

Sammenfattende kan det siges, at det præstationsmæssige udbytte af indtagelse af kosttilskud ved fysisk aktivitet kun vil være ganske lille i forhold til udbyttet ved veltilrettelagt træning kombineret med en varieret kost, der dækker energi- og næringsstofbehovet. For motionisten, der f.eks. løber 5-10 km 3-5 gange om ugen eller spiller 1-1½ times badminton eller håndbold, dyrker aerobics eller lignende aktiviteter 2-3 gange om ugen, er der ikke nogen fordele ved indtagelse af de behandlede kosttilskud og sportsprodukter, hverken hvad angår helbred eller træningsudbytte.

KORRESPONDANCE: Peter G. Aagaard, Motions- og Ernæringsrådet, Islands Brygge 67, DK-2300 København S. E-mail: paa@sst.dk

ANTAGET: 14. oktober 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Overgaard K, Hansen HS, Hansen M et al. Fysisk aktivitet, kosttilskud og sportsprodukter – præstations- og helbredsmæssige konsekvenser for motionister. København: Motions- og Ernæringsrådet, 2008.
2. Fødevarestyrelsen. Bekendtgørelse om kosttilskud, nr. 683 af 21. juli 2003.
3. Spagner C. The contribution of micronutrients from dietary supplements to the total intake of vitamins and minerals in the Danish population. København: Institut for Human Ernæring, Naturvidenskabeligt Fakultet, Københavns Universitet & Fødevareinstituttet, DTU, 2007.
4. Tipton KD. Protein for adaptations to exercise training. Eur J Sports Science 2008;8:107-18.
5. Aagaard P, Johansen L. Effekten af kreatin. Puls 2004;1:8-10.
6. Nybo L. CNS fatigue and prolonged exercise: Effect of glucose supplementation. Med Sci Sports Exerc 2003;35:589-94.
7. Magkos F, Kavouras SA. Caffeine. I: Wolinsky I & Driskell JA, eds. Nutritional Ergogenic Aids. Florida: CRC Press LLC. 2004:275-323.
8. Lukaski HC. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. Nutrition 2004;20:632-44.
9. Berning JR. The role of medium-chain triglycerides in exercise. Int J Sport Nutr 1996;6:121-33.
10. Kaikkonen J, Kosonen L, Nyssonen K et al. Effect of combined coenzyme Q10 and d-alpha-tocopheryl acetate supplementation on exercise-induced lipid peroxidation and muscular damage: a placebo-controlled double-blind study in marathon runners. Free Radic Res 1998;29: 85-92.

Finnålsaspirationscytologi ved mammografiscreening

Kursusreservelæge Birte Engvad, overlæge Anne-Vibeke Lænkholm, ledende overlæge Walter Schwartz & ledende overlæge Martin Bak

RESUME

INTRODUKTION: I år 2000 blev et kvalitetssikringsprojekt for den præoperative mammadiagnostik introduceret i Danmark. Programmet er baseret på *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*, hvor der blandt andet blev introduceret fem cytologiske diagnoseklasser. Formålet med den aktuelle undersøgelse var at evaluere dette program i en screeningspopulation specielt med henblik på at vurdere, om finnålsaspirationscytologi (FNAC) som førstevalg fortsat er et brugbart redskab i den præoperative diagnostik, eller om man bør foretrække grov nålsbiopsi som førstevalg.

MATERIALE OG METODER: 767 kvinder fik på Mammograficentret, Odense Universitetshospital foretaget FNAC fra 783 læsioner. Alle FNAC blev sammenlignet med den endelige histologiske diagnose. Ni statistiske kvalitetsparametre blev udregnet i henhold til de europæiske retningslinjer.

