

# Neoplasias y displasias de vesícula biliar y su relación con litiasis.

## Estudio clinicopatológico de casos y controles

Dr. Gumaro Martínez-Guzmán,\* Dr. Javier de la Rosa-Bayón\*

\* Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Zona y Medicina Familiar No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Pachuca, Hgo.

Correspondencia: Dr. Gumaro Martínez-Guzmán. Médica Delta. Justo Sierra 116-B, Col. Periodista. CP-42060. Tel.: 91-771-8-33-55. Pachuca, Hgo. México.

**RESUMEN Antecedentes:** la litiasis es uno de los mayores factores de riesgo para cambios inflamatorios, metaplásicos, displásicos y neoplásicos de vesícula biliar, con frecuencia variable en diferentes poblaciones. **Objetivo:** determinar la frecuencia de asociación de los principales procesos patológicos y datos clínicos con litiasis vesicular.

**Material y métodos:** estudio transversal, descriptivo de 1,367 piezas de colecistectomía, con (1,096) y sin (271) litiasis, estableciendo diagnóstico histopatológico, frecuencias de asociación y correlación con principales datos clínicos. **Resultados:** del total de casos, 80% presentó litiasis. La frecuencia relativa de los principales procesos patológicos en casos con y sin litiasis fue la siguiente: metaplasia pseudopilórica 50% y 25%; metaplasia intestinal 16% y 2%; displasia de bajo grado 40% y 17%; displasia de alto grado 16% y 2%; carcinoma in situ 1.5% y 0% y carcinoma invasor 2.6% y 0%. El 80% de los casos con litiasis, el 65% de los casos de carcinoma in situ y el 90% de los casos de carcinoma invasor correspondieron a mujeres. La edad media de los pacientes con displasia de bajo y alto grado, carcinoma in situ y carcinoma invasor fue de 42, 48, 53 y 61 años, en ese orden. **Conclusiones:** la frecuencia de procesos inflamatorios agudos, colecistitis crónica xantogranulomatosa, adenomiomatosis, metaplasia pseudopilórica e intestinal, pólipos hiperplásicos, displasia de bajo y alto grado, adenomas tubulares, carcinoma in situ y carcinoma invasor fue mayor en vesículas con litiasis que en vesículas sin litiasis ( $p < .05$ ).

**Palabras clave:** Vesícula biliar, litiasis, displasia, cáncer, epidemiología, estudio de casos y controles.

**SUMMARY Background:** A strong association has been reported between gallbladder carcinoma, premalignant epithelial or metaplastic inflammatory lesions and cholelithiasis, varying the incidence among different ethnic groups. **Purpose:** To determine the frequency of association between such lesions and gallbladder lithiasis. **Material and methods:** We examined histopathologic changes in 1,367 cholecystectomy specimens with (1,096) or without (271) lithiasis and established its frequency of association, correlating with main clinical data. **Results:** Overall, 80% had lithiasis. In this group, pseudopyloric metaplasia (50%), intestinal metaplasia (16%), low grade dysplasia (40%), high grade dysplasia (16%), carcinoma in situ (1.5%) and invasive carcinoma (2.6%) were observed compared to 25%, 2%, 17%, 2%, 0%, and 0% in the control group. The findings of 80% with lithiasis, 65% with carcinoma in situ and 90% of invasive carcinoma, all were in women. Median age of patients with low and high grade dysplasia, carcinoma in situ and invasive carcinoma was 42, 48, 53 and 61 years, respectively. **Conclusions:** Acute and xantogranulomatous cholecystitis, adenomyomatosis, pseudopyloric and intestinal metaplasia, hiperplastic polyps, low and high grade dysplasia, tubular adenomas, carcinoma in situ and invasive carcinoma were more frequent when cholelithiasis was present ( $p < .05$ ) than in cases without lithiasis.

**Key words:** Gallbladder, lithiasis, dysplasia, cancer, case-control study.

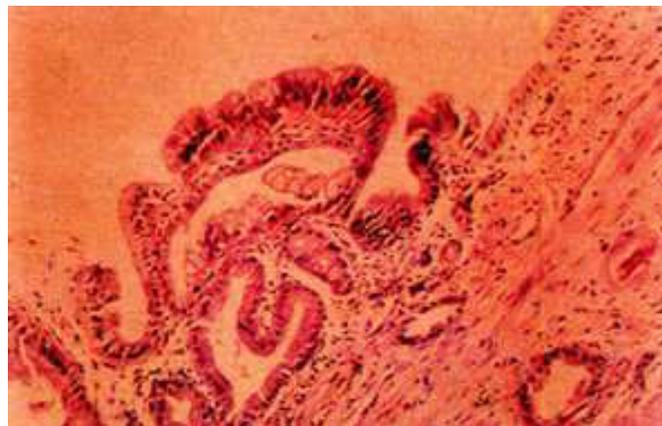
### INTRODUCCIÓN

El carcinoma de la vesícula biliar fue descrito por primera vez por Stoll en 1777.<sup>1</sup> Desde entonces se le reconoce como una enfermedad de pobre pronóstico, con

