

Kristján Sigurðsson, Stefán Aðalsteinsson

## Leghálskrabbameinsleit á Íslandi 1964-86: ÁRANGUR SEM ERFIÐI?

### ÚTDRÁTTUR

Nýgengi leghálskrabbameins og dánartíðni af völdum þess var hækkandi fyrir upphaf leitar 1964, en lækkaði síðan marktækt milli tímabilanna 1966-70 og 1976-80. Æ fleiri krabbamein fundust á byrjunarstigi og fimm ára lifun (survival rate) þeirra er greindust með sjúkdóminn tvöfaldaðist. Dánartíðni meðal þeirra er ekki mættu til leitar hélt há þrátt fyrir fallandi heildardánartíðni. Frá 1980 varð á ný hækkun á nýgengi en síðustu tvö árin hefur það lækkað aftur. Dánartíðni hefur lækkað marktækt með árunum frá 1964 til 1986. Meira en þriðjungur kvenna hefur ekki mætt reglulega til leitar þriðja hvert ár og í þeim hópi eru um tveir þriðju hlutar þess leghálskrabbameins sem greinst hefur frá 1980. Á seinni árum hefur hlutfall yngri kvenna með leghálskrabbamein aukist. Á sama tíma hefur orðið veruleg aukning forstigsbreytinga allt til ársins 1985 og mest meðal kvenna á aldrinum 20-44 ára. Eftir athugun á leitarsögu, stiga- og vefjaskiptingu hjá þeim konum er greinst hafa með leghálskrabbamein á síðari árum virðist leitinn ennþá bera þann árangur að koma í veg fyrir flest flögubekjukrabbamein (squamous cell carcinoma) í leghálsi sem eru á hærra stigi en stig I A. Leitinn hefur hins vegar lítil áhrif á greiningu kirtilkrabbameina (adenocarcinoma) og blandæxla (adenosquamous carcinoma). Hækkun á nýgengi leghálskrabbameins og fjölgun forstiga fyrst eftir 1980 má að hluta skýra sem áhrif betri mætingar. Skýrar vinnureglur, tölvutekið eftirlit og miðstýring leitar eru frumskilyrði góðs árangurs við leit að forstigum leghálskrabbameins.

### INNGANGUR

Lengi hefur verið talið að greining illkynja sjúkdóms áður en hann gefur einkenni, leiði til betri möguleika á lækningu. Krabbameinsleit er ætlað að finna sjúkdóminn með ódýrri og einfaldri rannsóknaraðferð meðal afmarkaðs hóps einkennalausra einstaklinga.

Frá leitarstöð og tölvuvinnustofu Krabbameinsfélags Íslands. Barst 25/07/1987. Samþykkt til birtingar 17/08/1987.

Takmark leitarstarfsins er að

- 1) lækka nýgengi (incidence) sjúkdómsins með því að greina hann á forstigi, þ.e. áður en eiginlegt krabbamein hefur myndast, svo sem með leghálskrabbameinsleit með leghálsstroki;
- 2) auka lifun (survival rate) þeirra er greinast með sjúkdóminn með því að greina hann á byrjunarstigi áður en hann hefur náð að dreifa sér, (dæmi brjóstakrabbameinsleit með röntgenmyndun).

Í þessari grein er gefið yfirlit yfir afrakstur leghálskrabbameinsleitar hér á landi og metið hvort árangur sé í samræmi við takmark leitarstarfsins.

### EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

Skipuleg leghálskrabbameinsleit hófst hér á landi í júní 1964 og takmarkaðist fyrstu fimm árin við konur á aldrinum 25-59 ára sem búsettar voru á höfuðborgarsvæðinu. Árið 1964 var fjöldi kvenna á öllu landinu á þessu aldursskeiði 34.705. Frá 1969 náði leitinn um land allt og til kvenna á aldrinum 25-69 ára en í árslok 1986 var fjöldi kvenna í þessum aldurshópi 60.014. Markmiðið hefur verið að skoða konur á þessum aldri og taka frumustrok frá þeim á tveggja til þriggja ára fresti.

