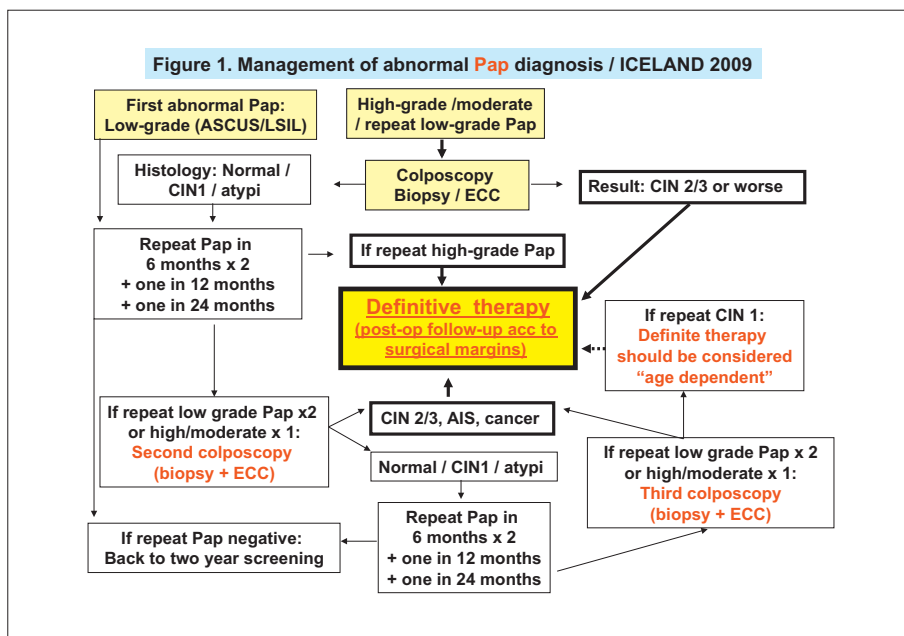


Starfsreglur

Leitarstöðvar

Krabbameinsfélagsins 2009

Legháls- og brjóstakrabbameinsleit fer fram í Leitarstöðinni í Reykjavík, á heilsugæslustöðvum og sjúkrahúsum landsins. Starfsreglur leitarinnar eru settar af yfirlæknum Leitarstöðvar, Frumurannsóknastofu og Röntgendeildar Krabbameinsfélagsins að höfðu samráði við landlækni sem er eftirlitsaðili leitarstarfsins. Það eru til mæli landlæknis að sjálfstætt starfandi læknar fylgi ákvæðum þessara starfsreglna. Samningur við ráðuneyti um krabbameinsleit kveður á um að konur skoðaðar utan skipulegrar leitar verði skráðar í komuskrá og færslur allra kvenna með afbrigðilegt frumustrok verði skráðar á eftirlitssvæði Leitarstöðvar. *Starfsreglur Leitarstöðvar tóku fyrst gildi í ársbyrjun 1983 (Læknablaðið 1983; 69: 328-33), voru endurskoðaðar 1991, 1997 og 2004 (Læknablaðið, Fréttabréf lækna 9/1991; Læknablaðið 1997;83:604-8; Læknablaðið 2004;90:139-45). Þessi endurskoðun tekur gildi 1. mars 2009 og er að þessu sinni eingöngu birt í þessu riti og á vefsíðum Krabbameinsfélagsins og Læknablaðsins.*



Leghálskrabbameinsleit

Leghálskrabbameinsleit með töku hefðbundins frumustroks frá leghálsi (Pap-strok) hófst hér á landi í júní 1964. Markmiðið er að greina konur með frumubreytingar á forstigi (1), staðfesta greiningu með vefjasýnum (2) og fjarlægja breytingarnar með keiluskurði eða legnámi. Leitinn hefur að mestu beinst að konum á aldrinum 25-69 ára en neðri mörk skoðunaraldurs voru lækkuð í 20 ára aldur árið 1988 vegna fjölgunar forstigsbreytinga meðal yngri kvenna eftir 1980 (3). Konur eru boðaðar í skoðun á Leitarstöðinni og flest öllum heilsugæslustöðvum utan höfuðborgarsvæðisins en geta komið án boðunar ef þær telja þörf á. Boðun fer fram á tveggja ára fresti en rannsóknir benda til að millibil skoðana geti farið í fjögur ár (lágmark þrjú ár) eftir fertugt eftir tiltekinn fjölda eðlilegra frumustroka (4). Sjálfstætt starfandi kvensjúkdómalæknar taka þátt í leitarstarfinu með því að taka frumustrok utan hefðbundinna hópskoðana og eru slík frumustrok skráð í gagnabanka Leitarstöðvar. Árangurinn er ótvíræður og kemur fram í að nýgengið hefur lækkað um 62% og dánartíðnin um 87% miðað við meðaltal árunum 2002-2006. Reynslan staðfestir að regluleg mæting og öflugt eftirlit skiptir sköpum hvað árangur leitarstarfsins varðar. Eftir 1990 hefur orðið stöðnun í nýgengi og dánartíðni leghálskrabbameins sem staðfestir að huga þarf að nýjum leitaradferðum ef ná á frekari ávinningi í leitarstarfinu (5-7).

Smit af há-áhættustofnum HPV-veiru (*human papilloma virus*) er orsakabáttur í myndun leghálskrabbameins (8). Talið er að yfir 80% kvenna smitist einhvern tíma á lífsleiðinni af HPV en ónæmiskerfi þeirra myndar mótefni sem eyða yfir 90% tilfella veirunnar á næstu 18 mánuðum eftir sýkingu. Hjá þeim sem þróa forstigsbreytingar og krabbamein er talið að aðrir þættir þurfi einnig að koma til. Tíðni HPV-sýkinga og forstigsbreytinga er hæst meðal yngri kvenna en fellur hratt með aldri og nær nokkru jafnvægi eftir 40 ára aldur. Viðvarandi HPV-sýking með há-áhættustofnum (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 69) er talin vísbending um þær konur sem eru í hættu að mynda leghálskrabbamein. HPV 16/18 eru algengustu há-áhættustofnarnir (9).