sobrevida a cinco años del 0 al 41%, dependiendo del tipo histológico, grado de diferenciación y extensión clínica del tumor.<sup>1-6</sup> Los carcinomas tempranos y carcinomas *in situ* pueden tener un mejor pronóstico e incluso sobrevida del 100% a cinco años.<sup>7-9</sup> No existen



**Figura 1.** Mucosa vesicular con metaplasia intestinal en la zona central, pseudopilórica en glándulas y gástrica a la izquierda de la mucosa (HE x 100).



**Figura 2.** Displasia focal de bajo grado en la parte central de la mucosa. Compárese con el epitelio normal en ambos lados (HE x 100).

grandes avances en el manejo y los pacientes generalmente inoperables en el momento del diagnóstico, tienen una sobrevivida media de 5.2 meses.<sup>10</sup>

La frecuencia de carcinoma de vesícula biliar en piezas de colecistectomía varía de 0.25% al 6%<sup>1,4,11-15</sup> y la de lesiones premalignas del 0.36% al 33.8%.<sup>16-21</sup> La relación de carcinoma con litiasis fue señalada por Frerich desde 1861<sup>1</sup> con cifras del 65% al 100%,<sup>3,22-26</sup> y la de litiasis con carcinoma de menos del 1% al 5%.<sup>3,27</sup>

Los factores de riesgo más importantes en carcinoma de vesícula biliar son: litiasis vesicular, sexo femenino, población hispanoamericana—principalmente en Chile, Bolivia y México—, judía, japonesa, indígena americana y edad avanzada. Otros factores son diabetes, obesidad, embarazo, hormonas femeninas, alimentos ricos en grasas, colitis ulcerativa crónica inespecífica e infecciones por salmonela.<sup>24,28-31</sup>

En las personas con factores de riesgo, la litiasis favorece una serie de cambios progresivos en la mucosa de la vesícula biliar, debido a la acción carcinogénica de algunos elementos de la bilis-colesterol, colantreno, metilcolantreno, ácido litocólico, entre otros y facilitada por el daño mecánico producido por los cálculos.<sup>1,16,24,28,32</sup> Desde hace algunos años se ha dado importancia a los cambios hiperplásicos, metaplásicos y displásicos como precursores del carcinoma invasor de la vesícula biliar, proponiéndose tratamiento quirúrgico para pacientes de mayor riesgo.<sup>16,18,20,22,33-36</sup>

La población mexicana es considerada de alto riesgo para carcinoma de vesícula biliar. Por lo anterior y por carecer de información actualizada sobre el problema en el Estado de Hidalgo, se realizó el presente estudio con el propósito de determinar la frecuencia de asociación de procesos inflamatorios, metaplásicos, displásicos y

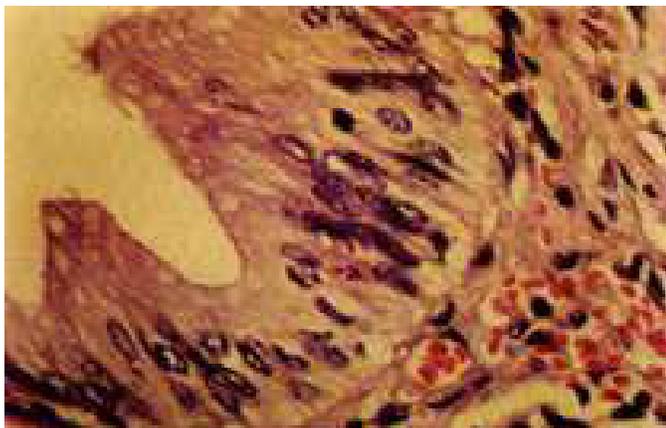
neoplásicos en pacientes con y sin litiasis vesicular, los principales datos clínicos, variedades histológicas de neoplasias y revisar la nomenclatura utilizada en lesiones premalignas para facilitar la interpretación de las mismas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

