



ARTÍCULO ORIGINAL

Asociación entre metaplasia, displasia y cáncer de vesícula biliar en una EPS de Bogotá, D.C., Colombia

Association between metaplasia, dysplasia and gallbladder cancer in an EPS in Bogotá, Colombia

Robin Germán Prieto-Ortiz, MD¹ , John Alexander Bustos-Molina, MD¹ ,
María Alejandra Pérez-Hernández, MD² , Jenny Alexandra Sánchez-Monroy, MD¹ 

1 Servicio de Cirugía general, Compensar EPS, Bogotá, D.C., Colombia.

2 Epidemiología, Universidad del Rosario, Bogotá, D.C., Colombia.

Resumen

Introducción. El cáncer de vesícula biliar es el más común en el tracto biliopancreático y una importante causa de mortalidad. La metaplasia y la displasia han sido mencionados como probables precursores relacionados con la secuencia metaplasia-displasia-cáncer. El objetivo de este estudio fue establecer las posibles asociaciones entre estas alteraciones histopatológicas y su relación con la edad y el sexo de los pacientes.

Métodos. Estudio observacional retrospectivo descriptivo, con un componente analítico de corte transversal. Se incluyeron los informes de patología de pacientes llevados a colecistectomía laparoscópica electiva y ambulatoria, entre enero de 2015 y diciembre de 2020, con colecistitis crónica, colelitiasis o pólipos vesiculares, mayores de 18 años. Se describieron las características demográficas por sexo y edad utilizando medias, desviaciones estándar y porcentajes. Se emplearon la prueba de chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher para evaluar la asociación entre las variables cualitativas.

Resultados. Se incluyeron 4871 informes de patología. En esta cohorte se encontró asociación estadísticamente significativa entre metaplasia, displasia y cáncer de vesícula ($p < 0,05$), al igual que con el sexo y la edad de los pacientes.

Conclusiones. Los resultados sugieren una asociación entre metaplasia, displasia y cáncer de vesícula biliar en la población estudiada. Se recomienda la realización de investigaciones complementarias para definir la posible causalidad entre metaplasia, displasia y cáncer de vesícula biliar en una población más heterogénea.

Palabras clave: neoplasias de la vesícula biliar; metaplasia; displasia; cáncer; progresión de la enfermedad; colecistectomía.

Fecha de recibido: 31/08/2023 - Fecha de aceptación: 03/11/2023 - Publicación en línea: 19/01/2024

Correspondencia: John Alexander Bustos-Molina, Calle 25 B # 71 - 18, Torre 1, Apartamento 201, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: +57 321 2237160. Dirección electrónica: jabustos@fucsalud.edu.co

Citar como: Prieto-Ortiz RG, Bustos-Molina JA, Pérez-Hernández MA, Sánchez-Monroy JA. Asociación entre metaplasia, displasia y cáncer de vesícula biliar en una EPS de Bogotá, D.C., Colombia. Rev Colomb Cir. 2024;39:441-8. <https://doi.org/10.30944/20117582.2507>

Este es un artículo de acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons - BY-NC-ND <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

Abstract

Introduction. Gallbladder cancer is the most common cancer in the biliopancreatic tract and an important cause of mortality. Metaplasia and dysplasia have been mentioned as probable precursors related to the metaplasia-dysplasia-cancer sequence. The objective of this study was to establish the possible associations between these histopathological alterations and their relationship with the age and sex of the patients.

Methods. Descriptive retrospective observational study, with a cross-sectional analytical component. Pathology reports of patients undergoing elective and outpatient laparoscopic cholecystectomy were included between January 2015 and December 2020, with chronic cholecystitis, cholelithiasis, or gallbladder polyps, over 18 years of age. Demographic characteristics by sex and age was performed using means, standard deviations, and percentages. The chi² test and Fisher's exact test were used to evaluate the association between the qualitative variables.

Results. 4871 pathology reports were included. In this cohort, a statistically significant association was found between metaplasia, dysplasia, and gallbladder cancer ($p < 0.05$), as well as with the sex and age of the patients.

Conclusions. The results suggest an association between metaplasia, dysplasia and gallbladder cancer in the study population. Additional research is recommended to define the possible causality between metaplasia, dysplasia, and gallbladder cancer in a more heterogeneous population.

Keywords: gallbladder neoplasms; metaplasia; dysplasia; cancer; disease progression; cholecystectomy.

