

## I tumori delle vie biliari

Alessandra TAVANI (a), Eva NEGRI (a) e Carlo LA VECCHIA (b)

(a) Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

(b) Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università degli Studi, Milano

**Riassunto.** - I tumori delle vie biliari sono neoplasie rare che includono il tumore della colecisti (il più comune), il tumore dei dotti biliari extra-epatici e quello dell'ampolla di Vater. L'epidemiologia descrittiva dei tumori delle vie biliari nel loro complesso presenta due caratteristiche peculiari: tassi di incidenza e mortalità più elevati nelle donne che negli uomini e tassi più elevati in alcune popolazioni particolari. I tassi di mortalità più alti si registrano tra le donne indiane americane nel Nuovo Messico, in Cile ed in Giappone, i più bassi in Gran Bretagna ed in Grecia. Gli andamenti della mortalità variano ampiamente: i maggiori aumenti sono stati osservati in Giappone, a Hong Kong e in Spagna, le maggiori diminuzioni nelle popolazioni anglosassoni. Le conoscenze sull'eziologia dei tumori delle vie biliari sono molto limitate. Tra i fattori di rischio definiti vi sono fattori genetici (storia familiare di tumore delle vie biliari, etnia), storia di calcoli biliari e colelitiasi. Tra i fattori di rischio emersi in alcuni studi, sui quali vi sono però dati contrastanti e che quindi necessitano di ulteriori conferme, vi sono il sovrappeso, alcuni fattori mestruali e riproduttivi (pluriparità, giovane età al primo parto, menopausa tardiva), basso livello di istruzione, fumo di sigaretta, alcune infezioni batteriche, alcune patologie intestinali, il diabete.

*Parole chiave:* cancro, epidemiologia, fattori di rischio, Italia.

**Summary (Biliary tract cancers).** - Biliary tract cancers are rare neoplasms including gallbladder cancer (the commonest), extrahepatic biliary tract cancer and cancer of the ampulla of Vater. Descriptive epidemiology of biliary tract cancers as a whole has two peculiarities: incidence and mortality rates are higher for women than men, and in some specific populations. Mortality rates are highest among New Mexico American Indian women, in Chile and Japan, lowest in Great Britain and Greece. Mortality trends vary widely: the largest increases have been observed in Japan, Hong-Kong and Spain and the largest decreases in the Anglo-Saxon populations. Our knowledge of biliary tract cancer etiology is limited. Defined risks include genetic factors (family history of biliary tract cancers, ethnicity), history of gallbladder disease, and cholelithiasis. Risk factors reported in some studies, on which, however, information is not consistent and which need further study, include overweight, some menstrual and reproductive factors (multiparity, young age at first birth, late menopause), low education, cigarette smoking, selected bacterial infections, some intestinal diseases and diabetes.

*Key words:* cancer, epidemiology, risk factors, Italy.

### Introduzione

I tumori delle vie biliari sono neoplasie rare. Essi sono considerati una entità distinta dal tumore primitivo del fegato soltanto a partire dall'ottava revisione della International Classification of Disease (ICD) del 1968, e sono indicati con i codici 156.0 (tumore della colecisti), 156.1 (dotti biliari extra-epatici), 156.2 (ampolla di Vater) e 156.9 (altro tratto biliare o non specificato, poi indicati rispettivamente con i codici 156.8 e 156.9 dalla nona revisione della ICD).

Tra i tumori dei dotti biliari, quello della colecisti è il più comune, mentre il tumore dei dotti biliari extra-epatici e quello dell'ampolla di Vater sono relativamente più rari in entrambi i sessi.

In questo lavoro vengono rivisti l'epidemiologia descrittiva e i fattori di rischio noti e presunti per queste patologie.

### Epidemiologia descrittiva

L'epidemiologia descrittiva dei tumori delle vie biliari nel loro complesso presenta due caratteristiche peculiari: tassi di incidenza e mortalità più elevati nelle donne che negli uomini e tassi più elevati in alcune popolazioni particolari, quali gli indiani americani e alcune popolazioni americane di origine ispanica [1].