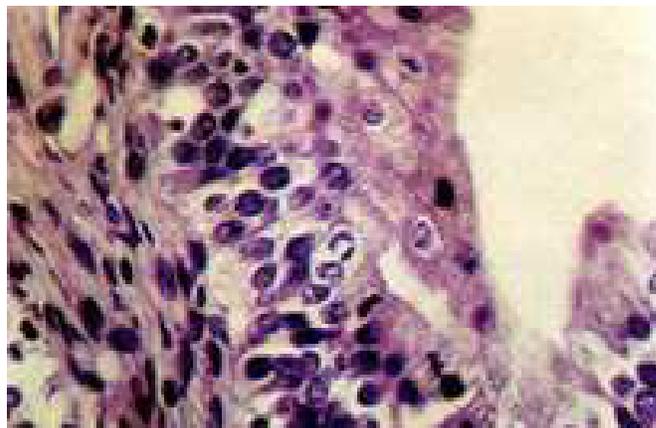
Se estudiaron 1,367 especímenes consecutivos de colecistectomía recibidos en los servicios de patología quirúrgica del Hospital General de Zona y Medicina Familiar No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social y de Médica Delta en Pachuca, Hgo. México, de 1992 a 1995. Las piezas fueron revisadas, medidas, descritas, abiertas e incluidas por uno de los autores, incluyéndose 6 cortes como promedio y en casos especiales hasta 15 cortes de las vesículas con litiasis. En las vesículas sin litiasis se incluyeron de 3 a 6 cortes, en la mayoría 6. Las muestras se procesaron ordinariamente, tiñéndose con hematoxilina y eosina. Se establecieron grupos de estudio de casos (1,096) que correspondieron a las vesículas con litiasis y el grupo control (271) de vesículas sin litiasis. Las variables dependientes fueron procesos inflamatorios, metaplásicos, displásicos—según Duarte y cols.,<sup>20</sup> Albores y cols. y Dowling y cols.<sup>16,18,31</sup> y neoplásicos.

Se consideró metaplasia pseudopilórica a la presencia de glándulas revestidas por células cilíndricas, cúbicas o aplanadas con material mucoide citoplásmico; intestinal a la de células caliciformes francas; gástrica a la de células en el epitelio superficial con moco citoplásmico evidente y metaplasia escamosa a la transformación del epitelio cilíndrico simple a plano estratificado (*Figura 1*).

La displasia se clasificó en dos grupos: de bajo grado, caracterizada por células cilíndricas con núcleos alarga-



**Figura 3.** Displasia focal de alto grado. Los cambios son más acentuados que en la figura 2. Los núcleos son ovoides, con nucléolos prominentes (HE x 400).

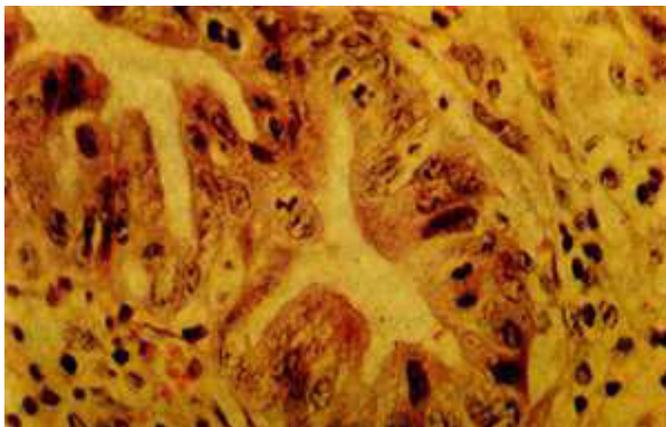


**Figura 4.** Displasia de alto grado. Células estratificadas con pérdida de la relación núcleo-citoplasma, núcleos redondos, hiper cromáticos y con abundantes mitosis (HE x 400).

