

자궁경부암의 역학과 병인론

영남대학교 의과대학

이승호

I. 서론

자궁경부암은 전세계적으로 유방암 다음으로 빈번한 여성의 종양이며(Franco, 1991) 우리나라의 경우는 여성암중에서 제 1위의 발생 빈도를 보이고 있으나(보사부, 1996) 아직 국내적으로 체계적이고 과학적인 연구 자료는 미비한 실정이다.

자궁경부암의 대부분은 서서히 진행되며 상피내 종양의 병변이 진행할지 소멸할지 또는 정지된 상태로 있을지 추정하기는 힘들지만 상피내암의 평균나이가 침윤성 경부암보다 15.6년이나 젊고(Cramer Cutler, 1974) 다른 여러 보고에서도 10년이상의 차이를 보이고 있어 자궁경부암의 진행과정이 무척 완만하다. 세포학적 검진프로그램(Cytologic screening program)은 대단히 효과적이며 자궁경부암의 발생빈도를 낮추고 사망율을 감소시킨다.

미국에서 년간 60만명 이상의 자궁경부 상피내종양환자가 진단되고 있으며 screen 받고 있는 환자는 자궁경부암이 발견되더라도 초기암으로 비교적 생존율이 높다.

미국에서는 자궁경부암으로 인한 사망율이 1위에서 7위로 하락하였고 1992년 신환이 13000명이었고 이중 4500명이 사망하였다.

선진국에 비해서 아시아, 아프리카, 중남미등은 아직도 자궁경부암이 암사망률의 1위를 차지하고 있으며 전 세계적으로 년간 50만명의 새로운 자궁경부암 환자가 발생하

며 이중 약 1/2은 사망하게 된다. 그러나 이스라엘 쿠웨이트 스페인과 아일랜드는 발생빈도가 낮으며 사망율도 낮다(그림 1).

1950년대 이후 자궁경부암의 빈도와 이로 인한 사망율이 점차적으로 감소하고 있으며 감소의 중요원인은 질세포진검사에 의해 상피내종양의 단계에서 조기진단하고 일찍이 치료함으로 자궁경부암으로 인한 대부분의 사망을 줄일수 있기 때문이다. 따라서 상피내종양의 빈도는 점차적으로 증가하고 침윤암의 빈도는 감소하고 있다.

자궁경부암의 스크리닝에는 세포진 검사가 가장 이상적이며 효과적이면서도 값이 싸고 안전하며 실시하기가 간편하고 통증이 없어서 환자들에게 쉽게 받아들여지며 상피내 종양을 진단할 만큼 민감하고 다른 비특이성 질병과는 구별되는 특이성이 있어 스크리닝 검사법으로 전세계적으로 가장 널리 사용되고 있으며, 1955년에서 1985년사이에 캐나다에서 범국가적으로 시행한 질세포진 검사결과 자궁경부암의 빈도를 78%감소시키고 사망율을 72%감소시킬수 있었다(Anderson 등, 1988).

II. 자궁경부암의 역학

자궁경부암의 역학적 조사는 1842년 이태리의 Rigoni-stern에 의한 것으로서 1760년부터 1839년 사이 이태리 Verona시의 사망기록을 조사하였으며, 자궁경부암이 결혼한

여성에서 많고 나이가 많아질수록 증가하며 수녀에게는 극히 드물다고 보고 하였고 1906년 Vineberg는 1893년부터 1906년까지 뉴욕시의 자궁경부암을 조사하여 유태인에서는 다른 모든 조건이 같을 경우에도 비유태인에 비해 약 20배 정도 자궁경부암 발생빈도가 낮다고 보고하여 종족간의 차이를 제시하기도 하였다.

자궁경부암의 원인은 현재까지 명확히 밝혀지지 않았으나 역학적연구에 의하면 사춘기중에 시작된 활발한 성접촉과 여러명의 성교상대자등이 자궁경부암의 발생에 깊이 관계되며 성병을 앓은 병력, 면역장애자, 사회경제적으로 저소득층 특히 성전파질환의 감염과 관련성이 높은 것으로 추정된다.