Nýjungar í leghálskrabbameinsleit

Framþróun í leghálskrabbameinsleit er ör og fram hafa komið ný HPV-greiningarpróf af ýmsum toga og ný tækni við töku, skoðun og greiningu frumustroka (10).

Vökvapróf „liquid-based cytology (LBC)“: Vökvapróf hafa fult sér til rúms við töku frumustroka frá leghálsi og felur aðferðin í sér að í stað þess að strjúka frumum og slími beint á glerplötu (hefðbundið Pap-strok) er frumum og slími komið fyrir í sérstökum vökva. Vökvinn er síðan settur í vél sem aðskilur rauð og hvít blóðkorn og slím frá þeim frumum sem þarf að skoða nánar. Þessi aðferð fækkar ófullnægjandi frumu-

strokum en að auki má nota vökvann til greiningar á HPV og klamydíu (11-12).

HPV-greiningarpróf: Ýmsar aðferðir eru aðgengi- legar til greiningar á hááhættu (oncogen) HPV-veirum (13). Eina aðferðin sem í dag er viðurkennd af matvæla- og lyfjaeftirliti Bandaríkjanna (FDA) til almennrar notkunar utan rannsóknarstofa er HC II (Qiagen®). Eldri gerð þessa prófs (HCA) reyndist ekki gagnlegt við leit hér á landi (14) en erlendar rannsóknir hafa staðfest að HC II prófið hefur hærra næmi og sértæki til greiningar á tólf há-áhættuveirustofnum. *Rannsóknir sýna að viðbótargreining með HC II eða sambærilegum HPV-prófum kemur aðallega til greina við endurteknar vægar forstigsbreytingar (til að aðgreina „falsk jákvæð“ vökvásýni), við eftirlit eftir keiluskurð og við leit hjá konum eftir 35-40 ára aldur sem hafa fyrri sögu um eðlileg frumustrok (15-22).*

HPV-bóluefni

Bóluefni gegn HPV 16/18: Tvö slík bóluefni eru nú aðgengileg á almennum markaði Cervarix® (Glaxo-SmithKline, UK) og Gardasil® (Merck and Co., Inc., USA). Rannsóknir með þessi bóluefni staðfesta nær 100% virkni gegn sýkingum af HPV 16/18 meðal kvenna sem ekki hafa hafið kynlíf fyrir bólusetningu. Virkni bólusetningar minnkar með fjölda rekkjunauta og hefur enga virkni í konum með staðfestar forstigsbreytingar af völdum þessara HPV-stofna (23-25). Hér á landi staðfesta rannsóknir að HPV 16/18 stofnar finnast einir sér í um 60% leghálskrabbameina og í um 40% alvarlegri forstigsbreytinga (CIN 2-3). Sömu rannsóknir benda til að virkni almennrar bólusetningar með HPV 16/18 bóluefnum virðist hverfandi ef bólusetting er eftir níttján ára aldur (26-27). Þessar rannsóknir benda því til að núverandi HPV-bóluefni muni breyta litlu í skipulagi núverandi leghálskrabbameinsleitar hér á landi næstu árin (27). Þessi niðurstaða getur þó breyst með tilkomu nýrra bóluefna þar sem faraldsfræðilegar rannsóknir benda til að bólusetning gegn HPV 16/18/31/33/45 geti leitt til um 85% lækkunar á nýgengi og um 95% lækkunar á dánartíðni af völdum leghálskrabbameins.

Nýjungar hér á landi

Eftir samanburðarrannsókn á niðurstöðu hefðbundinna frumustroka og vökvásýna á Leitarstöð á árunum 2007-2008 (óbirt rannsókn) var ákveðið að breyta alfarið yfir í vökvásýni hjá konum er mættu til skoðunar á Leitarstöð í Reykjavík. Á árinu 2009 var stefnt að því að taka upp vökvásýni við alla leit á vegum Leitarstöðvar samhliða greiningu á HPV-há-áhættustofnum með HC II í þeim hópum kvenna er um getur í kafla um „HPV-greiningarpróf“ hér að ofan. Vegna þjóðhagslegra aðstæðna verða slíkar viðbætur þó að bíða enn um sinn. Endurskoðaðar starfsreglur fyrir tímabilið 2009-2013 kveða því ekki á um HPV-viðbótargreiningu (mynd 1).

Nokkrar heimildir:

- Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002;287:2114-2119.
- Richart M. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 1990;75:131-33.
- Sigurðsson K. Trends in cervical intra-epithelial neoplasia in Iceland through 1995: Evaluation of targeted age groups and screening intervals. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:486-492.
- Sigurðsson K, Sigvaldason H. Longitudinal trends in cervical histological lesions (CIN 2-3+). A 25- year overview. Acta Gyn Obstet Scand 2006; 85: 359-365.
- Sigurðsson K. The Icelandic and Nordic cervical screening programmes: Trends in incidence and mortality rates through 1995. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:478-485.
- Sigurðsson K, Sigvaldason H. Effectiveness of cervical cancer screening in Iceland, 1964-2002: a study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors. Acta Gyn Obstet Scand 2006;85:343-349.
- Sigurðsson K, Sigvaldason H. Is it rational to start population-based cervical cancer screening at age 20? Analysis of time trends in preinvasive and invasive disease. Eur J Cancer 2007;43:769-774.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12-19.
- Melkert PWJ, Hopman E, van den Brule AJ et al. Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. Int J Cancer 1993;53:919-923.
- Nuovo J, Melnikow J, Howell LP. New tests for cervical cancer screening. Am Fam Physician 2001;64:780-6.
- Elisabeth Davey, Jefferson d'Assuncao, Les Irwig et al. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. BMJ 2007;335:31.
- Björn Strander, Agneta Andersson-Ellström, Ian Milson et al. Liquid-based Cytology Versus Conventional Papanicolaou Smear in An Organized Screening Program. Cancer Cytopathology 2007; Vol. 111, Issue 5, pp. 285-291.
- Lörincz AT. Molecular methods for the detection of human papillomavirus infection. Obstet Gynecol Clin North Am 1996;23:707-29.
- Sigurðsson K, Árnadóttir Th, Snorradóttir M, Benediktsdóttir K, Saemundsson H. Human papillomavirus (HPV) in an Icelandic population: The role of HPV DNA testing based on hybride capture and PCR assays among women with screen-detected abnormal pap smears. Int J Cancer 1997;72:446-452.
- Cuzick J, Szarewski A, Cubie H et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. The Lancet 2003;362:1871-1876.
- Elfgren K, Bistoletti P, Dillner L et al. Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. Am J Obstet Gynecol 1996;174:937-42.
- Elfgren K, Kalantari M, Moberger B et al. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol 2000;183:561-7.
- Costa S, Simone PD, Venturoli S et al. Factors predicting Human papillomavirus (HPV) clearance in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) lesions treated by conization. Gynecol Oncol 2003;90:358-365.
- Zielinski GD, Basis AG, Helmerorst TJ et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN3: review of the literature and meta-analysis. Obstet Gynecol Surv 2004;59:543-553.
- Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: Data from randomized atypical squamous cells of uncertain significance/low-grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS). J Natl Cancer Inst 2002;94:102-7.
- Solomon D, Schiffman M, Tarone R. ALTS Study Group: Comparison of three management strategies for patient with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. J Nat Cancer Inst 2001;93:293-299.
- Cox JT, Schiffman M, Solomon D. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. Am J Obstet Gynec 2003;188:1406-1412.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347:1645-1651.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006;367:1247-55.
- The FUTURE II Study Group. Quadrivalent HPV vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007;356:1915-1927.
- Sigurðsson K, Taddeo FJ, Benediktsdóttir K R, Olafsdóttir K, Sigvaldason H, Oddsson K, Rafnar Th. HPV genotypes in CIN 2-3 lesions and cancer. A population-based study during to time periods. Int J Cancer 2007;121:2682-2687.
- Sigurðsson K, Sigvaldason H, Gudmundsdóttir Th, Sigurdsson R, Briem H. The efficacy of HPV 16/18 vaccines on sexually active 18-23 year old women and the impact of HPV vaccination on organized cervical cancer screening. Acta Gyn Obstet Scand 2009;88:27-35.

A. Leghálskrabbameinsleit

Hér að neðan er skipulagi leitar lýst í lið 1, eftirliti eftir fyrstu greiningu forstigsbreytinga í frumustroki í lið 2, eftirliti eftir greiningu forstigsbreytinga í vefjasýnum frá leghálsi í lið 3, eftirliti eftir keiluskurð í lið 4, eftirliti eftir forstigsbreytingar í leggöngum og burðarbörnum í 5 og eftirliti eftir greiningu kynfæravarta í lið 6.

Flokkun frumubreytinga: WHO (Bethesda):

- Mikil forstigsbreyting (high-grade): Dysplasia III + CIS (HSIL) / AIS / cancer suspect.
- Meðalsterk eða mikil forstigsbreyting (moderate): Dysplasia II (HSIL), dysplasia NOS (ASC-H).
- Væg forstigsbreyting (low-grade): Dysplasia I + koilocytosis (LSIL) / atypia (ASC-US / AGUS).

Flokkun vefjabreytinga: CIN flokkun:

- Meðalsterk eða mikil vefjabreyting (moderate to high-grade): CIN II-III / AIS / cancer suspect.

– Væg vefjabreyting (low-grade): CIN I, koilocytotic atypia

Skilgreining endanlegrar meðferðar:

- (1) Keila (Hnífur / LEEP / LASER); (2) Total hysterectomy

1. Skipulag leitar

Konur eru boðaðar til leitar á aldrinum 20 til 69 ára. Skoðun er gerð af lækni eða ljósmóður (með viðbótarmenntun) sem tekur frumustrok frá leghálsi og þreifar á líffærum í grindarholi. Frumustrok tekin utan hefðbundinnar leitar eru einnig skráð og er þeim konum fylgt eftir og þær meðhöndlaðar í samræmi við þessar starfsreglur.

1.1 Tímabil milli skoðana í leit.

Konur með eðlileg frumustrok eru boðaðar á tveggja ára fresti frá 20-39 ára og á fjögurra ára fresti (lágmark á þriggja ára fresti) á aldrinum 40-69 ára ef þær hafa 6 eðlileg frumustrok fyrir fertugt og þær af tvö slík á sl. 5 árum.

Stefnt var að HPV-mælingu við fertugt en því frestað vegna þjóðfélagsástæðna.

Við mæðraeftirlit er mælt með töku frumustroks fyrir 24. viku meðgöngu eða sjö vikum eftir fæðingu, ef frumustrok hefur ekki verið tekið á síðastliðnum 24 mánuðum fyrir þungun.