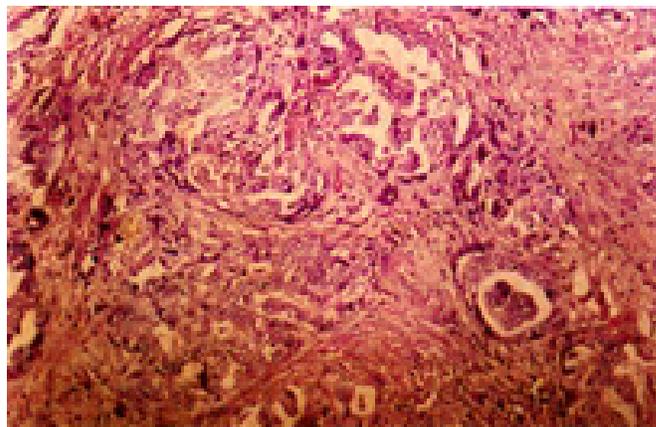
dos, agrupados, pseudoestratificados, hiper cromáticos y con nucléolos pequeños o ausentes (Figura 2) y de alto grado cuando se observó aumento de la relación núcleo-citoplasma, núcleos redondeados con nucléolos prominentes, mayor pseudoestratificación con membrana nuclear engrosada e irregular (Figuras 3 y 4). Carcinoma *in situ* con cambios similares a displasia de alto grado pero más acentuados con pseudoestratificación o estratificación epitelial, núcleos vesiculares grandes con cromatina dispersa o hiper cromasia, uno o más nucléolos prominentes, pérdida de polaridad, presencia de micropapilas o vellosidades, patrón cribiforme ocasional y membrana basal respetada (Figura 5). La diferenciación entre displasia de alto grado, carcinoma *in situ* y cambios de regeneración fue muy difícil en ocasiones. Cuando en la vecindad de la lesión se encontró un proceso inflamatorio intenso, activo, con necrosis, se consideró como atipias

de regeneración excepto si las atipias -pleomorfismo, pérdida de polaridad, mitosis-fueron francas.

Los carcinomas fueron neoplasias con atipias e infiltración franca de tejidos vecinos (Figura 6). Se diagnosticó como pólipo a nódulos pediculados no neoplásicos, de tipo reactivo y se les clasificó como de colesterol, hiperplásicos e inflamatorios. Como adenomas se consideró a nódulos pediculados o sésiles con glándulas en el estroma y se les clasificó como tubulares, papilares y tubulovelloso. La información clínica, tipos de cálculos, lesiones y neoplasias fueron anotados en las hojas especiales de recolección de datos y se tabularon las variables pertinentes. Finalmente se realizó análisis estadístico para la asociación de variables con medidas de tendencia central y estadística inferencial para prueba de hipótesis (prueba de Ji-cuadrada) para grupos independientes.



**Figura 5.** Carcinoma *in situ*, células con núcleos grandes, ovoides, vesiculares, con pérdida de polaridad, nucléolos prominentes, abundantes mitosis y puentes intraglandulares (HE x 400).



**Figura 6.** Carcinoma infiltrante. Glándulas revestidas por células atípicas, irregulares, que infiltran la pared vesicular, con reacción desmoplásica vecina (HE x 100).

**CUADRO 1**  
CAMBIOS METAPLÁSICOS EN VESÍCULAS CON Y SIN  
LITIASIS VESICULAR.

Tipo de metaplasia	Litiasis (1,096)		No litiasis (271)	
	No. casos	%	No. casos	%
Pseudopilórica	546	49.8	69	25.4
Gástrica	146	13.3	26	9.5
Intestinal	180	16.4	3	1.8
Escamosa	4	0.3	0	—

## RESULTADOS

De los 1,367 pacientes sometidos a colecistectomía, 1,142 (83.5%) fueron mujeres y 225 (16.4%) hombres. La edad varió de 5 a 92 años con una edad media de 44.3 años —no se contó con el dato en 115 casos. Los casos con y sin litiasis fueron 1,096 (80.1%) y 271 (19.8%) respectivamente. De los casos con litiasis 918 (83.7%) fueron mujeres y 178 (16.2%) hombres. En mujeres la edad varió de 15 a 92 años con una edad media de 50.7 años. Los tipos de cálculos fueron: mixtos 623 (56.8%), puros 434 (39.5%) y combinados 39 (3.5%). De los cálculos puros, 300 (69.1%) fueron pigmentarios y 135 (31.1%) de colesterol —un caso tenía de ambos tipos.

De los casos sin litiasis, 224 (82.6%) fueron mujeres y 47 (17.3%) hombres, con edades de 5 a 85 años y edad media de 43.3 años en mujeres y de 22 a 78 años y edad media de 42.6 años en hombres. Los datos clínicos referidos fueron: dolor 696 (100%), vómitos 211 (30.3%), náuseas 175 (25.1%) e ictericia en 54 (7.7%) casos (en solamente el 50.9% del total de casos). Se encontró colecistitis crónica en 1,342 (98.1%) casos, colecistitis aguda en 224 (16.3%) y en 19 (1.3%) casos no se encontraron alteraciones histológicas de importancia.