Introducción

El cáncer de vesícula biliar (CVB) presenta una incidencia muy variable alrededor del mundo, siendo mucho mayor en India, América del Sur (Chile, Bolivia, Colombia), Asia oriental (Corea, Japón, China) y Europa central (Eslovaquia, Polonia, República Checa); incluso puede presentar una variación muy importante en diferentes regiones de un mismo país. A nivel mundial ocupa el lugar número 22 en cuanto a prevalencia y el número 17 en cuanto a mortalidad^{1,2}.

La edad media al momento del diagnóstico es alrededor de los 65 años y compromete 2-6 veces más a las mujeres que a los hombres. Para el año 2022 se diagnosticaron aproximadamente 12.000 nuevos casos de cáncer de vesícula biliar y otros cánceres biliares en los Estados Unidos³.

Los factores de riesgo más prevalentes para el desarrollo de cáncer de vesícula biliar están estrechamente relacionados con la presencia de cálculos biliares e inflamación crónica de la vesícula^{4,5}. Numerosos autores plantean que la metaplasia de la vesícula tiene un vínculo carcinogénico entre la colelitiasis y la displasia, y su posterior transformación en cáncer⁶⁻¹⁰. Se considera que la progresión desde la displasia al

carcinoma in situ y hasta el carcinoma invasor puede tardar entre 10-15 años¹¹.

El diagnóstico de CVB generalmente es incidental, durante colecistectomías electivas sin sospecha previa de malignidad y, en la mayoría de los casos, durante el análisis histopatológico tras colecistectomías por cálculos biliares sintomáticos^{12,13}.

No se encontró en la literatura nacional estudio alguno que haya evaluado la progresión desde la metaplasia, hasta la displasia y el cáncer de vesícula biliar. Se planteó como hipótesis de investigación si ¿existe una asociación entre metaplasia, displasia y cáncer de vesícula biliar? El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre metaplasia, displasia y cáncer de vesícula biliar en una cohorte de pacientes de Compensar EPS, en la ciudad de Bogotá, D.C., llevados a colecistectomía en un programa de cirugía electiva y ambulatoria.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo y descriptivo, de corte transversal con componente analítico, en el que se incluyeron los informes de patología de pacientes mayores de 18 años, con colelitiasis crónica, colelitiasis o pólipos vesiculares, llevados

a colecistectomía laparoscópica electiva y ambulatoria enero de 2015 y diciembre de 2020. Se hizo una búsqueda de los informes de patología del periodo definido. Se excluyeron los pacientes con morbilidades no controladas y diagnóstico previo de cáncer.

Se analizaron como variables cualitativas la metaplasia pilórica, metaplasia intestinal, metaplasia intestinal más pilórica, displasia, displasia más metaplasia intestinal, displasia más metaplasia pilórica, cáncer de vesícula biliar y cáncer de vesícula biliar más displasia. Como variable cualitativa discreta se tuvo en cuenta el sexo y como cuantitativa la edad.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos utilizando medias, desviaciones estándar y porcentajes. Se utilizaron las pruebas estadísticas de chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher para evaluar las diferencias en variables cualitativas entre los grupos. Se llevó a cabo una regresión logística multivariada para controlar posibles factores de confusión, considerando variables como el sexo del paciente, la presencia de metaplasia pilórica e intestinal, de displasia y la edad. Se realizaron análisis adicionales para evaluar posibles sesgos y se llevaron a cabo pruebas como el análisis de Hosmer-Lemeshow para verificar la adecuación del modelo de regresión logística. Todo el análisis

estadístico se hizo mediante la plataforma del programa IBM® SPSS®.

Resultados

De un total de 4871 informes de patología relacionados con colecistectomía realizadas en el programa de cirugía ambulatoria electiva de la institución, se encontró que la gran mayoría de los casos (n:4778; 98,0 %) no presentaron alteraciones patológicas concernientes al estudio, mientras que 93 pacientes presentaron alteraciones relacionadas con el objetivo del estudio: metaplasia pilórica (n:69; 1,4 %), metaplasia intestinal (n:10; 0,2 %), metaplasia intestinal más pilórica (n:3; 0,06 %), displasia (n:1; 0,02 %), displasia más metaplasia intestinal (n:4; 0,08 %), displasia más metaplasia pilórica (n:2; 0,04 %), cáncer (n:3; 0,06 %) y cáncer más displasia (n:1; 0,02 %).

En cuanto al sexo, se encontró que en todas las variables la proporción de mujeres fue más alta, salvo para la combinación de displasia más metaplasia pilórica, en donde la proporción fue similar entre hombres y mujeres (tabla 1).