1.2 Staðbundin lyfjameðferð.

Ef kona hefur útfærð frá leggöngum sem veldur óþægindum eða til staðar eru bólgueinkenni sem geta torvelað úrlestur frumustroks, skal gefa staðbundna lyfjameðferð sem auðveldar úrlestur næsta frumustroks. Hjá yngri konum er mælt með þvagprófi fyrir klamydíu PCR-rannsókn.

1.3 Tilvísun á lækni utan Leitarstöðvar.

Vísa skal konu til læknis utan Leitarstöðvarinnar ef eftirtalin atriði eiga við:

- 1.3.1 Leghál er eðlilegur, en saga um óreglulegar eða miklar blæðingar.
- 1.3.2 Verulegt blóðrusig, legsig eða endaparmssig.
- 1.3.3 Sýnilegar kynsjúkdómavörtur (condylomata).
- 1.3.4 Önnur óþægindi frá kynferum, án gruns um illkynja sjúkdóm.

1.4 Tilvísun í sérskoðun hjá krabbameinslækni.

Sé grunur um krabbamein skal vísa konu í sérskoðun hjá sérfræðingi í illkynja kvensjúkdómum. Sama gildir um eftirlit með konum sem greinast með forstigsbreytingar í leggöngum (VAIN: vaginal intraepithelial neoplasia) eða burðarbornum (VIN: vulva intraepithelial neoplasia).

1.5 Tilvísun í leghálsspeglun.

Óháð svari við frumustroki skal vísa konu í leghálsspeglun (kolpóskópíu) ef (a) grunur er um leghálsskrabbamein, (b) óljóst sár er á leghálsi með blóðugri útfærð eða (c) blæðingar eru við samfarir. Jafnhliða leghálsspeglun eru tekin vefjasýni frá grunsamlegum svæðum og útskaf gert á leghálsi. *Ekki skal gripið til brennslu eða frýstingar fyrir leghálsspeglun.*

1.6 Tilvísun í leggangaómskoðun.

Vísa skal konu í leggangaómskoðun ef til staðar er (a) óljós fyrirferð í grind eða (b) blæðing eftir tíðahvörf, (c) óeðlileg stækkun á legi eða eggjastokkum eða (d) langvarandi estrogenmeðferð án gestagena.

1.7 Tilvísun á sjúkrahús.

Eftir ómskoðun skal vísa konu

- með (a) staðfest æxli í grindarholi eða (b) óeðlilega þykkun (>4 mm) á legbolsslímhúð eða (c) langvarandi blæðingar óháð slímhúðarþykkt til innlagningar á kvenlækningadeild, til þreifingar í svæfingu, greiningarútskafs og hugsanlegrar aðgerðar. Innlagningarbeiðni skal send til krabbameinslækna Kvennadeildar Landspítalans ef sterkur grunur er um krabbamein.

2. Eftirlit forstigsbreytinga í frumustrokom

WHO / (Bethesda) flokkun.

Konur með forstigsbreytingar eru skráðar á eftirlitssvæði Leitarstöðvar óháð því hvar og hver tekur frumustrokið. Þeim er fylgt eftir í samræmi við þessar starfsreglur. *Stefnt var að HPV-mælingum við endurteknar vægar forstigsbreytingar (liður 2.2 og 2.3.2) en því er frestað vegna þjóðfélagsástæðna.*

2.1 Fyrsta greining:

Dysplasia II-III / staðbundið krabbamein í flöguþekju (CIS) / staðbundið krabbamein, kirtilþekju (AIS) / dysplasia ekki nánar greind / grunur um krabbamein.

- 2.1.1 *Dysplasia II* (HSIL: kódi LKÍ 21): **Leghálsspeglun og tekin vefjasýni.**
- 2.1.2 *Dysplasia III eða CIS* (HSIL: kóðar LKÍ 22, 23, 26, 45): **Leghálsspeglun og tekin vefjasýni.**
- 2.1.3 *Staðbundið krabbamein í kirtilþekju* (AIS: kóðar LKÍ 28, 63): **Leghálsspeglun og tekin vefjasýni.**
- 2.1.4 *Dysplasia ekki nánar greind* (ASC-H: kóðar LKÍ 24, 25): **Leghálsspeglun og tekin vefjasýni.**
- 2.1.5 *Krabbamein eða grunur um það* (Cancer suspect: kóðar LKÍ 40, 41, 42, 43, 45): **Leghálsspeglun og tekin vefjasýni. Sjá lið 3 varðandi frekara eftirlit.**

2.2 Fyrsta greining: Atypia / dysplasia I.

- 2.2.1 *Atypia í flöguþekju* (ASC-US: kódi 29): **Eftirlit:** Nýtt frumustrok eftir sex mánuði.
- 2.2.2 *Atypia í kirtilþekju* (AGUS-NOS: kóðar 62, 27): **Eftirlit:** Nýtt frumustrok eftir sex mánuði.
- 2.2.3 *Dysplasia I* (LSIL: kódi 20): **Eftirlit:** Nýtt frumustrok eftir sex mánuði.
- 2.2.4 Ef atrófía og bólga eftir tíðarhvörf skal gefin staðbundin hormónameðferð í leggöng áður en frumustrok er endurtekið.

Sjá lið 2.4 varðandi frekara eftirlit.

2.3 Frumubreytingar á meðgöngu.

- 2.3.1 *Dysplasia III-CIS, dysplasia ekki nánar greind, staðbundið krabbamein í kirtilþekju eða grunur um krabbamein:* **Leghálsspeglun. Sjá lið 3 varðandi frekara eftirlit.**
- 2.3.2 *Atypia í flöguþekju, dysplasia I-II:* **Eftirlit:** Nýtt frumustrok frá og með 8. viku eftir fæðingu eða sem fyrst eftir lok brjóstagjafatímabils.

Sjá lið 2.4 varðandi frekara eftirlit.