#### *Distribuzione geografica*

La più alta incidenza di tumori delle vie biliari è stata osservata tra le donne indiane americane del Nuovo Messico (13.2 per 100 000 abitanti, basata su 24 casi). Tassi di mortalità relativamente alti sono osservati in Giappone, Sud America (Cile, Colombia e Brasile) e alcuni paesi dell'Europa orientale (Ungheria e Cecoslovacchia); i più bassi sono riscontrati in Grecia, in Inghil-

terra e Galles (1-2 per 100 000 abitanti, tassi standardizzati sulla popolazione mondiale) e tra le popolazioni anglosassoni che vivono in Australia, Canada e Stati Uniti, mentre tassi di mortalità intermedi sono osservati nell'Europa occidentale (3-4 per 100 000 abitanti) [1, 2]. Tassi di mortalità bassi si osservano anche nelle popolazioni africane [3]. Negli anni 1985-89 i tassi di mortalità più elevati per 100 000 abitanti [4] nelle donne sono stati osservati in Ungheria (7.4) e in Cecoslovacchia (5.9) ed i più bassi in Grecia (0.6) e a Singapore (0.7); negli uomini i tassi più alti sono stati osservati in Giappone (5.6) e in Ungheria (3.9) ed i più bassi in Grecia (0.4) e Bulgaria (0.7).

I tumori della colecisti rappresentano la maggior parte delle neoplasie del tratto biliare. La proporzione usualmente è intorno al 60-85% nelle donne e meno del 50% negli uomini [1].

Il tumore dei dotti biliari extra-epatici è raro in entrambi i sessi. Tassi di incidenza relativamente più alti, tanto da superare quelli del tumore della colecisti, si osservano nei giapponesi sia in Giappone che nelle Hawaii e tra le donne giapponesi negli stessi due paesi [1]. I tassi di incidenza negli altri paesi sono inferiori a 1 per 100 000 abitanti.

In particolare in Italia, negli anni 1990-91 sono morte circa 2600 persone all'anno tra uomini e donne con tassi standardizzati sulla popolazione mondiale di 2.0/100 000 uomini e 2.7/100 000 donne [5].

#### *Rapporto tra i sessi*

Il tumore della colecisti, il più comune tra i tumori dei dotti biliari, è l'unica neoplasia non legata agli organi genitali, insieme a quello della tiroide, ad avere una incidenza più alta nelle donne che negli uomini [6]. Tra le 135 popolazioni per le quali sono stati pubblicati dati di tassi di incidenza per gli anni 1978-82 [1], 125 avevano tassi più elevati nelle donne che negli uomini. Le popolazioni con tassi più elevati di incidenza negli uomini erano prevalentemente asiatiche; facevano eccezione la popolazione di Ragusa e della Scozia settentrionale, le cui statistiche però si basavano su meno di 20 casi [1].

Al contrario, il tumore dei dotti biliari extra-epatici è più comune negli uomini, eccetto che in Germania, Polonia ed Ungheria, come pure più frequente negli uomini è il tumore dell'ampolla di Vater, tranne che in Ungheria ( $D/U = 1.5$ ), in Danimarca e ad Amburgo, dove ha uguale incidenza nei due sessi [1].

In Italia, di tutti i morti per tumori delle vie biliari del loro complesso circa il 66% sono donne [5].

#### *Andamenti temporali*

L'interpretazione degli andamenti temporali dei tumori delle vie biliari è piuttosto complessa, considerando anche la recente separazione del loro codice da quello del tumore primario del fegato (ICD ottava revisione).

Gli andamenti della mortalità per gli anni 1958-85 variano ampiamente. I maggiori aumenti sono stati osservati in Giappone (12.7% nelle donne e 11.3% negli uomini), a Hong Kong in entrambi i sessi e in Spagna nelle donne [1]. Altri paesi nei quali è stato osservato un aumento nei tassi di incidenza sono: Singapore, Cecoslovacchia, Finlandia, Francia, Italia, Ungheria, Norvegia, Svezia e Jugoslavia; tuttavia in questi paesi l'incremento medio annuale dei tassi di mortalità era inferiore a quello del Giappone e si aggirava tra l'1.5 e il 6%. Diminuzioni dei tassi di mortalità si sono osservate nelle popolazioni anglosassoni (che hanno anche i tassi assoluti più bassi del mondo), in Austria, Belgio, Bulgaria, Danimarca, Germania, Grecia e Paesi Bassi [1].

#### **Fattori di rischio**

Le informazioni sull'eziologia dei tumori delle vie biliari sono molto limitate, anche a causa della rarità di questi tumori che ne rende difficile lo studio [7]. Inoltre, è possibile che i fattori di rischio per i diversi siti anatomici delle vie biliari siano differenti, come suggerito dalla diversa distribuzione geografica e dai diversi rapporti di incidenza tra uomini e donne per i tre siti esaminati [1]. Tuttavia, data la scarsità dei soggetti, poiché la maggior parte degli studi non differenzia i vari siti anatomici nello studio dei fattori eziologici, spesso i risultati tra i vari studi sono poco consistenti.