RESULTATER: I alt 66% af de i alt 783 FNAC fik en malign cytologidiagnose med korrekt svar i 99% af de afgivne diagnoser. Fire læsioner var falsk positive og repræsenterede alle benigne vækstforstyrrelser. De kirurgiske indgreb i relation hertil bestod i excisionsbiopsi/lumpektomi. For otte af de ni indbyrdes afhængige statistiske kvalitetsmål ligger værdierne inden for de anbefalede grænseværdier. Specificiteten falder som eneste parameter uden for de anbefalede grænseværdier.

KONKLUSION: Selvom specificiteten i det aktuelle studie er lavere end anbefalet, vurderes det, at brugen af FNAC som førstevalg i tripeldiagnostikken er et udmærket redskab.

I det tidligere Fyns Amt er kvinder i aldersgruppen 50-69 år blevet tilbudt mammografiscreening hvert andet år siden november 1993. Tripeltesten er hovedhjørnestenen i udredningsprocessen [1] og består af palpation, billeddiagnostik (mammografi og/eller ultralydsskanning) samt nålebiopsi. Nålebiopsien kan enten være en finnålsaspirationscytologi (FNAC) eller en grov nålsbiopsi. Hvis alle led i tripeltesten viser benigne forhold, kan man undlade operation, hvorimod cancerdiagnosen anses for sikker, hvis alle led viser malignitet. Er der diskordans mellem de tre testudsagn, kræves yderligere diagnostik, og det anbefales oftest, at forandringen fjernes mhp. definitiv histologisk diagnose, med mindre en ny billeddiagnostik eller fornyet biopsi forventes at kunne give en konklusiv diagnose [1].

Mange steder er man gået over til kun at bruge grov nålsbiopsi eller både grov nålsbiopsi og FNAC for at få en større diagnostisk sikkerhed [2-4].

I Fyns Amt bruges imidlertid fortsat FNAC alene som førstevalg. Den er nem, hurtig, billig og nærmest smertefri for patienten, og der er derudover mulighed for bedre sampling fra hele tumor.

Formålet med denne undersøgelse var at undersøge, om FNAC som førstevalg fortsat er et brugbart redskab i den præoperative diagnostik, eller om man bør foretrække grov nålsbiopsi som førstevalg. Se-

ORIGINALARTIKEL

Odense Universitetshospital, Afdeling for Klinisk Patologi og Mammograficentret

TABEL 1

Fordelingen af antallet af diagnostiske cytologikategorier ved mammografiscreeninger i Fyns Amt 2001-2005 sammenholdt med endelig histologisk diagnose.

Finnålsaspirationscytologi	n	%	Endelig histologisk diagnose (n)		
			benign	malign	mangler
C1: Uegnet	94	12	39	46	9
C2: Benign	58	7	33	8	17
C3: Atypisk	45	6	21	22	2
C4: Malignitetssuspekt	70	9	20	50	0
C5: Malign	516	66	4	510	2
Total	783	100	117	636	30

TABEL 2

Resultater for de ni statistiske kvalitetsmål i Fyns Amt (samlet gennemsnit) set i forhold til de anbefalede grænseværdier.

Diagnostisk test	Resultater fra Fyns Amt, %	Anbefalede grænseværdier	
		minimum, %	foretrukken, %
Diagnostisk sensitivitet	80,3	> 60	> 70
Komplet sensitivitet	91,5	> 80	> 90
Specifitet	34,5	> 55	> 65
Positiv prædiktiv værdi	99,2	> 98	> 99
Falsk negativ rate	1,3	< 6	< 4
Falsk positiv rate	0,6	< 1	< 0,5
Uegnet rate	12,0	< 25	< 15
Uegnet rate i prøver taget fra karcinomer	7,2	< 10	< 5
Suspekt rate	14,7	< 20	< 15

TABEL 3

Resultater for de ni statistiske kvalitetsmål i Fyns Amt (opregnet for hvert enkelt år), angivet i procent.