2.4 Eftirlit eftir fyrsta afbrigðilega frumustrok, sbr. 2.2 og 2.3.2.

Eftirlitsfrumustrok tvisvar á 6 mánaða fresti síðan eftir eitt ár og loks eftir tvö ár:

- Ef öll þessi frumustrok eru eðlileg flyst konan yfir í hefðbundna hópleit.
- Ef endurtekin breyting er í frumustroki skal konu vísað til fyrstu leghálsspeglunar.

Sjá lið 3 varðandi frekara eftirlit eftir vefjasýnatöku.

3. Eftirlit eftir forstigsbreytingar í vefjasýnum

CIN flokkun. Stefnt var að HPV-mælingum við endurtekna vægar forstigsbreytingar (liður 3.2.2) en því er frestað vegna þjóðfélagsástæðna.

3.1 Vefjasýni með CIN II-III, AIS og grun um byrjandi krabbamein: Keiluskurður. Í þungun frestað til 12. viku eftir fæðingu nema grunur sé um krabbamein. Eftirlit með leghálsspeglun á meðgöngu í völdum tilfellum.

3.1.1 **Yngri 0-gravida með CIN II vefjasýni:** Vefjasýni skulu endurskoðuð með tilliti til útbreiðslu og hvort breytingar liggja á bilinu CIN I-II (CIN II-) eða CIN II-III (CIN II+). Ef um er að ræða CIN I-II breytingar á takmörkuðu svæði þá eftirlit sbr. lið 3.2 annars meðferð sbr. lið 3.1.

3.2 Vefjasýni með CIN I-II, koilocytotiska atypiu eða eðlilega niðurstöðu skal fylgt eftir með nýju frumustroki eftir 6 mánuði.

3.2.1 **Endurtekin frumustrok með CIS, dysplasiu III eða AIS: Keiluskurður** til endanlegrar greiningar.

3.2.2 Öll önnur tilfelli:

Eftirlitsfrumustrok tvisvar á sex mánaða fresti, síðan eftir eitt ár og loks eftir tvö ár:

- Ef öll þessi frumustrok eru eðlileg flyst konan yfir í hefðbundna hópleit.
- Ef meðalsterk / sterk breyting eða tvisvar væg breyting skal konu vísað til annarrar leghálspeglunar.

3.3 Eftirlit eftir aðra leghálspeglun.

3.3.1 **Vefjasýni er með CIN II-III / AIS eða hærra: Keiluskurður** til endanlegrar greiningar.

3.3.2 **Vefjasýni með CIN I, koilocytotiskri atypiu eða eðlilegt: Eftirlitsfrumustrok** tvisvar á sex mánaða fresti síðan eftir eitt ár og loks eftir tvö ár:

- Ef öll þessi frumustrok eru eðlileg flyst konan yfir í hefðbundna hópleit.
- Ef meðalsterk / sterk breyting eða tvisvar væg breyting skal konu vísað til þriðju leghálspeglunar eða endanlegrar meðferðar (með keilu eða legnámi) ef 24-36 mánuðir eru liðnir frá fyrsta afbrigðilega stroki (index-stroki).

3.4 Eftirlit eftir þriðju leghálspeglun.

3.4.1 **Vefjasýni er með CIN II-III / AIS eða hærra: Keiluskurður.**

3.4.2 **Vefjasýni með CIN I eða koilocytotiskri atypiu eða eðlilegt:**

Endanleg meðferð (með keilu eða legnámi) ef 24-36 mánuðir eru liðnir frá fyrsta afbrigðilega stroki (index-stroki).

4. Eftirlit eftir keiluskurð

Stefnt var að HPV-mælingum við eftirlit eftir keilu en því er frestað vegna þjóðfélagsástæðna.

4.1 **Fullkominn (radical) keiluskurður** (frí skurðbrún: breytingarnar >1 mm frá efri og neðri (endo- / exocervical) skurðbrún:

Eitt frumustrok eftir hálf ár, síðan tvö strok með árs milli-bili og eitt strok eftir 24 mánuði.

- Ef afbrigðilegt frumustrok: **Sjá lið 2 varðandi frekara eftirlit.**

4.2 **Ófullkominn keiluskurður** (breytingarnar <1 mm frá efri (endocervikal) eða neðri (exocervikal) skurðbrún):

Tekið frumustrok og gerð leghálspeglun með útskafi á leghálsi sex mánuðum frá aðgerð. Eftir það þrjú strok á sex mánaða fresti, síðan eitt strok eftir ár. Eftirlit eftir það á 24 mánaða fresti:

- Ef afbrigðilegt frumustrok: **Sjá lið 2 varðandi frekara eftirlit.**

4.3 **Tímalengd eftirlits eftir keilu.**

Yngri konum (<40 ára) er fylgt eftir til 55 ára aldurs og minnst í tuttugu ár eftir aðgerð.

Eldri konum er fylgt eftir til 70 ára og verða þá að hafa verið í eftirliti í minnst fimm ár.

4.4 **Legnám eftir keiluskurð.**

Óháð tímalengd frá keiluskurði er ætíð mælt með að legháls sé fjarlægður með legi svo fremi það sé tæknilega framkvæmanlegt. Eftir legnám er mælt með frumustroki eftir eitt ár og síðan á tveggja ára fresti í tíu ár frá aðgerð.

5. Eftirlit vegna VAIN og VIN

Mælt er með að konum með VAIN (vaginal intraepithelial neoplasia) og VIN (vulvar intraepithelial neoplasia) sé vísað til eftirlits og meðferðar hjá sérfræðingi í krabbameinlækningum kvenna á speglunardeild göngudeildar Kvinnadeildar Landspítala, sem ber ábyrgð á eftirliti þar til aðgerð telst fullnægjandi (radical) m.t.t. skurðbrúna.