**CUADRO 2**  
DISPLASIAS Y CARCINOMA EN VESÍCULAS  
CON Y SIN LITIASIS

Tipo de lesión	Con litiasis (1,096)		Sin litiasis (271)	
	No. Casos	%	No. casos	%
Displasia de bajo grado	437	39.8	47	17.3
Displasia de alto grado	172	15.6	6	2.2
Carcinoma <i>in situ</i>	17	1.5	0	—
Carcinoma invasor	29	2.6	0	—

**CUADRO 3**  
TIPOS HISTOLÓGICOS DE CARCINOMA INVASOR  
ASOCIADOS A LITIASIS VESICULAR

	No. casos
Adenocarcinoma bien, moderada y pobremente diferenciado	19
Adenocarcinoma papilar	3
Adenocarcinoma papilar y mucoproducción	3
Otros	4
Total de casos	29

La frecuencia de cambios metaplásicos asociados a los dos grupos en estudio se señalan en el *cuadro 1*.

Los tipos y frecuencias de lesiones displásicas y carcinoma se anotan en el *cuadro 2*.

En los pacientes con litiasis se encontró displasia de bajo grado en 378 (86.4%) mujeres y 59 (13.5%) hombres, la edad varió de 17 a 87 años con una edad media de 42.4 años. Displasia de alto grado en 144 (83.7%) mujeres y 28 (16.2%) hombres con edad de 17 a 88 años y con una edad media de 48.1 años.

Con carcinoma *in situ* 11 (64.7%) fueron mujeres y 6 (35.2%) hombres y la edad varió de 33 a 85 años con una edad media de 53.2 años.

Con carcinoma invasor, 26 (89.6%) fueron mujeres y 3 (10.3%) hombres, la edad varió de 25 a 86 años con una edad media de 60.5 años —en dos pacientes no se tuvo el dato. Por décadas de edad se encontraron 8, 5, 5, 3, 3, 2 y 1 en la 7a., 8a., 5a., 9a., 6a., 4a. y 3a. respectivamente. Los tipos histológicos de carcinoma se señalan en el *cuadro 3*.

En los pacientes sin litiasis, con displasia de bajo grado 42 (89.3%) fueron mujeres y 5 (10.6%) hombres con edades de 18 a 70 años y edad media de 40.2 años. Displasia de alto grado se encontró en 4 mujeres y 2 hombres con edades entre 30 y 70 años y con una edad media de 51.2 años.

Asociación de metaplasia intestinal se encontró en 109 (24.9%) casos de displasia de bajo grado, 61 (35.4%) en displasia de alto grado y 14 (30.4%) en carcinomas en el grupo de litiasis. Sólo 1 (2.1%) caso en displasia de bajo grado y 2 (33.3%) en displasia de alto grado en el grupo de casos sin litiasis.

En displasia de alto grado se encontraron 112 (65.1%) casos con displasia de bajo grado; en 36 (78.2%) casos de carcinoma se encontró displasia de alto grado y en 27 (58.6%) tanto displasia de alto grado como displasia de bajo grado, asociados.

Tipos de colecistitis, otras anomalías y neoplasias benignas se muestran en los *cuadros 4 y 5*.

## Neoplasias y displasias de vesícula biliar y su relación con litiasis

**CUADRO 4**  
PROCESOS INFLAMATORIOS Y REACTIVOS  
DE VESÍCULA BILIAR

Tipo de lesión	Litiasis (1,096)		No litiasis (271)	
	No. casos	%	No. casos	%
Colecistitis crónica (CC)	1,096	100	246	90.7
Colecistitis aguda	195	17.7	29	13.3
CC xantogranulomatosa	86	7.8	3	1.1
CC folicular	57	5.2	8	2.9
Colecistitis eosinofílica	11	1.0	2	0.7
CC escleroatrófica	10	0.9	1	0.3
Colesterolosis	344	31.8	108	39.8
Adenomiomatosis	75	6.8	5	1.8
Piocollecisto	9	0.8	2	0.7
Hidrocolecisto	4	0.3	0	—

Finalmente, otro tipo de lesiones poco frecuentes se anotan en el *cuadro 6*.