El promedio de edad para los pacientes con cáncer fue notablemente más alto (63 años, desviación estándar - DE:3,6) en comparación con los de metaplasia pilórica (42,9 años, DE:13) y los de metaplasia intestinal (40,2 años, DE:8,2).

Tabla 1. Alteraciones histopatológicas y su correlación con sexo y edad (n=93).

Variable	Total	Femenino (%)	Masculino (%)	Edad*	DE
Metaplasia pilórica	69	79,7 %	20,3 %	42,9	13
Metaplasia intestinal	10	80 %	20 %	40,2	8,2
Metaplasia intestinal + pilórica ¹	3	66,7 %	33,3 %	52	19,1
Displasia	1	100 %	0 %	46,8	NA
Displasia + metaplasia intestinal ²	4	75 %	25 %	46,8	12,5
Displasia + metaplasia pilórica ³	2	50 %	50 %	46	9,9
Cáncer	3	66,7 %	33,3 %	63	3,6
Cáncer + displasia ⁴	1	100 %	0 %	50	NA

* edad promedio

¹ no se sumaron a la variable de metaplasia intestinal ni de metaplasia pilórica.

² no se sumaron a la variable de metaplasia intestinal ni de displasia.

³ no se sumaron a la variable de metaplasia pilórica ni de displasia.

⁴ no se sumó a la variable de displasia ni de cáncer.

DE: desviación estándar; NA: no aplica. Fuente: elaboración por los autores

Este hallazgo sugiere una posible asociación entre el envejecimiento y la probabilidad de desarrollar cáncer. Los resultados de la regresión logística multivariada respaldan esta relación, indicando una asociación significativa entre la edad y la probabilidad de tener cáncer en comparación con otras alteraciones, después de controlar por otras variables incluidas en el modelo.

Durante el análisis, se tomó en cuenta la posibilidad de sesgos, por lo que se realizaron pruebas estadísticas para evaluar la validez y precisión de los resultados. Además, se llevaron a cabo pruebas como el análisis de Hosmer-Lemeshow para verificar la adecuación del modelo. Los resultados indicaron que existe una asociación entre metaplasia pilórica, metaplasia intestinal, displasia y la presencia de cáncer de vesícula. La regresión logística multivariada permitió controlar factores de confusión, y los análisis de validación reforzaron la robustez de los resultados obtenidos.

La metaplasia pilórica fue encontrada en 74 casos, tres de los cuales también presentaban metaplasia intestinal, mientras que de los 4797 casos sin metaplasia pilórica, 14 casos tenían metaplasia intestinal (tabla 2). Por otro lado, dentro de los

pacientes con metaplasia pilórica, dos presentaron displasia, mientras que de los 4797 casos sin metaplasia pilórica, cinco casos tenían displasia (tabla 3). Este análisis es respaldado por la prueba estadística de Fisher con un valor de $p < 0,005$, lo que indica una asociación significativa entre la presencia de metaplasia pilórica y metaplasia intestinal, y metaplasia pilórica y displasia en la muestra analizada.

En diecisiete pacientes se encontró metaplasia intestinal y cuatro de ellos presentaban además displasia. Entre los 4854 casos sin metaplasia intestinal, tres tenían displasia. Con un valor de $p < 0,005$ en la prueba de Fisher, los resultados indican que existe una asociación estadísticamente significativa entre metaplasia intestinal y displasia, sugiriendo una posible interacción entre estas dos alteraciones (tabla 4).

Entre los ocho casos de displasia, un paciente presentaba además cáncer, mientras que, de los 4863 sin displasia, tres presentan cáncer (tabla 5). La relación entre displasia y cáncer de vesícula biliar es respaldada por un valor de $p < 0,005$ en la prueba de Fisher, indicando una conexión estadísticamente significativa entre estas dos condiciones en la muestra estudiada.

Tabla 2. Análisis de asociación entre metaplasia pilórica e intestinal.

	Metaplasia intestinal presente	Metaplasia intestinal ausente	Total
Metaplasia pilórica presente	3	71	74
Metaplasia pilórica ausente	14	4783	4797
Total	17	4854	4871

$p < 0,005$, Fisher. Fuente: elaboración por los autores

Tabla 3. Análisis de asociación entre metaplasia pilórica y displasia.