- Þar sem þessar konur eru í aukinni áhættu á þróun forstigsbreytinga í leghálsi eru þær færðar á eftirlitssvæði Leitarstöðvar með boðun í leghálsstrok á tveggja ára fresti í allt að 10 ár frá endanlegri meðferð.

6. Eftirlit kvenna með kynfæravörtur (condylomata)

Vegna tengsla condylomata og forstigsbreytinga þykir rétt að benda á eftirfarandi atriði: Tekið skal frumustrok frá leghálsi við greiningu. Ef það er án forstigsbreytinga skal konu ráðlagt að mæta reglulega í eftirlit með frumustroki á tveggja ára fresti.

- *Athuga ber að þessar konur eru ekki í sérstakri endurinnköllun á Leitarstöð nema að einnig hafi greinst hjá þeim forstigsbreyting. Þeim læknum er hafa konur í meðferð vegna condylomata ber að upplýsa þær um tengsl HPV-veiru og forstigsbreytinga og eftirlitshlutverk Leitarstöðvar.*

Brjóstakrabbameinsleit

Með röntgenmyndatöku af brjóstum, brjóstamyndun, er oft unnt að greina brjóstakrabbamein á byrjunarstigi. Slík myndataka er *eina almenna leitaradferðin sem hefur sannað gildi sitt til lækkunar dánartíðni af völdum sjúkdómsins*. Með góðri þátttöku kvenna í hópleit með myndatöku er samkvæmt víðtækum samanburðarrannsóknnum erlendis, einkum í Svíþjóð, talið fullsannað að almennt megi lækka dánartíðni kvenna úr brjóstakrabbameini um a.m.k. 25% við greiningu á aldrinum 50-69 ára, og rannsóknir benda til þess að svipað gildi um konur 40-49 ára. Í þessum útreikningum eru teknar með allar konur sem boðin er þátttaka í leit, þ.e.a.s. líka þær sem mæta ekki, þannig að *ávinningur þeirra sem í raun mæta er örugglega mun meiri, líklega a.m.k. 35% á aldrinum 50-69 ára* (rannsóknir af öðru tagi benda jafnvel til lækkunar dánartölu um allt að 50% hjá þeim sem mæta). Hér á landi bendir nýleg sjúklingaviðmiðarannsókn til 35-40% lækkunar á dánartíðni meðal kvenna sem mæta til leitar með brjóstamyndun (Gabe et al).

Næmi myndatöku í hópleit er í heild yfir 80% á aldrinum 40-69 ára, en er nokkuð háð aldri (yfir 70% meðal kvenna á fimmtugsaldri, yfir 85% eftir fimmtugt). Annar meginávinningur hópleitarinnar (auk lækkunar dánartölu) er sá, að *mun fleiri konum sem greinast með sjúkdóminn á þann hátt stendur til þoda takmörkuð skurðaðgerð (fleygskurður) í stað þess að missa allt brjóstið heldur en þeim konum sem greinast utan leitar*.

Liðlega helmingur brjóstakrabbameina sem greinast við hópleit með myndatöku finnast ekki við þreifingu, þar með talin flest setkrabbamein af gangagerð (ductal carcinoma in situ – DCIS) sem eru forstíga ífarandi krabbameins. *Brjóstapreifing, hvort heldur sem er*

hjá lækni eða við sjálfskoðun, getur þannig alls ekki komið í stað hópleitar með myndatöku. Konur eru samt eindregið hvattar til þess að skoða brjóst sín reglulega til að fylgjast með breytingum og finna sem fyrst þau mein sem koma ekki fram við myndatöku.

Mjög mikilvægt er að *allir starfsmenn heilbrigðisþjónustu hvetji konur til að nýta sér brjóstakrabbameinsleit reglulega til að sem bestur árangur náist, svo og að leita strax læknis ef þær verða varar við grunsamleg einkenni frá brjóstum*.

Nokkrar heimildir (með tilvísunum í flestar aðrar sem máli skipta):

1. *Breast diseases: A Yearbook® Quarterly*, Vol 13 No 4 2003, Mosby Inc., Orlando, USA.
2. Duffy SW, Tabár L, Chen H-H, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties: a collaborative evaluation. *Cancer* 2002;95:458-469.
3. Gabe R, Tryggvadóttir L, Sigfússon BF, Ólafsdóttir GO, Sigurðsson K, Duffy SW. A case-control study to estimate the impact of the Icelandic population-based mammography screening program on breast cancer death. *Acta Radiol* 2007; 9:948-955.
4. Humphrey LL, Helfand M, Chan BKS, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137:347-360. See also pp 344-346.
5. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341:973-978.
6. Nyström L, Andersson I, Bjurström N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-919.
7. Tabár L, Vitak B, Chen H-HT, et al. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91:1724-1731.
8. Vainio H, Bianchini F (eds). *IARC Handbooks of Cancer Prevention*, Vol 7, Breast Cancer Screening, 2002, IARC Press, Lyon, France.

B. Brjóstakrabbameinsleit

1. Skipulag hópleitar

Leitin fer fram með brjóstamyndun (brjóstarröntgenmyndatöku) og með læknisskoðun á brjóstum í vissum tilvikum. Einnig eru konur hvattar til að skoða brjóst sín sjálfar (sjá lið 1.3).

1.1 Röntgenmyndun (röntgenmyndataka) kvenna 40 ára og eldri.

Röntgenmyndun (tvær myndir af hvoru brjósti) fer fram á tveggja ára fresti (lágmark 18 mánuðir) í aldurshópnum 40-69 ára. Einnig eru konur 70 ára og eldri hvattar til að fara í hópleitarmyndun á tveggja ára fresti, þótt þær fái ekki lengur boðunarbréf.

