90.
4. Hernandez JD, Bann SD, Munz Y. Qualitative and quantitative analysis of the learning curve of a simulated surgical task on the Da Vinci system. *Surg Endosc* 2004; 18: 372-8.
5. Morino M, Beninca G, Giraudo G, Del Genio GM, Rebecchi F, Garrone C. Robot-assisted vs. laparoscopic adrenalectomy: a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2004; 18: 1742-6.
6. Ros A, Carlsson P, Rahmqvist M, Backman K, Nilsson E. Non-randomised patients in a cholecystectomy trial: characteristics, procedures, and outcomes. *BMC Surgery* 2006; 6: 17.
7. McMahon AJ, Fischbacher CM, Frame SH, MacLeod CM. Impact of laparoscopic cholecystectomy: a population-based study. *Lancet* 2000; 356: 1632-7.
8. Livingstone EH, Rege HV. A nationwide study of conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Am J Surg* 2004; 188: 205-11.
9. Candela G, Varriale S, Manetta F, Di Libero L, Civitillo F, Argenziano G, et al. Minilaparotomia versus laparoscopia nel trattamento della litiasi biliare: nostra esperienza. *G Chir* 2007; 28: 35-8.
10. Keus F, de Vries J, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus small incision cholecystectomy: health status in a blind randomized trial. *Surg Endosc* 2008; 22: 1649-59.
11. Leo J, Filipovic G, Kremtsova J, Norblad R, Soderholm M,

- Nilsson E. Open cholecystectomy for all patients in the era of laparoscopic surgery. A prospective cohort study. *BMC Surgery* 2006; 6: 5-11.
12. Syrakos T, Antonitsis P, Zacharakis E, Takis A, Manousari A, Bakogiannis K, et al. Small-incision (mini-laparotomy) versus laparoscopic cholecystectomy: a retrospective study in a university hospital. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 172-7.
 13. Deveney KE. The early experience with laparoscopic cholecystectomy in Oregon. *Arch Surg* 1993; 128: 627-32.
 14. The Southern Surgeons Club. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *N Engl J Med* 1991; 324: 1073-8.
 15. Cuschieri A. The difficult cholecystectomy. In: Cuschieri A, Berci G (eds.). *Laparoscopic biliary surgery*, 2nd ed. Oxford: Blackwell, Sci Pub 1992; 10.
 16. Stoker ME, Vose J, O'Mara P, Maini BS. Laparoscopic cholecystectomy. A clinical and financial analysis of 280 operations. *Arch Surg* 1992; 127: 589-95.
 17. Wittgen CM, Andrus JP, Andrus CH, Kaminski DL. Cholecystectomy. Which procedure is best for the high-risk patient? *Surg Endosc* 1993; 7: 395-9.
 18. Leeder PC, Matthews T, Krzeminska K, Dehn TC. Routine day-case laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2004; 91: 312-6.
 19. Lo CM, Liu CL, Fan ST, Lai EC, Wong J. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg* 1998; 227: 461-7.
 20. Kolla SB, Aggarwal S, Kumar A, Kumar R, Chumber S, Parshad R, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2004; 18: 1323-7.
 21. Morino M, Baracchi F, Miglietta C, Furlan N, Ragona R, Garbarini A. preoperative endoscopic sphincterotomy versus laparoendoscopic rendezvous in patients with gallbladder and bile duct stones. *Ann Surg* 2006; 244: 889-96.
 22. Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Small-incision versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18; (4): CD004788.