성적행동

성적행동은 다른 변수와는 별개로 독립적인 위험인자로 작용하며 어린나이에 첫성교가 있은 경우 즉 16세 이전에 첫 성교자는 자궁경부암의 위험율이 2배 높고(Brinton, 1987) 20세전후 성교자를 비교할때 20세전 첫 성교자는 20세후 첫 성교자에 비해 2.55 배의 위험성 (Kessler, 1977) 있다고 보고하고 있으며, 결혼연령이 어릴수록, 첫 임신된 나이가 어릴수록, 자궁경부암이 호발한다는 사실이 가장 중요한 역학적 인자이다.

불안정한 결혼생활 즉 별거, 이혼한 부인에서 자궁경부암이 호발하며 자녀수가 많을수록 자궁경부암이 호발한다는 것은 결혼연령이 어린것과 어린나이에 첫 성교와 관계된다. 일반적으로 유관하며 수녀등 성교 경험에 전혀 없는 사람에서는 자궁경부암이 발생하지 않는것으로 알려지고 있다.

무분별한 혼외정사나 매춘부에서 자궁경부암이 호발하며 일생중 성교상대자수가 3-5명에서는 8배, 6명이상에서는 14.2배 증가한다고 알려져 있으며 (Kessler, 1974)성교상대자 숫자는 다른 역학적 인자와는 별개의 중요한 인자로 인정되고 있다.

국가별, 인종별차이

자궁경부암의 빈도는 중남미, 동남아시아, 동유럽과 인도 등지에서 가장 높은 빈도를 보이고 이스라엘, 쿠웨이트, 스페인, 아일랜드등이 가장 낮은 것으로 나타나고 있다 (그림 1). 나라별 발생빈도의 차이에 대해서는 그 이유를 아직 잘 모르고 있으며 미국내에서도 인종에 대한 발생율의 차이가 있고 백인이 일생동안 자궁경부암에 걸릴 가능성은 약 0.7-1.0%인데 비해서 흑인, 인디안, 스페인계통은 약 1.6%이며, 이런 차이는 사회경제적인 여건 즉 수입, 첫성교의 나이, 성교상대자의 숫자 등이 관여하고 그외 다른 인자도 있을 것으로 생각된다.

유태인에서는 자궁경부암의 발생 빈도가 낮기 때문에 인종적 차이로 생각하였으나 유태인은 월경중이나 임신중 혹은 산육기에는 성생활을 금하고, 사춘기때는 성생활을 하지 않고 혼외정사등을 파하는등 두터운 신앙생활을 바탕으로 한 생활양식의 차이라고 생각되며, 같은 유태인이라도 이런 생활양식을 잘 지키지 못하는 여성에서는 자궁경부암의 발생빈도가 높은 것으로 알려지고 있다.

면역억제

1983년 Schneider가 신장이식여성에서 38개월후 환자의 자궁경부를 상피내종양이 4.5%, 자궁경부콘디롬이 4%에서 발생한다고 보고하였으며 시간적으로 봐서 자궁경부콘디롬이 22.4개월 상피내종양이 38개월 소요되는것을 봐서 콘디롬이 상피내종양에 선행된다고 하였다. 그외에도 면역억제된 상태에서 조직학적으로 검사결과 Koilocytosis가 발견되고, 의미있는 T-cell억제가 상피내종양, 상피내암, 침윤암등 모든 예에서 보여 cell-mediated immunity가 자궁경부암발생에 중요한 요소라고 하였다 (Castello등, 1986).

AIDS에 감염된 경우에 자궁경부 상피내암의 빈도가 높으며 50세이하의 침윤성 자궁경부암 환자의 19%가 HIV양성을 보였고

HIV음성인 환자보다 같은 임상기에서 예후가 불량함을 보였다 (Maiman 등, 1990, Schafer, 1991). 면역억제된 상태에서는 발암성 바이러스의 감염에 이환되기 쉽거나 신생물에 대한 인식 불능으로 암의 가능성 이 높은 것으로 생각된다.