Heimilt er að stytta bilið niður í allt að eitt ár:

- 1.1.1 Þegar nauðsynlegt er að samræma leit að legháls- og brjóstakrabbameini.

- 1.1.2 Fyrstu árin eftir meðferð við brjóstakrabbameini (sbr. lið 2.3).

- 1.1.3 Hjá konum sem hafa verið í sérstöku eftirliti Röntgendeildar Leitarstöðvar eða fengið til þess leyfi lækna klínískrar Brjóstamóttöku Leitarstöðvar (sjá lið 3) eða Röntgendeildar af þeirri ástæðu að þær gætu verið í aukinni áhættu að fá brjóstakrabbamein. Hinum síðarnefndu skal jafnframt bent á að þær geti leitað nánara áhættumats og leiðbeininga hjá Erfðaráðgjöf Landspítala vegna krabbameins.

- 1.1.4 Samkvæmt tilvísun frá Erfðaráðgjöf Landspítala vegna krabbameins.

Ekki er talið ráðlegt að taka hópleitarmyndir af einkennalausum þunguðum konum, né heldur eftir barnsburð fyrir en liðnir eru a.m.k. þrjú mánuðir frá því að brjósttagjöf lýkur.

1.2 Læknisskoðun á brjóstum kvenna 40 ára og eldri.

Brjóst konu skulu skoðuð af lækni ef hún hefur fundið *nýjan eða vaxandi hnút eða þéttingu, nýlegan inndrátt geirvörtu eða í húð, glæra eða blóðlitaða útferð úr geirvörtu, eða sár eða útbrot á henni*. Ef kona sem kemur í hópleit gefur upp slík einkenni, skal það *staðfest af skoðunarlækni sem skráir skoðunina* í athugasemdadálk sinn í RIS-upplýsingakerfi Röntgendeildar Leitarstöðvar (sjá lið 2.1).

Ef einkenni eru staðfest *merkir skoðunarlæknir staðsetningu* niðurstöðu þreifingar á skýringamynd af brjóstum í RIS-kerfi og síðan taka geislafræðingar tvær myndir af hvoru brjósti eins og venjulega. Gerð er „*biðbeiðni fyrir Brjóstamóttöku*“ og konan fær nýjan komutíma hjá sérfræðingum Brjóstamóttöku Leitarstöðvar (sjá lið 3). Við komu á Brjóstamóttöku er í samráði við röntgenlækni tekin afstaða til hvort ástæða sé til *töku viðbótarmynda, ómskoðunar eða brjóstaástungu*.

Sé biðtími í Brjóstamóttöku of langur að mati skoðunarlækni er honum heimilt að sleppa henni en panta jafnframt tíma og búa til biðbeiðni um áframhaldandi klíniska myndgreiningu (viðbótarmyndir og ómskoðun) á Röntgendeild. Röntgenlæknir ákveður þá hvort þörf sé á viðbótarmyndum og ómskoðun, og bætir við ástungu ef þörf krefur (sbr lið 2).

Séu einkenni hins vegar ekki til staðar að mati skoðunarlækni, *staðfestir hann skoðunina* í athugasemdadálk sinn í RIS-kerfi. Jafnframt er æskilegt að hann skrái á skýringamynd í RIS-kerfi *hvar* konan telur sig hafa fundið einkenni, einkum hnút eða inndrátt. Að því loknu eru teknar tvær myndir af hvoru brjósti eins og venjulega í hópleit.

Varðandi staðfest einkenni frá geirvörtu vísast til liðs 2.1.3.

1.3 Sjálfskoðun.

Lögð skal áhersla á að (a) *kenna konum sjálfskoðun brjósta og hvetja til reglulegrar iðkunar hennar*, svo og að (b) *leita strax læknis ef vart verður við ný eða vaxandi einkenni skv. fyrstu málsgrein liðs 1.2*.

1.4 Hópleitarmyndir hjá konum 30-39 ára.

Hjá konum á þessum aldri má taka hópleitarmyndir ef eftirtalin atriði eru fyrir hendi:

1.4.1 Brjóst eru erfið í þreifingu (stór, þétt eða þrymlótt).

1.4.2 Mikill ótti er við sjúkdóminn vegna ættarsögu eða annarra áhættuþátta. Þessum konum skal jafnframt bent á að þær geti leitað nánara áhættumats og leiðbeininga hjá Erfðaráðgjöf Landspítala vegna krabbameins.

Í báðum ofangreindum tilvikum (liðum 1.4.1 og 1.4.2) *staðfestir læknir skoðun sína og ástæðu tilvísunar* í myndatöku í athugasemdadálk sinn í RIS-kerfi. Lágmarkstími milli slíkra hópleitarmynda er 12 mánuðir, en ekki er mælt með almennri reglubundinni myndatöku á þessum aldri.

1.4.3 Samkvæmt tilvísun frá Erfðaráðgjöf Landspítalans vegna krabbameins.

2. Greiningarmyndun brjósta (klínísk brjóstarröntgenmyndun)

Konur með *grunsamleg einkenni um brjóstakrabbamein* geta komið eftir tveimur leiðum til myndatöku. Annars vegar frá læknum Leitarstöðvar (aðallega læknum Brjóstamóttöku en einnig skoðunarlæknum), hins vegar með *skriflega beiðni læknis* utan Leitarstöðvar, þar sem tekið sé mið af neðanskráðum tilmælum um klínískar ábendingar. Auk brjóstamyndunar skoðar röntgenlæknir yfirleitt brjóstin m.t.t. einkenna og tekur afstöðu til hvort einnig sé þörf á ómskoðun (fullkomin myndgreining).