#### *Fattori genetici*

L'incidenza del tumore delle vie biliari è diversa nei due sessi a seconda del sito anatomico considerato, aumenta con l'età [7], come per la maggior parte dei tumori, ed è più elevata in alcune popolazioni; ad esempio, in Israele i tassi sono più elevati nelle donne nate in Europa che in quelle nate in Asia e in Africa [8], suggerendo una possibile predisposizione genetica per questo tipo di tumore.

E' stata anche suggerita un'associazione diretta con una storia familiare di tumore delle vie biliari [9].

#### *Calcoli della colecisti e colelitiasi*

E' stata dimostrata un'associazione causale dei tumori delle vie biliari con la presenza di calcoli biliari e colelitiasi [7]. Le loro caratteristiche epidemiologiche sono molto simili per quanto riguarda i fattori di rischio noti, il rapporto di incidenza e mortalità tra i sessi, la distribuzione geografica e l'incidenza nei vari gruppi etnici [2, 7, 10-12]. Calcoli biliari sono presenti nel 70-98% dei casi di tumore e il rischio di tumore nei pazienti con colelitiasi è circa 2-3 volte maggiore [13], ma la stima del rischio può variare anche di dieci volte nei vari gruppi etnici [14]. Il rischio di tumore dei dotti biliari

extra-epatici è diminuito dalla colecistectomia [15]. Tuttavia soltanto meno dell'1% dei pazienti con colelitiasi sviluppa un tumore delle vie biliari e il meccanismo biologico attraverso il quale ciò avviene non è definito [7]. Esperimenti su modelli animali hanno suggerito che i calcoli biliari facilitino l'effetto di altri carcinogeni presenti nella bile, forse danneggiando l'epitelio della cistifellea e dei dotti biliari e rendendoli in tal modo più suscettibili all'azione di altri agenti [16].

#### *Nutrizione e obesità*

Solo pochi studi hanno esaminato il ruolo della dieta nell'eziologia dei tumori delle vie biliari; tuttavia, data la connessione tra calcoli delle vie biliari, aspetti dietetici e obesità, l'ipotesi di un ruolo di questi due fattori è biologicamente plausibile [7, 16].

Uno studio caso-controllo su giapponesi ha osservato delle associazioni inverse con l'assunzione di proteine e grassi animali (pesce, uova, carne) e di vegetali e frutta [17]. Più recentemente Moerman *et al.* [18] hanno trovato che il consumo di grosse quantità di zuccheri (mono e disaccaridi, ma non polisaccaridi) aumentava il rischio, mentre non vi era associazione dei tumori del tratto biliare con l'assunzione di fibre e vari macro e micro-nutrienti. Uno studio caso-controllo condotto in Polonia [11] ha mostrato che vi era un'associazione positiva tra tumore della cistifellea e calorie totali; l'associazione andava nello stesso senso, ma era più debole, anche per il consumo di proteine, carboidrati e colesterolo, mentre vi era una probabile associazione inversa con l'assunzione di fibre ed ancor più con quella di vitamina C ed E.

Anche sul ruolo del consumo di alcol sui tumori delle vie biliari vi sono poche informazioni. Moerman *et al.* [19] hanno mostrato che un uso prolungato di modeste quantità di alcol può esercitare un effetto protettivo, mentre altri autori non hanno trovato alcuna associazione [11, 20].

Non vi era associazione con il consumo di tè e caffè anche se per quest'ultimo si è osservato un leggero effetto protettivo per quantità moderate [11, 12, 20].

Un eccesso di peso corporeo sembra associato a un rischio aumentato di tumore dei dotti biliari extra-epatici [20], ma non della cistifellea [11] o dell'ampolla di Vater [20].

#### *Fattori mestruali e riproduttivi*

Poiché il tumore della colecisti è più frequente nelle donne che negli uomini, è stato suggerito un ruolo degli ormoni femminili nell'eziologia di questo tumore. Alti livelli di estrogeni e progesterone aumentano i livelli di colesterolo nella bile [21] e, come discusso in precedenza, alti livelli di colesterolo possono a loro volta causare calcoli biliari, il principale fattore di rischio del tumore della colecisti [16]. Inoltre, il progesterone ha un'azione

miorilassante e può così inibire la motilità della cistifellea e dei dotti biliari, favorendo la formazione di calcoli e aumentando nella cistifellea il tempo di esposizione ad altri costituenti della bile con potenziali proprietà carcinogeniche [16]. Pertanto una relazione tra tumori delle vie biliari e variabili mestruali e riproduttive è plausibile dal punto di vista biologico.