Diagnostisk test	2001	2002	2003	2004	2005
Diagnostisk sensitivitet	86,5	75,0	78,7	77,2	83,6
Komplet sensitivitet	96,0	84,2	89,3	91,2	96,3
Specifitet	35,0	29,6	41,7	39,6	23,1
Positiv prædiktiv værdi	99,1	98,9	100,0	99,1	99,1
Falsk negativ rate	0,8	1,7	0,8	1,5	1,5
Falsk positiv rate	0,8	0,8	0,0	0,7	0,7
Uegnet rate	6,8	17,7	13,0	13,6	8,7
Uegnet rate i prøver taget fra karcinomer	3,2	14,2	9,8	7,3	2,2
Suspekt rate	12,3	13,6	13,7	17,4	15,6

kundært har vi ønsket at beskrive den efterfølgende procedure hos patienter med en initialt inkonklusiv (uegnet, atypisk eller malignitetssuspekt) FNAC.

Udgangspunktet for undersøgelsen er et forslag til et kvalitetssikringsprojekt, der omhandler den præoperative mammadiagnostik, som er udarbejdet af en arbejdsgruppe, der blev nedsat i år 2000 på foranledning af Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologis Kvalitetsudvalg. Man valgte at lægge sig op ad den engelske model (*National Health Service Breast Screening Programme 1993*) for at have et sammenligningsgrundlag [5]. Senere er de statistiske kvalitetsmål blevet optaget i *Danish Breast Cancer Cooperative Groups* (DBCG) forskrifter [1].

MATERIALE OG METODER

I perioden 01.01.2001-31.12.2005 fik i alt 120.818 kvinder fra Fyns Amt foretaget mammografiscreening. I alt 1.823 kvinder (1,5%) blev indkaldt til udredning pga. suspekt fund ved mammografiscreeningen, og heraf fik 767 kvinder foretaget FNAC fra i alt 783 læsioner. Til undersøgelsen er der brugt data fra Fyns Amts Patientadministrative System.

Perioden 01.01.2001-31.12.2005 er valgt for at sikre, at de fem diagnostiske cytologiklasser (C1: uegnede, C2: benigne, C3: atypiske, C4: malignitetssuspekte og C5: maligne) blev brugt korrekt og konsekvent samt for at sikre, at man havde opnået en god erfaring med tripeldiagnostikken.

Alle FNAC blev sammenlignet med den endelige histologiske diagnose. I de tilfælde, hvor FNAC blev gentaget i udredningsforløbet, er beregningerne foretaget på prøven med den »mest maligne« diagnose. Da tallene kun inkluderer tal fra screeningsprogrammet, er det muligt at sammenligne FNAC med de europæiske anbefalinger. For at undersøge validiteten af FNAC har vi udregnet ni statistiske parametre, som afspejler kvaliteten af anvendelse af FNAC som led i tripeldiagnostikken. Parametrene er udregnet efter forskrifterne i *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis* [6], se definition af de ni statistiske parametre].

RESULTATER

I Tabel 1 ses bl.a., at 516 (66%) af de i alt 783 FNAC fik en malign (C5) diagnose. De sidste 267 (34%) fordelte sig nogenlunde ligeligt på de resterende fire grupper med en lille overvægt i den uegnede gruppe (C1). Der forelå en endelig histologisk diagnose på 753 (96%) ud af 783 cases. I de 30 (4%) cases, hvor der ikke fandtes en histologisk diagnose, blev 28 cases afsluttet, idet den oprindelige læsion ikke kunne genfindes ved fornyet klinisk undersøgelse og mammografi. FNAC-diagnoserne på de 28 cases fordelte sig med 17 C2-diagnoser, ni C1-diagnoser og to C3-diagnoser. De to resterende FNAC-diagnoser var to C5-diagnoser, hvoraf den ene kvinde ikke ønskede

yderligere udredning/opfølgning, og den anden kvinde fik palliativ strålebehandling pga. dissemineret lungecancer.

Endvidere ses i Tabel 1, at 510 (99%) ud af 514 maligne cytologidiagnoser viste sig at være korrekte. De fire læsioner som var falsk positive repræsenterede alle benigne vækstforstyrrelser i form af to tilfælde med fibroadenomatose, et radiale ar og en duktal hyperplasi. De definitive kirurgiske indgreb ved de falsk positive cytologisvar bestod i excisionsbiopsi/lumpektomi.