마약사용자에서는 대조군에서 보다 자궁경부암의 상피내 종양 위험율이 2배정도 높음을 보고 하였다.

경구피임약

많은 여성은 피임약자이 여성암의 원인이 될것으로 생각하고 있으나 아직 확실한 관계에 대해서는 논란이 많으나 일반적으로 피임약 복용자는 자궁경부암의 위험성이 높으며 피임약 복용기간이 5년이상일때는 2배(Brinton, 1986, Parazzini, 1989)이며 10년 이상 사용자에게는 4배의 위험성이 있다고 보고 하였다 (Beral 등, 1988). 이는 다른 여러 변수를 제외시키지 못한 결과이거나 피임약으로 홀몬 수치가 높아서 이차적으로 생긴 면역 억제 상태 때문인 것으로 생각된다.

흡연

독립적인 위험인자이며 장기간 흡연자, 현재까지 흡연하고 있는자, 하루 20개비이상의 흡연자, 필터없는 담배 애용자에게 자궁경부암의 위험성이 2~4배높으며 (Winkelstein, 1989, Lyon 등, 1983) 자궁경부점액에서 혈중보다 발암효과가 있는 담배 대사를 질이 높게 나타나는 것으로 봐서 이를 질이 직접 발암작용을 한다고 볼수 있다 (Shiffman, 1987, Hellberg 등, 1988).

그러나 흡연자의 비정상적인 성생활이나 면역기능의 감퇴에 기인하는 것인지는 밝혀져야 할것이다.

비타민 부족

자궁경부 상피내 종양 환자에서 일반인에

비해 혈중 비타민A 수치가 떨어져 있는 것을 발견하였고 folic acid의 수치도 상대적으로 낮아져 있으며 folic acid를 외부에서 충분히 보충하여 좀으로서 (Butterworth 등, 1992) 자궁경부상피내 종양이 호전되는 것을 보고 하였다.

저위험 여성

수녀나 엄격한 교리를 갖고 있는 Amish, 몰몬교도, 그리스도 재림파교도, 유태인, 모스렘, 콘돔사용자에게는 상대적으로 위험성이 감소되어 있다.

고위험 남편인자

자궁경부암의 원인되는 남성인자로는 상대남성의 성적 배경이 대단히 중요하며 (Skegg 등, 1982), 캘리포니아로 이민온 hispanic은 여자조건이 비슷할때 자궁경부암 환자의 남편은 대조군에 비해 더 많은 성교 상대자를 가졌고, 첫번 성교가 어린나이에 행하여 졌고, 성병의 빈도나 사창가 출입의 훨씬 잣은 흡연자의 남편을 둔 경우였다.

성교 상대자수가 많은 남편은 1명의 아내만을 가진 남편보다 자궁경부암의 위험성이 5배~7.8배 정도 높았다 (Buckley, 1981).

그러므로 자궁경부암은 성교를 통해 어떤 발암물질이 전파되므로 생긴다고 볼수 있다.

어떤 남편은 더 많은 발암물질을 가지고 있고 남편의 직업이 발암과 깊은 관계가 있는 것으로 보고되고 있으며 남편의 직업과 사회적 신분이 자궁경부암의 사망율과 직접 연관된다 (Beral, 1974).

첫부인이 자궁경부암으로 사망하고 남편이 재혼했을때 재혼한 부인에서 자궁경부암의 발생율이 대조군보다 3.4배 높다고 보고하였으며 (Kessler, 1990), 남편이 전립선암이나 음경암에 걸린 부인에서 자궁경부암 발생율이 높다 (Graham 등, 1979).

고위험인자를 가진 남편이 전파하는 발암 물질에 대한 연구로서 smegma에 대해 연구

하였으나 전연 근거가 없는 것으로 판명되었고 자궁경부암환자의 남편에서 얻은 정자를 생화학적으로 분석하였을 때 대조군보다 arginine rich histone이 높다는 것을 관찰하고 histone이 자궁경부암 발생에 중요한 원인이라고 하였다 (Reid, 1978).