Dati epidemiologici hanno mostrato un'associazione positiva per parità [22] ed età al primo parto inferiore ai 25 anni con il tumore della colecisti, ma non quello dei dotti biliari extra-epatici [20] o dell'ampolla di Vater [20] o per i tre siti anatomici considerati nel loro insieme [23]. È stata mostrata da Moerman *et al.* [23] un'associazione positiva dei tumori delle vie biliari con un numero elevato di figli, mentre Lambe *et al.* [24] hanno riportato che l'associazione con il tumore della cistifellea scompare dopo aver aggiustato per età al primo parto e non vi è associazione con il tumore dei dotti extra-epatici [24]. Inoltre, è stato suggerito che l'età al menarca e l'uso delle terapie sostitutive in menopausa non erano associati con il tumore dei tre siti anatomici considerati nel loro insieme [23], o i dotti extra-epatici, o l'ampolla di Vater separatamente [20], mentre un'età precoce alla menopausa presentava un'associazione negativa con il tumore per i tre siti anatomici considerati nel loro insieme [23], e positiva per il tumore dei dotti extra-epatici, o dell'ampolla di Vater separatamente [20]. L'ovariectomia era protettiva sul tumore delle vie biliari nel loro insieme [23]. Infine, nessuna associazione con il tumore dei tre siti anatomici considerati nel loro insieme è stata osservata per l'aborto [23] e per l'uso di contraccettivi orali. L'assenza di associazione per i contraccettivi orali è stata confermata per il tumore della cistifellea [24, 25] e per l'ampolla di Vater [20], mentre i dati sono controversi per il tumore dei dotti biliari extra-epatici [20, 26].

In uno studio condotto in Italia, basato su 31 casi di tumore delle vie biliari nel loro insieme (Tab. 1), una menopausa tardiva e l'uso di terapie estrogeniche in menopausa tendevano ad aumentare il rischio. Si è osservato un incremento significativo di rischio con la parità, mentre non si è osservata alcuna associazione con l'età al primo parto, l'aborto e l'età al menarca.

Sebbene basati su pochi casi e qualche volta su dati contrastanti, dai risultati della letteratura sembra pertanto di poter concludere che gli ormoni femminili possano giocare un ruolo nell'eziopatogenesi dei tumori delle vie biliari. Non è chiaro però se le variabili mestruali e riproduttive siano fattori di rischio indipendenti o invece esercitino il loro effetto tramite l'induzione di calcoli alla cistifellea.

#### *Altri fattori di rischio*

È stata mostrata un'associazione negativa tra scolarità e tumore della cistifellea. Il fumo sembra essere un fattore di rischio debole per i tumori delle vie biliari

**Tabella 1.** - Distribuzione di 31 casi di tumore delle vie biliari e 377 controlli nelle donne e odds ratio, con l'intervallo di confidenza (IC) al 95%, in relazione a fattori ormonali femminili, Milano 1984-1993

	no. casi	Controlli	Odds ratio (a) (95% IC)
Età al menarca (b)			
≤ 12	12	157	1 (c)
13-14	11	160	0.9 (0.4-2.1)
≥ 15	8	59	1.6 (0.6-4.3)
$\chi^2$ , trend			0.655 (n.s.)
Stato menopausale (b)			
pre-/peri-menopausa	8	95	1 (c)
post-menopausa	23	281	0.2 (0.03-0.8)
Età alla menopausa (d)			
< 50	7	133	1 (c)
≥ 50	16	148	1.8 (0.7-4.5)
Terapia estrogenica sostitutiva			
mai utilizzata	27	356	1 (c)
utilizzata	4	21	2.2 (0.7-7.2)
Parità			
nulliparae	5	80	1 (c)
parae	26	297	1.3 (0.5-3.4)
Numero di figli (d)			
1-2	11	212	0.8 (0.3-2.3)
3	7	48	2.0 (0.6-6.9)
≥ 4	8	37	2.9 (0.9-9.6)
$\chi^2$ , trend			5.920 (p<0.05)
Età al primo parto (d)			
< 20	4	25	2.5 (0.6-10.5)
20-24	9	118	1.1 (0.4-3.5)
25-29	10	108	1.3 (0.4-4.2)
≥ 30	3	46	0.9 (0.2-4.0)
$\chi^2$ , trend			0.030 (n.s.)
Aborti totali			
nessuno	22	267	1 (c)
≥ 1	9	110	0.9 (0.4-2.0)

(a) Stima ottenuta da equazioni di regressione logistica multipla che includeva l'età e la colecistectomia.