Otte ud af 41 (20%) benigne cytologidiagnoser viste sig at stamme fra maligne tumorer. På grund af diskordans i tripeldiagnostikken blev disse tumorer fjernet. De var alle højt differentierede carcinomer på nær en, og de fordelte sig som et duktal carcinoma in situ, et tubulært karcinom, to lobulære carcinomer og fire duktale carcinomer.

Cirka halvdelen af de uegnede og atypiske cytologidiagnoser var maligne. I alt 117 (16%) ud af 753 forandringer viste sig at være benigne.

I Tabel 2 ses, at for otte af de ni anførte statistiske kvalitetsmål ligger værdierne inden for de anbefalede grænseværdier. Kun specificiteten falder som eneste parameter uden for de anbefalede grænseværdier.

Ved udregning af de statistiske parametre for hvert enkelt år ses i Tabel 3, at tallene varierer, idet der i 2002 ses et kvalitetsfald inden for især den komplette sensitivitet og uegnet rate i prøver taget fra karcinomer. Efterfølgende bliver kvalitetsparametrene bedre og når samme udgangspunkt i 2005 som i 2001.

I alt 241 FNAC (Figur 1) i perioden 2001-2005 blev initialt diagnosticeret C1, C3 eller C4. Heraf fik 102 efterfølgende foretaget en ny FNAC, og 52 fik lavet en grovnålsbiopsi. Af de 102, som fik foretaget en ny FNAC, var denne diagnostisk hos knap en tredjedel og fordelte sig med fem benigne (C2) og 27 maligne (C5) diagnoser.

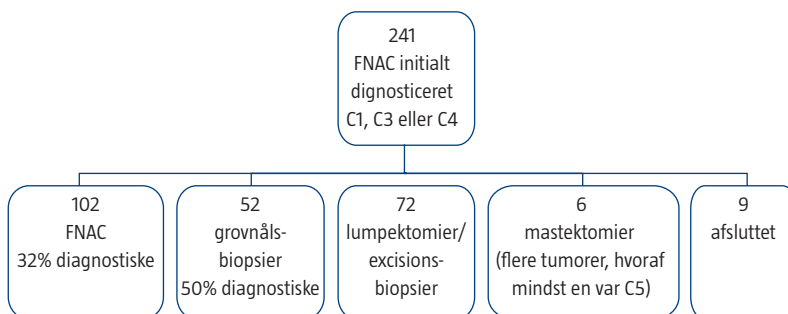
Af de 52 cases, som efterfølgende fik foretaget en grovnålsbiopsi, var resultatet diagnostisk hos halvdelen. Disse bestod af fire benigne (B2) og 22 maligne (B5) histologiske diagnoser. Med diagnostisk menes sikkert benign eller sikkert malign.

I alt 72 patienter fik efter deres første FNAC ikke foretaget yderligere nålbiopsier, men man skred direkte til excisionsbiopsi/lumpektomi. I alt seks patienter blev mastektomeret, fordi de havde yderligere en eller flere tumorer i samme bryst, hvoraf mindst en var diagnosticeret malign. Ni patienter blev afsluttet og returneret til screeningen, idet det suspekterede område ikke kunne genfindes ved fornyet mammografisk undersøgelse.



FIGUR 1

Cases, der initialt blev diagnosticeret C1, C3 eller C4, og resultatet af den efterfølgende undersøgelse.



FNAC = finnålsaspirationscytologi

DISKUSSION

For otte af de beregnede statistiske parametre ligger tallene fra det tidligere Fyns Amt meget tæt på den foretrukne grænseværdi eller endog bedre. Specificiteten er den eneste af de ni parametre, der ligger lavt. Dette medfører desværre, at nogle patienter får foretaget yderligere udredninger og derfor må opleve den hermed følgende belastning.