2.1 Konur 30 ára og eldri. Tilmæli varðandi klínískar ábendingar.

Ef einkenni skv. 2.1.1-2.1.3 eru fyrir hendi við brjóstaskoðun tilvísandi læknis skulu teknar greiningarmyndir (þrjár myndir af hvoru brjósti) ásamt sérmyndum, þreifingu og ómskoðun að mati röntgenlækni, hjá öllum konum *30 ára og eldri (varðandi konur undir þrítugu: sjá lið 2.2)*.

2.1.1 *Nýr eða vaxandi hnútur, greinileg þétting eða afmarkaður þrymill*. Læknir Brjóstamóttöku (sjá lið 3) eða röntgenlæknir ákvarðar hvort gerð skuli brjóstaástunga í kjölfar myndgreiningar (samanber lið 1.2).

2.1.2 *Nýlegur inndráttur geirvörtu eða í húð*.

2.1.3 *Blóðlituð eða glær útferð úr geirvörtu eða sár eða útbrot á henni (grunur um Paget's sjúkdóm)*. Í báðum tilvikum skal tekið *strok* frá geirvörtu og síðan pantaður tími í mjólkurgangarannsókn ef tilefni er til (ef strok frá útferð staðfestir rauð blóðkorn eða þekjufrumur grunsamlegar um papilloma eða krabbamein) en konu vísað í skurðsýnistöku frá geirvörtu ef grunur er um Paget's sjúkdóm. *Sama gildir, ef kona verður vör við einhver einkenni sem nefnd eru í ofangreindum liðum milli koma í hópleit eða þau uppgötvast á annan hátt, enda séu þau staðfest áður við læknisskoðun*.

2.2 Konur yngri en 30 ára, þungaðar konur eða með barn á brjósti.

Séu til staðar einkenni sbr. lið 2.1.1 eða 2.1.2 skal gerð ómskoðun hjá konum yngri en 25 ára en klínísk myndgreining hjá konum 25-29 ára (fjöldi röntgenmynda að ákvörðun röntgenlækni hverju sinni).

Þungaðar konur eða með barn á brjósti skulu ómskoðaðar fyrst, en röntgenlæknir ákveður síðan framhaldið varðandi hugsanlega röntgenmyndun.

Um útferð úr geirvörtu og sár eða útbrot á henni gildir sama og hjá eldri konum sbr. 2.1.3.

2.3 Eftirlit eftir brjóstakrabbameinsmeðferð.

Eftir aðgerð á brjósti vegna brjóstakrabbameins er mælt með árlegri brjóstamyndun í a.m.k. fimm ár, en síðan á tveggja ára fresti. Slíkt eftirlit fari fram sem venjuleg hópleit, nema klínísk einkenni gefi tilefni til annars.

3. Sérskoðun brjósta – klínísk Brjóstamóttaka

Í Leitarstöð er starfrækt sérstök móttaka fyrir konur með klínísk brjóstavandamál, **Brjóstamóttaka**, og starfa þar lækna sérfróðir um brjóstasjúkdóma, í náinni samvinnu við lækna Röntgendeildar. Til þessarar móttöku er beint konum sem hafa staðfest grunsamleg einkenni í hópleit sbr. lið 1.2 og konum sem panta brjóstaskoðun vegna grunsamlegra einkenna frá brjóstum, án viðkomu í hópleitarrými. Í síðara tilvikinu hafa konurnar áður rætt í síma við hjúkrunarfræðing á Leitarstöð. Sérfræðingur Brjóstamóttöku annast ef ástæða er til brjóstaaástungur í þreifingu og klínískt eftirlit.

4. Meðferð og eftirlit vegna meinsemda í brjóstum

4.1 Staðfest krabbamein eða grunur um það (myndgreining, ástunga).

Í slíkum tilvikum skal konunni vísað til meðferðar eða skurðsýnistöku. Í einstaka tilfellum, þegar grunur um krabbamein er mjög lítill, er þörf á eftirlitsrannsókn(um), þ.e. nýrri myndatöku, ómskoðun eða ástungu, áður en tekin er endanleg ákvörðun um hvort vísa þurfi konunni til skurðsýnistöku eða meðferðar eða ekki.

4.2 Góðkynja æxli.

Konu með örugglega góðkynja band- og kirtilvefsæxli (fibroadenoma) samkvæmt myndgreiningu (röntgen- eða

ómmyndir) og ástungu, skal vísað til skurðlæknis ef hún óskar þess.

4.3 Aðrar breytingar sem metnar eru góðkynja.

Öðrum breytingum, sem metnar eru góðkynja eftir myndgreiningu (og ástungu eftir atvikum), skal fylgt eftir þegar þörf krefur að mati lækna Brjóstamóttöku Leitarstöðvar eða Röntgendeildar.

5. Nokkrar almennar ábendingar varðandi greiningu brjóstakrabbameins

5.1 *Lítill eða djúplæg brjóstakrabbamein finnast oft alls ekki eða eingöngu sem óljós þétting við læknisskoðun.*

5.2 *Brjóstamyndun er kjörrannsókn á öllum konum eldri en 30 ára með einkenni.*

5.3 *Senda ber konu í brjóstamyndun jafnvel þótt skurðaðgerð sé fyrirhuguð og skammt sé frá síðustu myndatöku. Ómskoðun er síðan yfirleitt beitt til viðbótar, að mati röntgenlæknis.*

5.4 *Brjóstaaástunga hjá konum eldri en 30 ára skal aldrei gerð fyrir myndgreiningu, hvorki brjóstamyndun né ómskoðun, svo að blæðing í sambandi við stunguna trufla ekki framkvæmd rannsóknanna né mat á þeim (sbr. þó 2.2).*