(b) La somma è inferiore al totale a causa di alcuni dati mancanti.

(c) Categoria di riferimento.

(d) Solo donne parae. Le nulliparae erano il gruppo di riferimento.

n.s.: non significativo.

considerati nel loro insieme, soprattutto nei non bevitori di bevande alcoliche [19], ed anche per i tre siti anatomici separatamente [12, 20]. E' stata proposta un'associazione positiva con alcune infezioni batteriche, patologie intestinali, diabete, radiazioni ionizzanti, alcuni tipi di occupazioni in cui vi sia esposizione a noti carcinogeni, ma i risultati non sono conclusivi [7].

### Conclusioni

I tumori delle vie biliari sono neoplasie rare i cui tassi di mortalità hanno andamenti variabili, ma sono stati in aumento in diversi paesi, tra cui l'Italia. Questi anda-

menti sono di difficile interpretazione, in quanto gli aumenti osservati potrebbero dipendere semplicemente da variazioni nella qualità della certificazione di morte tra gli inizi degli anni '70 e la fine degli anni '80. Inoltre, la mancanza di separazione nelle statistiche di mortalità tra i vari siti anatomici delle vie biliari e la scarsa conoscenza dei fattori di rischio - aggravata dal fatto che questi ultimi potrebbero essere diversi tra i vari siti anatomici - rende molto complessa l'interpretazione degli andamenti temporali dei tassi di mortalità.

Per quanto nota, l'eziologia del tumore della colecisti si differenzia per diversi aspetti da quella degli altri tumori dell'apparato digerente. Ciò potrebbe spiegare la minor differenza nei tassi di mortalità osservata in Italia

tra il Nord, il Centro ed il Sud, rispetto agli altri tumori dell'apparato digerente.

Fattori di rischio al momento noti lasciano poco spazio per la prevenzione, trattandosi principalmente di fattori genetici, quali storia familiare di tumore delle vie biliari ed etnia, oltre al sesso femminile. L'unico campo di possibile intervento è al momento la prevenzione ed il controllo delle patologie della cistifellea (colecistectomia), che sono il principale fattore di rischio ben accertato. Tra gli altri fattori di rischio proposti, la riduzione del sovrappeso può costituire un settore di intervento preventivo, mentre alcuni fattori mestruali e riproduttivi rivestono essenzialmente un interesse a livello di conoscenza di meccanismi eziopatogenetici.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 15 aprile 1996.