	Displasia presente	Displasia ausente	Total
Metaplasia pilórica presente	2	72	74
Metaplasia pilórica ausente	5	4792	4797
Total	7	4864	4871

$p < 0,005$, Fisher. Fuente: elaboración por los autores

Tabla 4. Análisis de asociación entre metaplasia intestinal y displasia.

	Displasia presente	Displasia ausente	Total
Metaplasia intestinal presente	4	13	17
Metaplasia intestinal ausente	3	4851	4854
Total	7	4864	4871

p<0,005, Fisher. Fuente: elaboración por los autores.

Tabla 5. Análisis de asociación entre cáncer de vesícula biliar y displasia.

	Cáncer presente	Cáncer ausente	Total
Displasia presente	1	7	8
Displasia ausente	3	4860	4863
Total	4	4867	4871

p<0,005, Fisher. Fuente: elaboración por los autores.

Discusión

El cáncer avanzado de vesícula biliar tiene uno de los peores pronósticos de todos los cánceres de órganos, con una supervivencia menor del 10 % a cinco años, sin embargo, los carcinomas tempranos tienen una supervivencia del 90 % al mismo periodo, y los que se limitan a la mucosa son tratados con la colecistectomía sin requerir tratamientos adicionales, por lo cual un diagnóstico temprano y preciso es esencial¹⁴.

En la vesícula biliar se observan dos tipos principales de metaplasia, la pilórica y la intestinal. La metaplasia pilórica corresponde a una nueva línea celular, cuyo origen está relacionado con la lesión traumática o inflamatoria causada por los cálculos biliares. El estudio de Roa JC, et al.¹⁴, realizado en Chile, un país con una incidencia alta de CVB, menciona que la metaplasia pilórica es común en la vesícula biliar y se puede encontrar hasta en el 50 % de los especímenes. La metaplasia intestinal se identifica con menos frecuencia y su incidencia aumenta con la edad y el tiempo de coleditiasis. Juntas están estrechamente relacionadas con la carcinogénesis de la vesícula biliar como parte del proceso metaplasia-displasia-carcinoma. Se considera que las características de nuestra población nacional, y específicamente el carácter electivo de nuestros pacientes, sean la razón de encontrar

un porcentaje mucho menor de metaplasia en el grupo analizado.

El estudio realizado por Bosch DE, et al.¹⁵, incluyó 7177 muestras de colecistectomía correspondientes a un periodo de 15 años, encontrando displasia de bajo grado en el 0,8 %, de alto grado en el 0,5 % y carcinoma de vesícula biliar en el 1,2 % de los casos. Proporcionalmente, este estudio incluyó un mayor número de pacientes, pero se encontró un porcentaje menor de displasia y de cáncer de vesícula biliar, probablemente por el tipo de pacientes evaluados en el estudio.

Es importante resaltar que, aunque los porcentajes encontrados en este trabajo señalan tendencias, no establecen relaciones causales definitivas ni abarcan todos los factores involucrados en el desarrollo del CVB, por lo tanto, estos resultados proporcionan una comprensión inicial de la distribución de las alteraciones histológicas y subrayan la posible progresión desde metaplasia hasta displasia y cáncer en un contexto de baja prevalencia dentro de la muestra analizada.

Relación entre metaplasia y progresión hacia el cáncer

Los hallazgos de este estudio sugieren una asociación entre las diferentes etapas de las alteraciones histopatológicas de la vesícula biliar y su posible

progresión hacia el cáncer. La prevalencia más baja de las etapas avanzadas de alteración celular como metaplasia, displasia y cáncer, en comparación con la ausencia de alteraciones, puede deberse a que los pacientes incluidos en el estudio forman parte de un programa de cirugía electiva ambulatoria, cumpliendo un protocolo establecido que excluye pacientes con sospecha de patología neoplásica. Estos resultados son consistentes con los de otros estudios que también han señalado una relación entre metaplasia y la progresión hacia displasia y cáncer de vesícula biliar^{6,7,10}, y concuerdan con las observaciones de Segovia y Cuenca¹⁶, quienes mencionaron que la metaplasia puede actuar como el vínculo carcinogénico entre la coleditis y la displasia, desencadenando su posterior transformación en cáncer.

Análisis de asociaciones

Los análisis de asociación entre metaplasia pilórica e intestinal, metaplasia pilórica y displasia, metaplasia intestinal y displasia, así como entre displasia y cáncer de vesícula biliar, respaldan la relación entre estas alteraciones. La significativa asociación observada en estos resultados, de acuerdo con las pruebas estadísticas, apoya la idea de que estas etapas se encuentran interconectadas y pueden influirse mutuamente en el proceso de transformación celular. Además, la regresión logística multivariada realizada para controlar factores de confusión, como el sexo, la edad y otras alteraciones histopatológicas, fortalece la validez de estas asociaciones.