Yfirumsjón leitarstarfsins hefur frá upphafi verið í höndum Leitarstöðvar Krabbameinsfélags Íslands í Reykjavík, en þar hafa jafnframt farið fram flestar skoðanir á höfuðborgarsvæðinu. Stefnt hefur verið að góðri samvinnu við heilsugæslulækna og kvensjúkdómalækna á þessu svæði með það að markmiði, að ná til sem flestra kvenna, er ekki mæta til hefðbundinnar hópskoðunar á Leitarstöðinni. Utan Reykjavíkur fara skoðanir nú fram á 45 heilsugæslustöðvum og hefur skoðun farið fram á tveggja ára fresti á 27 stöðum, árlega á 13 stöðum og vikulega til mánaðarlega á fimm stöðum. Frumusýni og upplýsingar um skoðun og heilsufarssögu voru sendar Leitarstöðinni í Reykjavík og öll frumusýni skoðuð á frumurannsóknastofu Krabbameinsfélagsins. Frá ársbyrjun 1986 voru

allar upplýsingar um skoðun, heilsufarssögu og niðurstöður frumusýna skráðar á tölvu Krabbameinsfélags Íslands, óháð því hvar konan var skoðuð. Þannig komst á skipuleg skráning á öllum mætingum í leghálsskoðun. Samtímis því varð kleift að hafa eftirlit með konum með frumubreytingar eða afbrigðilega útkomu úr skoðun og kalla þær inn til nýrrar skoðunar eftir þörfum.

Eftirfarandi athuganir voru gerðar:

1. Könnuð voru tengsl einstakra ára og aldurs við nýngengi og dánartíðni leghálskrabbameins á leitartímabilinu 1964-1986 og á forstigsbreytingar (CIN I-III), sem greindust við skipulega hópleit 1966-1986. Notuð var aðferð Breslow og Day (1) þar sem jaðarstuðlar sýna annars vegar hlutfall nýngengis, dánartíðni og forstigsbreytinga á einstökum árum leiðrétt m.t.t. aldursáhrifa og hins vegar hlutfall breytinga í einstökum aldursflokkum leiðrétt m.t.t. mismunar milli ára. Jaðarstuðlarnir voru síðan notaðir sem uppistaða í aðhvarfsgreiningu (regression analysis), þar sem fimmtu gráðu ferill var felldur að jaðarstuðlum (2). Kannað var hvort fyrstu til fimmtu gráðu stuðlar í aðhvarfslíkingum væru marktækir með fervikagreiningu, þar sem fyrst var athugað hvort fyrstu gráðu stuðull væri marktækur, þ.e. hvort breyting fylgdi beinni línu. Þá var athugað hvort annarrar gráðu stuðull væri marktækur, en þegar svo er, fellur boglína með einni sveigju (parabóla) betur að tölunum heldur en bein lína. Að síðustu var könnuð marktækni þriðju, fjórðu og fimmtu gráðu stuðla. Séu þeir marktækir, falla margbognar línur betur að tölunum heldur en fyrstu og annarrar gráðu ferill.
2. Könnuð var heildarmæting í leit frá 1964 til 1986 og þróun þriggja ára mætingar frá 1971 og fram til 1986. Þriggja ára mæting er mæld í lok hvers árs og skilgreind hér sem hlutfall kvenna 25-69 ára sem mætt hafa a.m.k. einu sinni á því ári eða næstu tveim árum á undan.
3. Könnuð var leitarsaga, stiga- og vefjaskipting meðal þeirra kvenna sem greindust með leghálskrabbamein á árunum 1975-86.
4. Könnuð var leitarsaga þeirra kvenna sem dóu úr leghálskrabbameini á árunum 1975-86.