인유두종 바이러스

자궁경부암의 발생원인은 정확히 밝혀져 있지 않으나 성접촉성 감염질환으로 가장 널리 인정되고 있으며 150년전부터 성적으로 전달되는 물질에 대한 연구가 되고 있으며 성교에 의해서 전파되리라고 생각되는 발암물질은 원충, 세균, 바이러스 등을 생각할 수 있고 이중 바이러스가 가장 주목을 받고 있다.

1970년 초까지는 Herpes simplex virus type II(이하 HSV-2)가 가능한 원인인자로 널리 연구되었으며, 자궁경부암환자에서는 대조군에 비해 HSV-2항체가 의미있게 높게 나타나거나 (Aurelian 등, 1971) HSV-RNA 양성률이 대조군에 비해 현저히 높지만 (Eglin 등, 1981) 자궁경부암에 선행되어 HSV-2감염이 일어나는지를 알수없고 HSV-1과의 교차반응도 생각해야 되므로 요즘 대부분의 연구자들은 HSV-2를 자궁경부암의 원인으로 생각하지 않는다. 최근의 연구결과에 의하면 성행위를 통한 감염인자 중 자궁경부암의 원인으로 인유두종바이러스(human papillo-mavirus, 이하 HPV로 약함)가 가장 주목을 받고 있으며 이에 관여하는 보조 인자로 기타 인자들이 관여할 것으로 추정되고 있다.

HPV와 자궁경부암발생과의 관련성에 대해서는 1970년 이후 여러 연구를 통하여 입증되고 있으며 zur Hausen(1974)은 생식기 종양을 일으키는 성전파물질이 HPV라고 제안하고 Meisel(1981)은 자궁경부에 바이러스로 생긴 첨규 콘디뮴을 보고하였다.

자궁경부 상피내 종양과 관련된 koilocytotic cell의 핵내에서 HPV의 존재를 알 수 있었다.

모든 HPV는 early gene 7개와 2개의 late gene을 가지며 E6, E7의 기능은 세포의 변형을 일으키며 HPV가 핵내의 specific gene과 상호 작용하여 세포성장을 조절한다.

현재 약 70여종의 HPV가 보고되었으며 약 20종이상이 여성생식기에서 발견되며 HPV 6/11은 주로 생식기 콘디뮴과 경한 자궁경부상피내 종양을 일으키고 HPV 16/18은 주로 자궁경부암과 고도의 상피내 종양과 관계 있으며, HPV 31/33/35는 흔하지는 않지만 자궁경부암에서 때때로 발견되며, 최근에는 HPV39/45/51/52이 상피내 종양이나 경부암에서 분리된다.

HPV 16/18이 상피내 종양이 없이도 분리될 수 있고 이때는 자궁경부암을 일으킬 수 있는 고위험 환자이며, 상피내종양에서 HPV 16/18이 발견되면 더 심한 상태로 진행될 가능성이 높다고 (koutsky, 1992)하였으나 HPV DNA16과 병의 진행상태와는 무관하다는 보고도 있어 (Downey 등, 1994) 앞으로 더 많은 연구가 있어야 겠다.

Reeves(1989)는 자궁경부암환자와 대조군에서 HPV 16/18과 HPV 6/11을 비교 조사하였을 때 별차이가 없다고 보고하였고 Meanwell(1987)은 HPV16 양성을도 양자간에 차이가 없다고 보고하였다.

HPV 18은 HPV 16보다 독성이 강하여서 예후인자로 사용할 수 있을 거라고 보고하고 있으며, HPV 18이 분리된 자궁경부암 환자는 HPV 16이 분리된 환자보다 예후가 더 나쁘다고 보고 하였으나 아직 더 많은 연구가 필요하다 (Walker 등, 1989).

III. 병인론

자궁경부 상피내종양이 되기 위해서는 위에서 언급한 고위험 여성, 고위험 남성과 발암물질의 상호 작용에 의해서 이루어지며 고위험여성과 고위험 남성은 어느정도 역학적으로 밝혀졌으나 발암물질에 대해서는 바이러스가 원인 인자로 가장 주목받고 있으나 아직도 논란이 많다.