### DISCUSIÓN

El principal objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de asociación de procesos inflamatorios, metaplásicos, displásicos y neoplásicos en especímenes de colecistectomía con y sin litiasis vesicular. La frecuencia de procesos inflamatorios agudos, colecistitis crónica xantogranulomatosa, adenomiomatosis, metaplasia pseudopilórica, metaplasia intestinal, pólipos hiperplásicos, adenomas tubulares, displasia epitelial de bajo grado, displasia epitelial de alto grado, carcinoma *in situ* y carcinoma invasor fue más elevada en vesículas con litiasis que en vesículas sin litiasis, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en los resultados de ambos grupos. Colecistitis crónica y metaplasia gástrica no mostraron diferencias significativas y

**CUADRO 5**  
PÓLIPOS Y ADENOMAS DE VESÍCULA BILIAR

Tipo de lesión	Litiasis (1,096)		No litiasis (271)	
	No. casos	%	No. casos	%
Pólipos hiperplásicos	34	3.1	0	—
Pólipos de colesterol	27	2.4	32	11.8
Pólipos inflamatorios	5	0.4	3	1.1
Adenomas tubulares	38	3.4	1	0.3
Adenoma papilar	1	0.09	5	1.8
Adenoma tubulovelloso	4	0.3	—	—

**CUADRO 6**  
LESIONES POCO FRECUENTES DE VESÍCULA BILIAR.

Tipo de lesión	Litiasis	No litiasis
Hemangioma	3	1
Amiloidosis	2	3
Vasculitis	2	2
Neurofibroma	2	0
Páncreas heterotópico	2	0
Hígado heterotópico	1	0
Angioleiomioma	1	0
Linfangioma	1	0
Quiste simple	1	0
Diverticulosis	1	0
Ascaridiasis	0	1

coolesterolosis fue más frecuente en vesículas sin litiasis. Lo anterior concuerda con la hipótesis de que en pacientes con factores de riesgo, la presencia de litiasis vesicular favorece una serie de lesiones de la pared, fundamentalmente de la mucosa, con procesos inflamatorios, metaplásicos —principalmente metaplasia intestinal y pseudopilórica— displásicos y carcinomas.

No se encontraron casos de carcinoma en vesículas sin litiasis. ¿Por qué la presencia de cambios metaplásicos y displásicos en vesículas sin litiasis? Podemos suponer que entre otras posibilidades no se descarta la presencia de litiasis en colédoco u otros factores irritativos.

Se corrobora la consideración de que nuestra población es de alto riesgo para procesos inflamatorios, premalignos y cáncer de vesícula biliar. En este estudio la frecuencia fue de 3.3% para carcinoma en toda la población —con y sin litiasis. En Estados Unidos varía entre 0.25% y el 6.0% según Carriaga y Henson y Black y cols.<sup>6,11,14</sup> En Canadá, Dowling y cols. dan cifras del 0.8%;<sup>18</sup> en Australia, Ojeda y cols. refieren el 1.6%;<sup>19</sup> en Bolivia, Ríos y cols. señalan el 1.8%;<sup>17</sup> y en Chile, Roa y cols. mencionan 6.1%.<sup>25</sup> Albores-Saavedra y cols. señalan para México el 3.5%.<sup>16</sup> Como se puede observar nuestros datos son similares a los del grupo de Albores-Saavedra y cols. y excepto el dato de Roa y cols., en nuestro país las cifras son las más elevadas en Iberoamérica.

La asociación de carcinoma en vesículas con litiasis, se ha referido en Chile en el 2.5% y 2.7% por Duarte y cols.<sup>20</sup> y por Sendes y cols.<sup>13</sup> respectivamente y en México, Albores-Saavedra y cols. señalan un 4.4%<sup>16</sup> comparable al 4.2% de este estudio. La frecuencia más elevada en la población estadounidense se encuentra en amerindios y de origen hispánico. La población blanca

tiene una menor frecuencia. Así, se consideran poblaciones de alto riesgo: amerindios, poblaciones hispanicas estadounidenses y de países como Chile, Bolivia y México.<sup>6,11,36</sup>

La frecuencia de metaplasia pseudopilórica e intestinal a pesar de ser elevada, es menor a la referida de Laitio por Dowling y cols —72.8%— y por Duarte y cols.; este último cita un 95.1% para metaplasia pseudopilórica y 58.1% para metaplasia intestinal.<sup>18,20</sup> En este estudio se encontró 49.8% y 16.4% de ambos tipos de metaplasia respectivamente.