## NIÐURSTÖÐUR

Á fyrstu mynd eru sýndir fimmtu gráðu ferlar fyrir breytingar á nýngengi og dánartíðni á

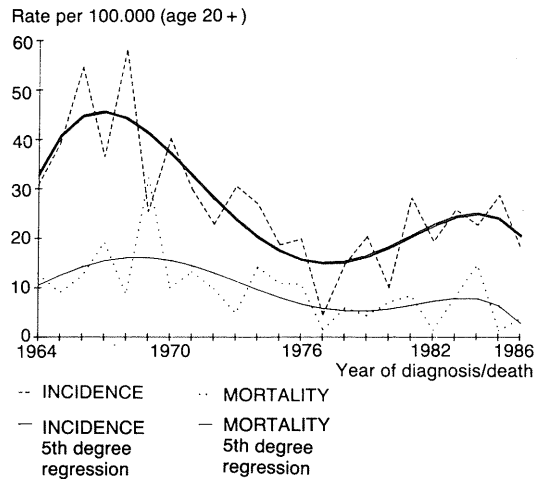


Fig. 1. Cervical cancer in Iceland. Incidence and mortality 1964-1985 (women aged over 20 years).

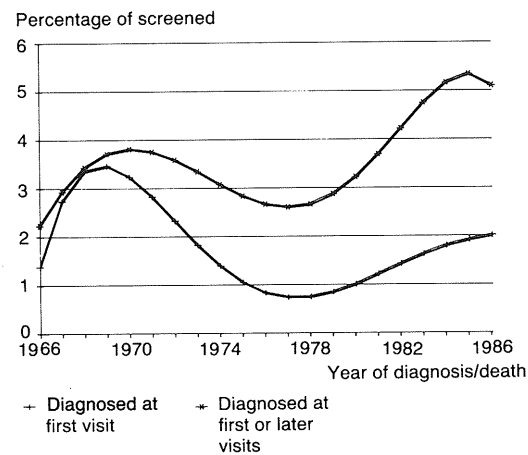


Fig. 2. Preinvasive stages of cervical cancer (CIN I-III) diagnosed in organized screening (women 20-49 years old).

tímabilinu 1964-1986. Í báðum tilvikum hækkuðu ferlarnir lítillega í byrjun, síðan kom veruleg lækkun, þá aftur hækkun en loks lækkun í lokin. Allar breytingar voru meira áberandi fyrir nýngengið en dánartíðnina. Fyrstu, annarrar og fjórðu gráðu stuðlar voru allir marktækir fyrir nýngengið, en það merkti að þríbogin kúrfa (fjórðu gráðu ferill með hækkun, lækkun hækkun, og lækkun) féll best að frumtölunum. Reiknaður ferill fyrir dánartíðnina gaf hins vegar aðeins marktækni á fyrstu gráðu stuðli. Það sýndi að dánartíðnin lækkaði marktækt með árum, en beygjurnar í byrjun og lok tímabilsins voru ekki marktækar. Dánartíðnin 1986 samkvæmt beinni

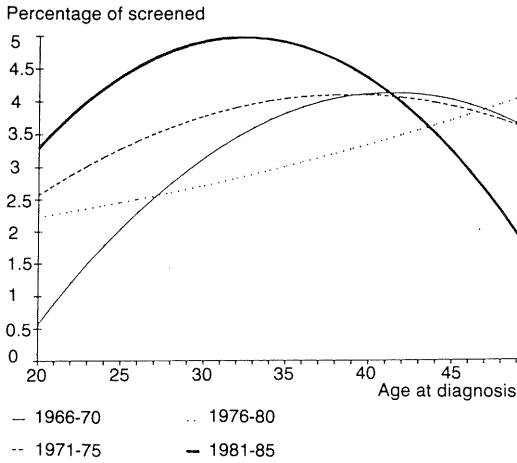


Fig. 3. Preinvasive stages of cervical cancer (CIN I-III) diagnosed at first visit in organized screening by age and years (women 20-49 years old).

aðfeldri línu er komin niður í 28% af því sem hún var árið 1964.

Á annarri mynd er sýnd þróun forstigsbreytinga á árunum 1966-1986 með fimmtu gráðu ferlum. Efri línan sýnir hlutfall kvenna með forstigsbreytingar við fyrstu komu en sú neðri hlutfall kvenna með fyrstu forstigsbreytingar við síðari mætingar. Báðar línurnar sýndu hækkun í byrjun tímabilsins, síðan lækun og loks verulega hækkun til 1985. Í báðum aðhvarfslinum var um marktæka aukningu forstigsbreytinga að ræða fyrst eftir 1980.