HSV-2에 대한 연구는 혈청이나 면역조직 학적인 기초를 바탕으로 이루어 졌으나 대부분 간접적인 증거밖에 없으며 Macnab(1987)는 HVS바이러스가 자궁경부암 발암과정에 직접관여 한다는 확정은 없고 돌연변이 인자로서의 가능성은 있다고 하였다. 그러나 Kessler(1990)는 오히려 HPV 바이러스 보다 HSV가 원인 바이러스라고 반박한다. 그러나 지난 10년동안 연구 결과 자궁경부암의 가장 가능성 있는 원인인자는 HPV이고 상피에 침략(colonize)되어 과증식 시키므로 사마귀를 일으킨다. HPV가 자궁경부상피내종양을 일으키는 주요인자라는 것은 잘 알려져 있지만 아직도 자궁경부암의 암화과정에 대한 많은 논란이 되고 있다. HPV의 특징적인 변화인 Koilocytosis가 직접 자궁경부암이 되지는 않을것이며 HPV에 감염된 대부분의 변화는 자연소실되고 (Syrianen 등, 1992) 정상 대조군의 질세포진검사에서도 HPV16/18 감염이 6-40%된다고 한다 (de Villiers, 1989, Butterworth 등, 1992).

HPV는 세포성장을 조절하는 특이유전자와 상호작용하는데 즉 HPV에서 합성되는 E6와 E7 단백질이 Rb와 P53의 암억제유전자와 결합하여 (Jones 등, 1990, Scheffner 등, 1990) 정상적인 Rb와 P53유전자 생산기능을 막게하여 HPV감염된 세포증식이 일어난다. 그외 C. trachomatis 감염과 자궁경부 상피내종양과의 관계 (Schachter 등, 1982), Cytomegaloviruses가 암발생에 미치는 역할 (Macnab, 1987)도 보고되고 있다.

여성의 자궁경부는 출생전 태아기, 사춘기, 그리고 첫 임신기간중에서는 체내의 여성홀몬의 변화가 심해서 자궁경부가 홀몬의 영향으로 급격히 성장함에 따라 자궁경관내의 원주 상피가 생리적 외변일으켜 자궁경관외구 밖으로 노출되게 되며 질의 산성도 때문에 외변된 원주상피는 점차 편평상피로 변형하는 화생현상이 일어나게 된다.

처음 수층의 편평상피로 치환되는 세포를 미성숙 편평화생세포(immature squamous metaplastic cell)라고 하며 이세포는 주위에

있는 세포 찌꺼기나 바이러스등을 탐식하는 능력이 왕성하고 핵산의 대사가 활발하다. 이러한 미성숙 편평화생세포는 차츰 수십 층의 편평상피가 되며 이때를 성숙 편평화생세포(mature squamous metaplastic cell)라고 원래의 편평상피와는 구별이 잘되지 않는다.

즉 이전에 선상피로 덮여 있던 부분이 상피세포의 화생이라는 과정을 거쳐서 새로운 상피세포의 영역을 형성하는데 이를 이행대 (Transformation zone)이라 하며 대부분의 상피 종양과 자궁경부암은 이곳에서 발생한다.

이와같이 사춘기 여성에서는 누구나 자궁경관의 원주 상피가 외변하게 되고 외변된 원주 상피는 질의 산도 때문에 화생현상이 (metaplasia)일어나게 되며 이때 성교행위가 없으면 정상적인 성숙 편평상피가 되나 만약 성교를 하면 성교시 어떤 발암물질 (virus?, HPV)이 잠입하여 정상적인 편평상피가 되지 않고 변형세포가 되는 것이다 (그림2, Stafli 과 Mattingly).

화생이 일어나는 과정에 암유발인자가 미성숙편평화생세포(immature squamous metaplastic cell)를 공격하여 genome에 합병하여 암화과정을 일으킨다.

즉 자궁경부 상피내암이 되기 위해서는 발암물질과 자궁경부가 상호 작용이 이루어져야 하며 발암물질인 바이러스등이 고위험 여성 즉 화생 현상이 왕성하게 일어나는 시기인 사춘기때의 성교가 자궁경부암 발생에 매우 중요한 역할을 한다.