En relación con displasias, la literatura no es abundante y existe confusión por la diferente nomenclatura utilizada. Así por ejemplo, Albores-Saavedra y cols. han utilizado los términos de hiperplasia atípica como sinónimo de displasia. Otros establecen grados de displasia como leve, moderada y severa o displasia de bajo y de alto grado.<sup>16,18,37</sup> Pero además, las frecuencias informadas se realizan en forma global para vesículas con y sin litiasis y así, se dan cifras de displasia del 1% por Dowling y cols., del 3.3% por Ojeda y cols., del 13.5% por Albores-Saavedra y cols. y del 33.8% por Laitio —citado por Dowling.<sup>16,18,19</sup> Cuando se estudian casos de vesículas con litiasis, las frecuencias son del 16% con displasias y del 46.9% con hiperplasias por Duarte y cols.<sup>20</sup>

¿Por qué las diferencias en los resultados de estos estudios? Existen múltiples factores. Pueden citarse: diferentes tipos de población, terminología no uniforme, estudios de casos con y sin litiasis sin separación de grupos, número insuficiente de casos estudiados, estudios retrospectivos, escaso o abundante número de cortes histológicos, técnicas histológicas deficientes, etc. En el presente estudio se realizó un protocolo con antelación, se incluyó un número suficiente de casos, mayor incluso al necesario por análisis estadístico, debido a que las vesículas sin cálculos fueron difíciles de coleccionar pero con la certeza de que a mayor muestra, los resultados serían más significativos. Se utilizó la clasificación de displasia de alto y bajo grado porque morfológicamente es más factible la distinción y se pueden uniformar los criterios. Por otra parte, esta terminología es similar a la utilizada en lesiones similares de cérvix uterino, colon y estómago entre otros sitios anatómicos. La revisión de las laminillas fue exhaustiva y los diagnósticos se establecieron a pesar de que las lesiones fueran muy ligeras y focales.

En relación con la edad media de los pacientes con displasias y carcinoma, se encuentran 42.4, 48.1, 53.2 y 60.5 años para displasia de bajo grado, displasia de alto grado, carcinoma *in situ* y carcinoma invasor respectivamente, de donde se establece una correlación entre la

gravedad de la lesión y la edad de los pacientes. Hipotéticamente se requiere de cerca de 18 años para la evolución de displasia de bajo grado a carcinoma invasor. Por otra parte, este tipo de lesiones se presentó en mujeres en un 85.3% de los casos. Se puede recomendar entonces que, pacientes con factores de riesgo como peso, dietéticos, litiasis, sexo femenino y edad entre otros, deben ser cuidadosamente valorados para tratamiento quirúrgico ya que éste es el único método curativo actual para carcinoma en etapas tempranas. Queda fuera del propósito del estudio comentar las lesiones raras pero interesantes derivadas del mismo.

En conclusión, la población en el estado de Hidalgo es de alto riesgo para lesiones inflamatorias, premalignas y neoplásicas de vesícula biliar. No se cuenta actualmente con métodos diagnósticos confiables para carcinomas tempranos o lesiones premalignas, de tal manera que en mujeres en la quinta década de la vida o mayores, con litiasis y otros factores de riesgo, debe valorarse seriamente el tratamiento quirúrgico y cuando se practica se deben estudiar intencionadamente todas las piezas, para diagnosticar este tipo de patología.

#### REFERENCIAS

1. Edmonson HA. *Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts*. AFIP, First Edition, 30-78, Washington, D.C. 1967.
2. Ballesta-Vicente F, Castellano G, Colina F et al. Experiencia de 16 años en cáncer de vesícula biliar. Revisión de 120 casos. *Rev Esp Enf Digest* 1991; 79: 324-30.
3. Del Regato JA, Spujt HJ. *Cancer. Diagnosis, treatment, and prognosis*. Fifth Edition. Mosby Company, St Louis 1977: 599-603.
4. Gray GF, McDivitt RW. Tumors of the extrahepatic biliary system. *Path Ann* 1969; 231-251.
5. Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Carcinoma of the gallbladder: the correlations between histogenesis and prognosis. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1989; 414: 83-90.
6. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer* 1995; 75: 171-90.
7. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder. Staging, treatment, and prognosis. *Cancer* 1976; 37: 141-148.
8. Serra CI, Sharp PA, Calvo BA. Cáncer incipiente de vesícula biliar. *Rev Med Chile* 1987; 115: 749-754.
9. Mizumoto R, Okura Y, Kusuda T. Definition and diagnosis of early cancer of the biliary tract. *Hepatogastroenterology* 1993; 40(1): 69-77.
10. Perpetuo MDMO, Valdivieso M, Heilbrun LK, Nelson RS, Connor T, Bodey GP. Natural history study of gallbladder cancer. *Cancer* 1978; 42: 330-5.
11. Black WC, Key CR, Carmany TB, Herman D. Carcinoma of the gallbladder in a population of southwestern american indians cancer. *Cancer* 1977; 39: 1267-79.
12. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Clinicopathologic study of asymptomatic gallbladder carcinoma found at autopsy. *Cancer* 1989; 64: 98-103.
13. Csendes A, Becerra M, Smok G, Medina E, Maluenda F, Morales E. Prevalencia del cáncer de la vesícula biliar en colecistectomías. *Rev Med Chile* 1991; 119(8): 887-90.
14. American College of Surgeons, Ohio chapter. 28,621 cholecystectomies in Ohio. *Am J Surg* 1970; 119: 714-7.