Á þriðju mynd er sýndur þriðju gráðu ferill forstigsbreytinga hjá konum á aldrinum 20-49 ára á fjórum tímabilum. Fyrstu gráðu stuðullinn sýndi marktækan mun á milli tímabila. Á síðasta tímabilinu var aukning forstigsbreytinga aðallega meðal yngri kvenna en fór minnkandi meðal kvenna yfir 44 ára aldri. Aukning forstigsbreytinga frá 1980 var því meiri hjá konum á aldrinum 20-44 ára en í efri aldursflokkunum.

Á fjórðu mynd sést að þriggja ára mæting var um 50% fram til 1981, en fór stígbatnandi og var 73,3% í lok árs 1986. Hlutfall þeirra kvenna sem mætt hafa að minnsta kosti einu sinni í leit hefur aldrei verið betra en 1986 eða 90% af konum á aldrinum 25-69 ára.

Í töflu I er sýnd stigaskipting þeirra 164 tilfella af leghálskrabbameini er greindust árin 1975-86. Fjöldi sjúklinga á fyrsta stigi sjúkdóms

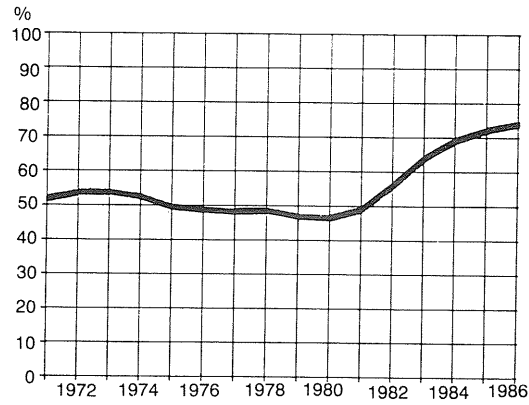


Fig. 4. Cervical cancer screening in Iceland. Total three year attendance rate in five year age groups.

Table 1. Stage distribution of invasive cervical cancer in women diagnosed 1975-86 in Iceland.

Stage	1975-79 N (%)	1980-86 N (%)
I A.....	9 (19)	32 (28)
I B.....	18 (35)	47 (42)
II, III, IV.....	24 (46)	34 (30)
Total	51 (100)	113 (100)

Table II. Screening history of women diagnosed with invasive cervical cancer 1975-86 in Iceland.

Last screening	1975-79	1980-86
	N %	N %
Diagnosed without screening or at first screening.....	26 (50)	53 (47)
> 3 years since last screening....	10 (21)	20 (18)
≤ 3 years since last screening....	15 (29)	40 (35)
Total	51 (100)	113 (100)

Table III. Invasive cervical cancer in Iceland 1975-86. Stage, histology and follow up of earlier abnormalities in women who had attended screening within 3 years before diagnosis.

Stage	Histology	Follow up according to working rules		
		No	Yes	All
I A	Squamous	14	8	22
I B-III	Squamous	17	4	21
I B-III	Adeno- and adenosquamous	5	7	12
Total		36	19	55

Table IV. *Screening history of women dying from cervical cancer in Iceland 1975-86 (one patient diagnosed at autopsy excluded)*

Last screening	N	%
Diagnosed without screening or at first screening . . . . .	36	(65)
> 3 years since last screening . . . . .	11	(20)
≤ 3 years since last screening . . . . .	8	(15)
Total	55	(100)

Table V. *Annual incidence and mortality rates of cervical cancer in Iceland 1951-85 per 100.000 standardized to »world« population.*

Time of diagnosis	1951	1956	1961	1966	1971	1976	1981
	-55	-60	-65	-70	-75	-80	-85
Incidence rates .	12.0	16.4	19.1	26.2	15.7	8.1	15.4
Mortality rates .	3.8	5.3	6.3	9.6	5.9	3.6	3.6

jókst úr 54% á tímabilinu 1975-1979 í 70% 1980-86. Þessi aukning var marktæk ( $P < 0.05$ ). Á öllu tímabilinu höfðu 137 konur flöguþekjukrabbamein (83%), 13 höfðu kirtilkrabbamein (8%) og 14 höfðu blandæxli (9%). Dreifing vefjagerða var svipuð yfir tímabilið.