화생과정이 완전히 끝난 이후에는 자궁경부암에 더 이상 고위험여성이 아니다.

화생설은 어린나이에 성교를 시작한 경우와 많은 성교 상대자를 가진 경우가 자궁경부암 발생에 고위험인자라는 것을 잘 설명해 주고 있다.

IV. 결론

자궁경부암은 전세계적으로 가장흔한 여

성암중 하나이며 특히 저개발국가에서는 자궁경부암의 발생빈도가 가장 높고 그중 약 반이상이 사망하게 되는 매우 중요한 질병이며 우리나라에서는 아직도 여성암의 1위를 차지하고 있으나 질세포진검사등 주기적인 스크리닝으로 발생빈도를 현격히 감소시킬수 있는 질환이다. 지속적인 역학조사 결과 자궁경부암은 성적으로 전파되는 질환이며 그원인으로 인유두종바이러스가 가장주목되고 있다.

인유두종바이러스의 specific type에 감염되는 것이 자궁경부상피내 종양 형성과정에 꼭 필요한 위험인자라고 여러연구 결과 밝혀졌지만 이것만으로 자궁경부암이 생긴다고 보기는 어렵고 HPV바이러스와 다른 위험인자인 유전적인 요인, 숙주의 면역반응, 홀몬 영향, 흡연, 성전파질병등이 상호작용한다고 보여진다.

즉 다른 성전파 질환과 인유두종바이러스가 동시에 감염되면 인유두종바이러스의 pathogenesis가 증가 된다고 한다.

참 고 문 헌

대한민국 보건 사회부. 한국인 암통록 조사
자료 분석보고서
(1994.1.1~1994.12.31), 1996.

Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, et al:
Organization and results of cervical
cytology screening program in British
Columbia, 1955-1985. *BMJ* 1988;296:957-958

Aurelian L, Sanders JD, Melendez LV, and
Johnson LA: Herpesvirus type 2 isolated
from cervical tumor cells grown in tissue
culture. *Science* 1971;174:704.

Beral V: Cancer of the cervix; a sexually
transmitted infection? *Lancet* 1974;1:1037.

Beral V, Hannaford P, Kay C: Oral
contraceptive use and malignancies of
the genital tract. *Lancet* 1988; I :1331.

Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, et al:
Sexual and reproductive risk factors for
invasive squamous cell cervical cancer. *J
Natl Cancer Inst* 87;79:23-30

Brinton LA, Huggins GR, Lehman HF, et al.:
Long term use of oral contraceptives and
risk of invasive cervical cancer. *Int J
Cancer* 1986;38:339.

Buckley JD, Harris RWC, Doll R, Vessey MP,
Williams PT: Case-control study of the
husbands of women with dysplasia or
carcinoma of the cervix uteri. *Lancet*
1981;2:1010-15

Butterworth CE, Hatch KD, Macaluso M:
Folate deficiency and cervical dysplasia.
JAMA 1992;267:528.

Castello G, Esposito E, Stellato G, Mora LD,
Abate G, Gemano A: Immunological
abnormalities in patients with cervical
carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986;25:913.

Cramer DW, Cutler SJ: Incidence and
histopathology of malignancies of the
female genital organs in the United
States, *Am J Obstet Gynecol* 118:443,197
4.

de Villier EM: Heterogeneity of the human
papillomavirus group. *J Virol* 1989;63:489
8.

Downey G, Bavin PJ & Deery ARS: Relation
between human papillomavirus type 16
and potential for progression of inor grade
cervical disease. *Lancet* 1994;344:432-434.

Eglin R: Detection of RNA complementary to Herpes simplex virus DNA in human cervical squamous cell neoplasms. *Cancer Res* 1981;41:3597

Franco EL: Viral etiology of cervical cancer: A critique of the evidence. *RID* 1991;13:1195-1206.