Relación entre sexo y cáncer de vesícula biliar

Al igual que en otros estudios¹⁴⁻¹⁶, el mayor porcentaje de metaplasia pilórica (79,7 %) e intestinal (80,0 %) ocurrió en mujeres, lo cual es coincidente con las proporciones similares de colecistectomías realizadas según el sexo. Los resultados histopatológicos de metaplasia intestinal más pilórica, al igual que lo observado en los casos de displasia y cáncer, también presentan una mayor prevalencia de mujeres como en esos otros estudios.

Relación entre edad y cáncer de vesícula biliar

Uno de los aspectos más notables de este estudio es la relación identificada entre la edad y la probabilidad de desarrollar cáncer de vesícula biliar. El promedio de edad para los casos de cáncer (63 años, DE:3,6) fue considerablemente mayor en comparación con los de metaplasia pilórica (42,9 años, DE:13) y los de metaplasia intestinal (40,2 años, DE:8,2). Esta relación es respaldada por los resultados de la regresión logística multivariada, que indicaron una asociación significativa entre la edad y la probabilidad de tener cáncer, en comparación con otras alteraciones. Los resultados coinciden con algunas observaciones previas que han señalado un proceso de progresión en el tiempo, en el cual la transformación de metaplasia pilórica a displasia ocurre en un periodo aproximado de tres años y el de displasia a carcinoma en 15 años^{9,11,16}.

En algunos países se ha cuestionado la importancia de analizar todas las muestras de vesícula biliar, especialmente aquellas en las que no se sospecha patología neoplásica. Aunque algunos estudios han sugerido que el examen microscópico sistemático no es eficiente en términos de rentabilidad de tiempo y dinero, los autores de este trabajo, al igual que Echelard P, et al.¹⁷, consideramos que los beneficios de la detección temprana del cáncer insospechado de vesícula biliar favorecen el tratamiento completo y oportuno de los pacientes, justificando así el estudio de las muestras de todos los pacientes llevados a colecistectomía.

Como limitantes de este estudio se considera que, por su naturaleza observacional, descriptiva y de corte transversal, no se pueden establecer relaciones causales definitivas. La inclusión solo de pacientes sometidos a colecistectomía programada y ambulatoria puede introducir sesgos de selección y limitar la generalización de los resultados a poblaciones más amplias, incluyendo pacientes con comorbilidades mayores o llevados a cirugía de urgencia. A pesar de estas limitaciones, los resultados obtenidos proporcionan una visión valiosa acerca de las asociaciones entre

alteraciones histopatológicas y su relación con la edad y el sexo para el desarrollo del cáncer de vesícula biliar.

Conclusiones

Los resultados de este estudio señalan una asociación significativa entre las etapas de alteración histopatológica de la vesícula biliar y su posible progresión hacia el cáncer. La relación entre la edad y el cáncer de vesícula biliar sugiere que la mayor edad puede ser un factor relevante en el desarrollo de esta enfermedad. Estos hallazgos proporcionan una base valiosa para futuras investigaciones, que podrían explorar en profundidad los mecanismos subyacentes de estas asociaciones y considerar factores adicionales relacionados con el proceso de transformación celular.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las Directivas y el personal administrativo de Compensar EPS por todo el apoyo para la realización de este trabajo, así como a los especialistas del área, personal asistencial médico y paramédico, y especialmente a los pacientes, razón de ser de nuestra práctica médica.

Cumplimiento de normas éticas

Consentimiento informado: De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, esta investigación se clasifica como un estudio sin riesgo, que siguió los principios de confidencialidad establecidos por la declaración de Helsinki, por lo que no se requiere diligenciamiento de consentimiento informado. Se contó con la aprobación de Compensar EPS para su realización.

Conflicto de interés: los autores declararon no tener conflictos de interés.

Uso de tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial: los autores declararon que en la realización de este trabajo no se emplearon plataformas de Inteligencia Artificial alguna.

Fuente de financiación: los recursos de financiación de este proyecto de investigación provienen en su totalidad de aportes de los autores.