## Neoplasias y displasias de vesícula biliar y su relación con litiasis

15. Gutiérrez-Vicente P, Gallardo H, Matiu MR, Grosman G, Arozamena CG. Lesiones asociadas a carcinoma de vesícula biliar. *Rev Arg Cir* 1985; 48(6): 274-276.
16. Albores-Saavedra J, Alcántara-Vázquez A, Ortíz Cruz H, Herrera-Goeffert R. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. *Cancer* 1980; 45: 919-27.
17. Ríos-Dalenz J, Casablanca-Patroni S. Alteraciones epiteliales en colecistopatías. *Patología* 1990; 28: 147-9.
18. Dowling GP, Kelly JK. The histogenesis of adenocarcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1986; 58: 1702-1708.
19. Ojeda WJ, Shilkin KB, Walters MN. Premalignant epithelial lesions of the gallbladder: a prospective study of 120 cholecystectomy specimens. *Pathology* 1985; 17: 451-454.
20. Duarte I, Llanos O, Domke H, Harz C, Valdivieso V. Metaplasia and precursors lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution and probability of detection in routine histologic samples. *Cancer* 1993; 72(6): 1878-84.
21. Wolkomir AF, Barone JE, Moser RL. Selective microscopic examination of gallbladders, hernia sacs, and appendices. *Ann Surg* 1991; 57: 289-92.
22. Cubillos OL, Duarte GI, Quape DG, Alfaro TE, Ferreiro PO. Cáncer de la vesícula biliar: estudio anatomoclínico de 100 casos. *Rev Chil Cir* 1987; 39(3): 201-7.
23. Bull P, Nervi F. Factores de riesgo del cáncer de la vía biliar. *Rev Med Chile* 1987; 115: 673-9.
24. Diehl AK. Epidemiology of gallbladder cancer: a synthesis of recent data. *J Natl C Inst* 1980; 65: 1209-12.
25. Roa EI, Araya JC, Aretxavala UJ, Salinas CC, Wistuba OI. Cáncer de la vesícula biliar en la IX región de Chile. *Patología* 1990; 28: 97-101.
26. Hsieh JP, Tsao WL, Tang HS, Hsu CT, Ww KL. Primary carcinoma of the gallbladder. A review of ten years of experience at Tri-Service General Hospital. *Chung-Hua I Hsueh Tsu Chih Taipei* 1993; 51(3): 193-9.
27. Andrade HH. Tratamiento quirúrgico de la litiasis vesicular. *Rev Gastroenterol Mex* 1991; 56(3): 165-9.
28. Yen S, Hsieh CC, MacMahon B. Extrahepatic bile duct cancer and smoking, beverages consumption, past medical history and oral contraceptive use. *Cancer* 1987; 59: 2112-6.
29. Jessurum J, Méndez-Sánchez N, López-Acuña MP, Hernández-Avila M, Uribe M. Epidemiología y algunas consideraciones etiológicas en relación al carcinoma de la vesícula biliar. *Rev Gastroenterol Mex* 1991; 56(3): 197-200.
30. Kato K, Akai S, Tominaga S, Kato I. A case control study of biliary tract cancer in Niigata prefecture Japan. *JPN J Cancer Res* 1989; 80: 932-8.
31. Ekblom A, Hsieh CC, Yuen J et al. Gallstones and bile duct cancer. *Lancet* 1993; 342: 1262-5.
32. Shukla VK, Tiwan SC, Roy SK. Biliary bile acids in cholelithiasis and carcinoma of the gallbladder. *Eur J Cancer Rev* 1993; (2): 155-60.
33. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T, Watanabe H. Early carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg* 1992; 158: 545-8.
34. Kosuka S, Tsubone M, Yasui A, Hachisuka K. Relations of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer* 1982; 50: 2226-34.
35. Nakajo S, Yamamoto M, Tahara E. Morphometric analysis of gallbladder adenocarcinoma: discrimination between carcinoma and dysplasia. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1989; 416: 133-40.
36. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; 70: 1493-97.
37. Albores-Saavedra J, Ángeles A, Manrique JJ, Henson DE. Carcinoma *in situ* of the gallbladder. A clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 323-33.