Í töflu II er sýnd leitarsaga kvenna er greindust með leghálskrabbamein 1975-86. Um tveir þriðju þessara kvenna höfðu ekki mætt til leitar innan þriggja ára fyrir greiningu sjúkdómsins. Einn þriðji hluti, (fimmtán konur 1975-79 og 40 konur 1980-86), hafði mætt innan þriggja ára fyrir greiningu.

Á töflu III má sjá stigaskiptingu, vefjagreiningu og eftirlit meðal þeirra 55 kvenna, (þar af 23 með eðlilegt síðasta frumusýni), sem mætt höfðu innan þriggja ára fyrir greiningu sjúkdómsins á tímabilinu 1975-86. Eftirlit var dæmt eftir nógildandi starfsreglum Leitarstöðvarinnar (3). Alls hafði 36 konum af 55 (65%) ekki verið fylgt eftir í samræmi við starfsreglur Leitarstöðvar, en 19 konum, (þar af 10 með eðlileg frumusýni) hafði verið fylgt eftir í samræmi við nógildandi starfsreglur, en þrátt fyrir það fengu þær krabbamein innan eftirlitstímans. Af þessum 19 tilfellum voru átta á stigi I A, sjö voru með kirtilkrabbamein og blandæxli en fjórar konur höfðu flöguþekjukrabbamein á stigi I B-III B.

Af töflu IV má sjá leitarsögu þeirra kvenna sem létust úr leghálskrabbameini 1975-1986. Um 85%

þessara kvenna höfðu ekki mætt til leitar innan þriggja ára fyrir greiningu sjúkdómsins. Af þeim átta konum sem höfðu mætt innan þriggja ára fyrir greiningu voru fjórar með blandæxli, en fjórar höfðu flöguþekjukrabbamein og hjá einni þeirra hafði frumusýni verið dæmt eðlilegt tveim árum fyrir greiningu sjúkdómsins. Við endurskoðun reyndist niðurstaða frumuskoðunarinnar hafa verið röng.

#### UMRÆÐA

Fyrir upphaf skipulegrar leitar 1964 voru nýgengi og dánartíðni af völdum leghálskrabbameins hækkandi hér á landi. Á tímabilinu 1945-49 var nýgengið 10.1 og dánartíðnin 2.1 af 100.000 á ári (crude rates) (4). Af töflu V má sjá að nýgengið og dánartíðnin fóru vaxandi allt fram til loka tímabilsins 1966-70, en féll síðan fram til 1980 (5) um nær 60%. Þrátt fyrir lækkandi heildardánartíðni af völdum leghálskrabbameins var dánartíðnin há meðal kvenna er aldrei mættu til leitar eða milli 20-30 á móti tvær til þrjár af 100.000 á ári fyrir þær konur sem mættu til leitar (6). Fyrir tíma skipulegrar leitar greindust aðeins um 1% á stigi I A, en eftir að skipuleg leit hófst greindust æ fleiri sjúklingar á algeru byrjunarstigi (stig I A) (7) þar sem lifun er nær 100% eftir meðferð með einföldum keiluskurði. Leiddi þetta m.a. til að lifun sjúklinga með leghálskrabbamein tvöfaldaðist úr 35% 1961-65 í 70% 1971-75 (5).

Árangur fyrstu fimmtán ára leitarstarfsins benti því ótvírætt til að starfsemin væri að skila góðum árangri, með marktækt fallandi nýgengi og dánartíðni auk bættrar lifunar þeirra er greindust með sjúkdóminn. Frá 1980 hefur á ný orðið tímabundin hækkun sem aðallega er bundin nýgengi (samanber töflu V).