Graham S, Priore R, Graham M et al: Genital cancer in wives of penile cancer patients. *Cancer* 1979;44:1870

Hellberg D, Nilsson S, Haley NJ, et al: Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smoker and nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:910.

Jones RE, Wegrzyn RJ, Patrick DR et al: Identification of the HPV16-E7 peptides that are potent antagonist of E7 binding to the Rb suppressor protein. *J Biol Chem* 1990;265:12782.

Kessler II: Cervical cancer epidemiology in historical perspective, *J Reprod Med* 1974; 12:173.

Kessler II: Epidemiological aspects of uterine cervix cancer. In Lurain JR, Sciarra JJ, eds. *Gynecology and Obstetrics* 1990, vol 4. Philadelphia:JB Lippincott 1990;1.

Kessler, II: Human cervical cancer as a venereal disease. *Cancer Res*. 1976;36:783.

Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow SW et al: A cohort study of the risk of cervical

intra-epithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *Engl J Med* 1992;327:1272-1278.

Lyon JL, Gardener JW, West DW, Stanish WM, Hebertson RM: Smoking and carcinoma in situ of the cervix. *Am J Public Health* 1983;73:558-62.

Macnab JCM: Herpes simplex virus and human cytomegalovirus: their role in morphological transformation and genital cancers. *J Gen Virol* 1987;68:2525

Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Remy JC, Feuer G, Bouce J. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990;38:377.

Meanwill CA, Blackledge G, Cox MF & Maitland NJ: HPV16 DNA in normal and malignant cervical epithelium: implications for the aetiology and behaviour of cervical neoplasia. *Lancet* 1987;1:703-770.

Meisels, A., Roy, M., Fortier, M., Morin, C. L., Casas-Cordero, M., Shah, K.V., and Turgeon, H: Humanpapilloma virus (HPV) infection of the cervix; The atypical condyloma. *Acta Cytol* 1981;25:7.

Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G & Fedele L: Reproductive factors and the risk of invasive and intraepithelial cervical neoplasia. *Br. J. Cancer* 1989;59:805-809.

Reeves WC, Rawls WE, Brinton LA: Epidemiology of genital papillomaviruses and cervical cancer, *Rev of Inf Diseases* 1989;11:426.

- Reid BL, French PW, Singer A, Hagan BE, and Coppleson M: Sperm basic proteins in cervical carcinogenesis; correlation with socioeconomic class. *Lancet* 1978;2:60.
- Rigoni-Stern, D: cited from Coppleson, M: *Gynecologic oncology*, volume 2, Churchill Livingstone, 1981. pp.9.
- Schachter J, Hill EC, King EB et al: Chlamydia trachomatis and cervical neoplasia. *JAMA* 1982;248:2134.
- Schafer A, Friedman W, Miekle M et al: The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:593.
- Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM: The E6 protein encoded by human papillomavirus type 16 and 18 promotes the degradation of P53. *Cell* 1990;63:1129.
- Schiffman MH, Harley NJ, Felton JS et al: Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: Measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Res* 1987;47:3886-8
- Skegg DCG, Corwin PA, Paul C: Importance of the male factor in cancer of the cervix. *Lancet* 1982; II:581.
- Stafl A, and Mattingly RF: Vaginal adenosis; A precancerous lesion? *Am. J. Epidemiol.* 1974;120:666.
- Syrjanen KV, Kataja V, Vyliskoski M, Chang F, Syrjanen S, Saarikoski S: Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system. *Obstet Gynecol* 1992;79:675.
- Vineberg HN: The etiology of cancer of the pelvic organs. *Am J Obstet* 1906;53:410.
- Walker J, Bloss JD, Liao SY, et al: Human papillomavirus genotype as a prognostic indicator in carcinoma of the uterine cervix, *Obstet Gynecol* 1989;74:781.
- Winkelstein W Jr: Smoking and cervical cancer-current status:A review. *Am J Epidemiol* 1989;131:945-957.
- zur Hauzen H, Meinhof W, Scheiber Wand Born Kamm EW: Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNP of human wart virus. *Int J Cancer* 1974;13:650.
- Skegg DCG, Corwin PA, Paul C: Importance