Contribución de los autores

- Concepción y diseño del estudio: Robin German Prieto-Ortiz, John Alexander Bustos-Molina, María Alejandra Pérez-Hernández, Jenny Alexandra Sánchez-Monroy.
- Adquisición de datos: Robin German Prieto-Ortiz.
- Análisis e interpretación de datos: Robin German Prieto-Ortiz, John Alexander Bustos-Molina, María Alejandra Pérez-Hernández, Jenny Alexandra Sánchez-Monroy.
- Redacción del manuscrito: Robin German Prieto-Ortiz, John Alexander Bustos-Molina, María Alejandra Pérez-Hernández, Jenny Alexandra Sánchez-Monroy.
- Revisión crítica: Robin German Prieto-Ortiz, John Alexander Bustos-Molina, María Alejandra Pérez-Hernández, Jenny Alexandra Sánchez-Monroy.

Referencias

1. Fukumura Y, Rong L, Maimaitaili Y, Fujisawa T, Isayama H, Nakahodo J, et al., Precursor lesions of gallbladder carcinoma: disease concept, pathology, and genetics. *Diagnostics*. 2022;12:341-8. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020341>
2. Prieto-Ortiz RG, Borráez-Segura BA, Prieto-Ortiz JE, Guevara-Cruz OA. Cáncer de vesícula biliar, una visión actual. *Rev Colomb Cir*. 2022;37:280-97. <https://doi.org/10.30944/20117582.891>
3. Lee W, Chandan VS. Gallbladder carcinomas: review and updates on morphology, immunohistochemistry, and staging. *Hum Pathol*. 2023;132:149-57. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2022.06.013>
4. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1402-10. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02070.x>
5. Tazuma S, Kajiyama G. Carcinogenesis of malignant lesions of the gall bladder. The impact of chronic inflammation and gallstones. *Langenbecks Arch Surg*. 2001;386:224-9. <https://doi.org/10.1007/s004230100220>
6. Mukhopadhyay S, Landas SK. Putative precursors of gallbladder dysplasia: A review of 400 routinely resected specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:386-90. <https://doi.org/10.5858/2005-129-386-PPOGDA>
7. Albores-Saavedra J, Alcantra-Vazquez A, Cruz-Ortiz H, Herrera-Goepfert R. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Cancer*. 1980;45:919-27. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800301\)45:5<919::AID-CNCR2820450514>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800301)45:5<919::AID-CNCR2820450514>3.0.CO;2-4)

8. Laitio M. Histogenesis of epithelial neoplasms of human gallbladder I. Dysplasia. *Pathol Res Pract*. 1983;178:51-6. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(83\)80085-5](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(83)80085-5)
9. Yamagiwa H, Tomiyama H. Intestinal metaplasia-dysplasiacarcinoma sequence of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn*. 1986;36:989-97. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1986.tb00209.x>
10. Duarte I, Llanos O, Domke H, Harz C, Valdivieso V. Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution, and probability of detection in routine histologic samples. *Cancer*. 1993;72:1878-84. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930915\)72:6<1878::AID-CNCR2820720615>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930915)72:6<1878::AID-CNCR2820720615>3.0.CO;2-2)
11. Roa I, Araya JC, Villaseca M, De Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K, et al., Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression. *Gastroenterology*. 1996;111:232-6. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8698204>
12. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, Huitzil D, Jarnagin W, Fong Y, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol*. 2008;98:485-9. <https://doi.org/10.1002/jso.21141>
13. Prieto RG. Cáncer de vesícula biliar en una cohorte de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. *Medicina*. 2018;40:399-407.
14. Roa JC, Basturk O, Adsay V. Dysplasia and carcinoma of the gallbladder: pathological evaluation, sampling, differential diagnosis and clinical implications. *Histopathology*. 2021;79:2-19. <https://doi.org/10.1111/his.14360>
15. Bosch DE, Yeh MM, Schmidt RA, Swanson PE, Truong C. Gallbladder carcinoma and epithelial dysplasia: Appropriate sampling for histopathology. *Ann Diagn Pathol*. 2018;37:7-11. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.08.003>
16. Segovia HA, Cuenca OM. Prevalencia y secuencia metaplasia-displasia-carcinoma de vesícula biliar. Estudio retrospectivo unicéntrico. *Cir Esp*. 2013;91:672-5. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.10.005>
17. Echelard P, Roy SF, Trinh VQ, Garant MP, Collin Y, Nguyen B, et al. Age, operation time and surgical approach can be used to detect incidental gallbladder carcinoma in cholecystectomy specimens from low-incidence settings. *Histopathology*. 2021;79:667-73. <https://doi.org/10.1111/his.14423>