De fire falsk positive diagnoser repræsenterede alle benigne vækstforstyrrelser. Det er velkendt, at der ved disse læsioner kan ses en betydelig cellulær atypi, som kan være årsag til differentialdiagnostiske vanskeligheder [7].

Specificiteten udtrykker testens evne til at diagnosticere de benigne læsioner korrekt. Det ville være ønskværdigt, at specificiteten var højere, men taget i betragtning, at det totale antal af benigne læsioner er lavt (knap en sjettedel kom fra benigne forandringer), drejer det sig reelt om et mindre antal kvinder. Da den falsk positive rate samtidig er lav, beror den lave specificitet fortrinsvis på diagnoserne uegnet, atypisk og malignitetssuspekt, hvor specielt andelen af uegnede er relativt stor. Man kan forestille sig, at diagnosen uegnet må være en mindre belastende information at få for den pågældende kvinde, end hvis diagnosen var enten atypisk eller malignitetssuspekt.

Nærværende undersøgelse behandlede kun cytologidiagnoser og ikke hele tripeltesten. En forudsætning for en konklusiv diagnose er, at alle tre testudsagn er forenelige med malignitet eller benigne forhold [1]. Ud af de fire tilfælde med falsk positiv diagnose var der diskordans mellem de tre testudsagn i et tilfælde, og tripeltesten blev derfor inkonklusiv. To tumorer var ikke palpable. Disse tre patienter fik foretaget excisionsbiopsi. Den fjerde patient fik foretaget lumpektomi og *sentinel node*-operation.



DEFINITION AF DE NI STATISTISKE PARAMETRE

Diagnostisk sensitivitet (C5) er antallet af karcinomer diagnosticeret som C5 udtrykt som procentdel af det totale antal karcinomer, der blev aspireret.

Komplet sensitivitet (C3, C4, C5) er antallet af karcinomer, som ikke var afgjort negative eller uegnede på finnålsaspirationscytologi udtrykt som en procentdel af det totale antal aspirerede karcinomer.

Specificitet er antallet af korrekt identificerede benigne læsioner (antal C2-resultater minus antallet af falsk negative) udtrykt som en procentdel af det totale antal benigne læsioner, der blev aspireret.

Positiv prædiktiv værdi af en C5-diagnose er antallet af korrekt identificerede cancere (antal af C5 minus antal falsk positive resultater) udtrykt som en procentdel af det totale antal positive resultater (dvs. C5).

Falsk negativ rate er antal falsk negative resultater udtrykt som procentdel af det totale antal aspirerede karcinomer.

Falsk positiv rate er antal falsk positive resultater udtrykt som procentdel af det totale antal aspirerede karcinomer.

Uegnet rate er antallet af uegnede aspirater udtrykt som procentdel af det totale antal tilfælde, der blev aspireret.

Uegnet rate i prøver taget fra karcinomer er antallet af uegnede aspirater udtrykt som procentdel af det totale antal karcinomer, der blev aspireret.

Suspekt rate er antallet af C3- og C4-diagnoser udtrykt som procentdel af det totale antal cytologi-resultater.

Ved en kvalitetsvurdering af FNAC er det vigtigt at se samlet på de ni statistiske parametre og ikke blot fokusere på en enkelt kvalitetsparameter, idet tallene indbyrdes afhænger af hinanden. Ændring af en enkelt parameter vil derfor få indvirkning på de andre [6, 8]. Eksempelvis vil den falsk negative rate øges, hvis man forsøger at bedre specificiteten, og resultaterne i forhold til kvalitetsparametrene vil sandsynligvis blive bedre, hvis man i et screeningsprogram vælger kun at aspirere fra palpable læsioner [1, 6, 8]. Det er af afgørende betydning for kvaliteten af et screeningsprogram, at det tværfaglige team er vel-fungerende, idet systemet er meget følsomt over for ændringer i det diagnostiske *setup* så som udskiftninger i personalegruppen, indførelse af nyt apparatur med videre.