Niðurstöður þessarar könnunar sýna, að rekja má hluta þeirrar hækkunar sem orðin er á nýgengi leghálskrabbameins til lélegrar mætingar (meira en þrjú ár) og til ófullnægjandi eftirlits með þeim konum er greinst hafa með afbrigðileg frumustrok og skoðun í eða utan leitar. Aukning á nýgengi verður ekki skýrð út frá breytingu á vefjagerð eða flutningi greiningar á hærri stig sjúkdómsins. Hlutfall vefjagreiningar af öllum tilfellum 1975-86 er svipað og á árunum 1955-74 (7). Með auknum áróðri og betri skipulagningu leitarstarfsins hefur regluleg mæting batnað til muna. Á sama tíma hefur greinilega orðið töluverð aukning í greiningu flöguþekjukrabbamein á stigi I A. Verður það að teljast jákvæð afleiðing leitarstarfsins, þar sem

sjúkdómurinn er auðlæknalegur á því stigi. Flestar þeirra kvenna sem greinast með sjúkdóminn á þessu stigi eru ungar (78% voru 25-44 ára árin 1975-86). Kirtilkrabbamein og blandæxli eru hins vegar erfið í greiningu með venjulegu frumustroki. Það getur byggst á staðsetningu þessara æxla hátt uppi í leghálsinum (8). Hugsanlega má ná til þeirra með betri tækni við frumustrokstöku (burstasýni) (9).

Greinileg aukning varð í forstigum leghálskrabbameins og þá aðallega í konum 20-44 ára. Frá 1966-70 var aukningin einna mest í aldurshópnum 20-24 ára, sem er undir neðri aldursmörkum skoðunaraldurs. Meðalaldur kvenna með leghálskrabbamein lækkaði á sama tíma. Á tímabilinu 1975-86 voru um 50% greindra kvenna 44 ára og yngri, en 28% á tímabilinu 1955-63. Ekki er óeðlilegt að ætla að orsakir þessarar þróunar megi að hulta rekja til breytinga á faraldsfræðilegum orsakavöldum þessara krabbameina. Undanfarin ár hafa rannsóknir bent til mögulegra tengsla HPV-veira (Human Papilloma Virus) og leghálskrabbameins og forstigsbreytinga þess (10-13). Sumar þessara veira valda einnig góðkynja kynfæravörtum (condylomata acuminata), en þeim virðist hafa fjölgað ört hin síðari ár (11, 12). Sú aukning getur að hluta tengst breytti kynlífshegðan karla og kvenna (14, 15).

Á tímabilinu 1975-86 höfðu 23 konur af 164 (14%) eðlilegt frumusýni innan þriggja ára fyrir greiningu sjúkdómsins. Af þessum voru fimm konur á stigi I B til III B sem höfðu verið skoðaðar þrem til tíu mánuðum fyrir sjúkdómsgreiningu. Greiningu þessara kvenna hefur getað seinkað vegna þess falska öryggis sem eðlilegt frumusýni gaf viðkomandi skoðunarlækni. Talið er að um 10% leghálskrabbameina á stigi I B og hærra gefi eðlileg frumusýni og er því mikilvægt að skoðunarlæknir treysti ekki um of á eðlileg frumustrok ef legháls er grunsamlegur útlits eða saga er um blæðingar eftir samfarir. Í slíkum tilvikum skal konunni vísað í nánari rannsókn með leghálsspeglun og vefjasýnistöku.

Á grunni áður nefndra kannana er ályktað, að með góðri skipulagningu leitar megi koma í veg fyrir flest flöguþekjukrabbamein sem eru á hærra stigi en I A, en að erfitt verði að koma í veg fyrir kirtilkrabbamein og blandæxli í leghálsi. Við teljum jafnframt að uppfylla þurfi eftirtalin atriði

ef góður árangur á að nást í leghálskrabbameinsleit í framtíðinni:

1. Lækka skoðunaraldur í 20 ár með hliðsjón af þeirri miklu aukningu forstigsbreytinga sem orðið hefur í aldurshópnum 20-24 ára.
2. Skýrar og nákvæmar vinnureglur bæði hvað varðar skoðun konu, skoðun frumu- og vefjasýna og framkvæmd meðferðar.
3. Tölvutekið eftirlit með mætingu, skráningu skoðunar, frumusýna, vefjasýna og meðferðar.
4. Góð samvinna allra þeirra aðila er taka frumustrok, s.s. Leitarstöð, heilsugæslustöðvar, sérfræðingar á stofu og sjúkrastofnanir.
5. Góð tengsl við þátttakendur með stöðugu upplýsingaflæði.
6. Trygg miðstýring m.t.t. ofangreindra þátta.