#### BIBLIOGRAFIA

1. NECTOUX, J. & COLEMAN, M.P. 1993. Trends in biliary tract cancer. *Rev. Epidémiol. Santé Publ.* **41**: 113-122.
2. ZATONSKI, W., LA VECCHIA, C., LEVI, F., NEGRI, E. & LUCCHINI, F. 1993. Descriptive epidemiology of gall-bladder cancer in Europe. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **119**: 165-171.
3. FRAUMENI, J.F. Jr. & KANTOR, A. 1982. Biliary tract. In: *Cancer epidemiology and prevention*. D. Schottenfeld & J.F. Jr. Fraumeni (Eds). Saunders, Philadelphia. pp.683-691.
4. LEVI, F., LUCCHINI, F. & LA VECCHIA, C. 1994. Worldwide patterns of cancer mortality, 1985-89. *Eur. J. Cancer Prev.* **3**: 109-143.
5. DECARLI, A., LA VECCHIA, C., NEGRI, E. & CISLAGHI, C. 1993. Cancer mortality in Italy, 1989, and an overview of trends from 1955 to 1989. *Tumori* **79**: 151-165.
6. LEVI, F., LA VECCHIA, C., LUCCHINI, F. & NEGRI, E. 1992. Trends in cancer mortality sex ratios in Europe, 1950-1989. *World Health Stat. Q.* **45**: 117-164.
7. DIEHL, A.K. 1980. Epidemiology of gallbladder cancer: a synthesis of recent data. *J. Natl Cancer Inst.* **65**: 1209-1214.
8. HART, J., SHANI, M. & MODAN, B. 1972. Epidemiological aspects of gall-bladder and biliary tract neoplasms. *Am. J. Public Health* **62**: 36-39.
9. FERNANDEZ, E., LA VECCHIA, C., D'AVANZO, B., NEGRI, E. & FRANCESCHI, S. 1994. Family history and the risk of liver, gallbladder, and pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **3**: 209-212.
10. MARINGHINI, A., MOREAU, J.A., MELTON, L.J., HENCH, V.S., ZINSMEISTER, A.R. & DiMAGNO, E.P. 1987. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. *Ann. Int. Med.* **107**: 30-35.
11. ZATONSKI, W.A., LA VECCHIA, C., PRZEWOZNIAK, K., MAISONNEUVE, P., LOWENFELS, A.B. & BOYLE, P. 1992. Risk factors for gallbladder cancer: a Polish case-control study. *Int. J. Cancer* **51**: 707-711.
12. GHADIRIAN, P., SIMARD, A. & BAILLARGEON, J. 1993. A population-based case-control study of cancer of the bile ducts and gallbladder in Quebec, Canada. *Rev. Epidémiol. et Santé Publ.* **41**: 107-112.
13. MARAM, E.S., LUDWIG, J., KURLAND, L.T. & BRIAN, D.D. 1979. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic biliary ducts in Rochester, Minnesota, 1935-71. *Am. J. Epidemiol.* **109**: 152-157.
14. LOWENFELS, R.B., LINDSTROM, C.G., CONWAY, M.J. & HASTINGS, P.R. 1985. Gallstones and risk of gallbladder cancer. *J. Natl Cancer Inst.* **75**: 77-80.
15. EKBOM, A., HSIEH, C.C., YUEN, J., TRICHOPOULOS, D., McLAUGHLIN, J.K., LAN, S.J. & ADAMI, H.O. 1993. Risk of extrahepatic bile duct cancer after cholecystectomy. *Lancet* **342**: 1262-1265.
16. PAUMGARTNER, G. & SAUERBRUCH, T. 1991. Gallstones: pathogenesis. *Lancet* **338**: 1117-1121.
17. KATO, K., AKAI, S., TOMINAGA, S. & KATO, I. 1989. A case-control study of biliary tract cancer in Nigata prefecture, Japan. *Jpn J. Cancer Res.* **80**: 932-938.
18. MOERMAN, C.J., BUENO de MESQUITA, H.B. & RUNIA, S. 1993. Dietary sugar intake in the aetiology of biliary tract cancer. *Int. J. Epidemiol.* **22**: 207-214.
19. MOERMAN, C.J., BUENO de MESQUITA, H.B. & RUNIA, S. 1994. Smoking, alcohol consumption and the risk of cancer of the biliary tract; a population based case-control study in the Netherlands. *Eur. J. Cancer Prev.* **3**: 427-436.
20. CHOW, W.H., McLAUGHLIN, J.K., MENCK, H.R. & MACK, T.M. 1994. Risk factors for extrahepatic bile duct cancers: Los Angeles County, California (USA). *Cancer Causes Control* **5**: 267-272.
21. EVERSON, G.T., MCKINLEY, C. & KERN, F. Jr. 1991. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J. Clin. Invest.* **87**: 237-246.
22. PLESKO, I., PRESTON-MARTINS, DAY, N.E., TZONOU, A., DIMITRIOVA, E. & SOMOGYI, J. 1985. Parity and cancer risk in Slovakia. *Int. J. Cancer* **36**: 529-533.
23. MOERMAN, C.J., BERNIS, M.P.H., BUENO de MESQUITA, H.B. & RUNIA, S. 1994. Reproductive history and cancer of the biliary tract in women. *Int. J. Cancer* **57**: 146-153.
24. LAMBE, M., TRICHOPOULOS, D., HSIEH, C.C., EKBOM, A., ADAMI, H.O. & PAVIA, M. 1993. Parity and cancers of the gall bladder and the extrahepatic bile ducts. *Int. J. Cancer* **54**: 941-944.
25. THE WHO COLLABORATIVE STUDY OF NEOPLASIA AND STEROID CONTRACEPTIVES. 1989. Combined oral contraceptives and gallbladder cancer. *Int. J. Cancer Epidemiol.* **18**: 309-314.
26. YEN, S., HSIEH, C.C. & MacMAHON, B. 1987. Extrahepatic bile duct cancer and smoking, beverage consumption, past medical history, and oral-contraceptive use. *Cancer* **59**: 2112-2116.