Der ses i Tabel 3 et markant kvalitetsfald fra 2001 til 2002, som herefter langsomt bedres, således at kvaliteten i 2005 igen er på samme niveau. Årsagen til dette kvalitetsfald var formentlig en personalerokering i det tværfaglige diagnostiske team i samme periode. Som det ses i Tabel 3, bedres kvaliteten herefter i takt med, at det nye diagnostiske team opnår ekspertise og rutine. Dette bekræfter, hvor følsomt det diagnostiske *setup* er over for ændringer. Det er vigtigt med løbende monitorering af kvalitetsparametrene, så det hermed bliver muligt at gribe ind tidligere. I håndteringen af den enkelte pa-

tient er det særdeles vigtigt med et tæt tværfagligt samarbejde og hyppige konferencer.

Som nævnt i indledningen er man mange steder gået over til kun at bruge grovnålsbiopsi eller både grovnålsbiopsi og FNAC for at få en større diagnostisk sikkerhed [2-4]. Årsagen til dette kan være, at der kræves en stor ekspertise af både punktør og patolog i forbindelse med henholdsvis prøvetagning og diagnostik af FNAC. Desuden er grovnålsproceduren blevet mere forfinet med bedre udstyr, og endelig vil den stigende anvendelse af neoadjuverende behandling betyde et øget behov for præoperativ bestemmelse af bl.a. østrogenreceptorniveauet, progesteronreceptorniveauet og human epidermal vækstfaktor-receptor 2-overekspression [2-4, 8] i hvert fald til de større tumorer. Der vil dog fortsat være behov for FNAC, som specielt er velegnet til små læsioner, som er dominerende i en screeningspopulation, og i øvrigt er det også muligt at lave immuncytokemisk receptorbestemmelse samt fluorescensmærket *in situ*-hybridiseringsanalyse på FNAC-materiale.

Denne artikel konkluderer, at FNAC vurderes at være et udmærket redskab som førstevalg i tripeldiagnostikken, selv om specificiteten er lav, og at den falder inden for rammerne for god diagnostik. Her ses bort fra mikroforkalkninger, som man i Fyns Amt hidtil har behandlet kirurgisk med excisionsbiopsi uden forudgående nålbiopsi. Man vil dog nu gå over til stereotaktisk biopsitagning.

Hvis en FNAC initialt er uegnet, atypisk eller malignitetssuspekt, skal den efterfølgende procedure vurderes af et multidisiplinært team, men chancerne for at opnå en konklusiv diagnose øges, hvis der efterfølgende anvendes grovnål i stedet for FNAC. Dette gjaldt specielt i dette studie for C3-diagnosen.

KORRESPONDANCE: Birte Engvad, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: birte.engvad@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 19. november 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- www.dbcg.dk (1. april 2007).
- Lieske B, Ravichandran D, Wright D. Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast carcinoma. *Br J Cancer* 2006;95:62-6.
- Shannon J, Douglas-Jones AG, Dallimore NS. Conversion to core biopsy in preoperative diagnosis of breast lesions: is it justified by result? *J Clin Pathol* 2001;54:762-5.
- Berner A, Davidson B, Sigstad E et al. Fine-needle aspiration cytology vs. core biopsy in the diagnosis of breast lesions. *Diag Cytopathol* 2003;29:344-8.
- Wells C A, Ellis I O, Zakhour H D et al. Guidelines for cytology procedures and reporting in breast cancer screening. Storbritannien: NHS Breast Screening programme, 1993.
- Perry N, Broeders, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Bruxelles; European Commission 2006:252-6.
- Christensen L B, Rank F E, Blichert-Toft M et al. Mammografiscreening i Københavns Kommune 1991-1997. *Ugeskr Læger* 2002;164:191-5.
- Bruun Rasmussen B, Bak M, Rank FE. Præoperativ biopsidiagnostik ved mistanke om brystkræft. *Ugeskr Læger* 2007;169:2985-7.