#### SUMMARY

Screening for cervical cancer in Iceland 1964-86: Do we reap as we sow?

Before screening for cervical cancer was started in Iceland in 1964, incidence and mortality rates was on the increase but fell significantly between 1966-70 and 1976-80. After commencement of the screening programme there was a shift from advanced to early stages and at the same time the five year survival rate doubled. The mortality rates among the unscreened population remained high compared with the screened population. After 1979 the incidence rose again and reached a local maximum in 1984 but has decreased since then. About one third of the female population has not attended the screening at the recommended maximum three year intervals and two thirds of the cervical cancer was found among these since 1980. During the latter years there has been a shift in the occurrence of invasive cervical cancer from the older to the younger age groups. At the same time, up to 1985, there was a significant rise in the rate of preinvasive stages among women under 45 years of age. After analyzing the screening history, stage and histology distribution, we find that screening appeared still to be an effective approach to control most of the squamous cell carcinomas of stage I B and higher, but not the adeno- and adenosquamous carcinomas. Technical details such as strict working rules, central steering and an effective data-handling system are a prerequisite for optimal results in a cancer screening program.

#### HEIMILDIR

1. Breslow NE, Day NE. Indirect standardization and multiplicative models for rates, with reference to the age adjustment of cancer incidence and relative frequency data. *J Chronic Dis* 1975; 28: 289-303.
2. Adalsteinsson S. Cervical cancer in Iceland and its preinvasive stages. Statistical evaluation of trends for the period 1964-1985. Report of the Statistical Workshop of the Icelandic Cancer Society, No. 3, 1987.

3. Sigurðsson K. Starfsemi Leitarstöðvar Krabbameinsfélagsins í nútíð og framtíð. *Læknablaðið* 1983; 69: 328-31.
4. Jóhannesson G, Geirsson G, Tulinius H. Trends in incidence in Iceland. In: Magnus K ed.: Trends in cancer incidence. Washington: Hemisphere 1982; 305-9.
5. Tulinius H, Geirsson G, Sigurdsson K, Day NE. Screening for cervix cancer in Iceland. In: McBrien DCH, Slater TF eds.: Cancer of the uterine cervix. London : Academic Press 1984; 55-76.
6. Jóhannesson G, Geirsson G, Day N, Tulinius H. Screening for cancer of the uterine cervix in Iceland 1965-1978. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 199-203.
7. Geirsson G, Jóhannesson G, Tulinius H. Tumours in Iceland. 5. Malignant tumours of the cervix uteri. Histological types, clinical stages and effect of mass screening. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*: 1982; 90: 139-43.
8. Geirsson G. Organization of screening in technically advanced countries: Iceland. In: Hakama M, Miller AB, Day NE eds.: Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Sci Publ 1986; No. 76: 239-49.
9. Ros E, Ayala MJ, Vilaplana E et al. New technique for endocervical cytological sampling with Stormby's brush. Preliminary results. Madrid: *CITOLOGIA III*, 1983; 9-20.
10. Zur Hansen H, Gissmann L, Schlehofer JR. Viruses in the etiology of human genital cancer. *Prog Med Virol* 1984; 30: 170-86.
11. Singer A, Walker PG, McCance DJ. Genital wart virus infections: nuisance or potentially lethal? Editorial *Br Med J* 1984; 288: 735-7.
12. Singer A, McCance D. The wart virus and genital neoplasia, a casual or causal association. Editorial. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 1083-5.
13. Genital warts, human papillomavirus and cervical cancer. Editorial. *Lancet* 1985; 2: 1045-6.
14. Singer A. High risk groups for cervical cancer development. In: Grundmann E, Ed: Cancer campaign vol. 8: Bender HG, Beck L eds: Cancer of the uterine cervix. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1985; 49-58.
15. Champion MJ, Singer A, Clarkson PK, McCance DJ. Increased risk of cervical neoplasia in consorts of men with penile condylomata acuminata. *Lancet* 1985; 1: 943-6.