

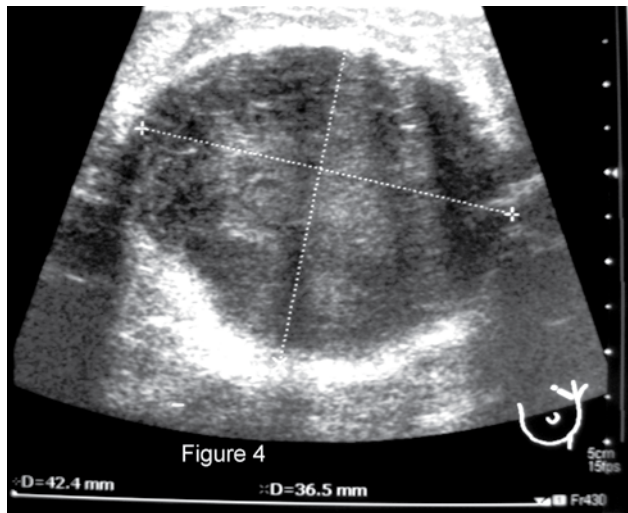
## Σύγκριση του συνδυασμού υπερηχογραφήματος και μαστογραφίας με τη μαστογραφία ως μοναδική μέθοδο για τον προληπτικό έλεγχο γυναικών με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού

Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ, Mahoney MC, Larsen LH, Barr RG, Farria DM, Marques HS, Boparai K.  
JAMA. 2008 May 14;299(18):2151-63.

**Η** κλασική απεικονιστική μέθοδος πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου του μαστού είναι η μαστογραφία. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνητότητα από καρκίνο του μαστού κατά 15–20 %. Το υπερηχογράφημα μαστών είναι μία μέθοδος που χωρίς τη χρήση ακτινοβολίας, έχει βρεθεί ότι μπορεί να βοηθήσει αποτελεσματικά στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού καθώς είναι σε θέση να ανιχνεύσει μικρές καρκινικές εστίες που μερικές φορές, ιδιαίτερα σε μαστούς αυξημένης πυκνότητας, δεν είναι ορατές στη μαστογραφία. Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται η διαγνωστική δυνατότητα του υπερηχογραφήματος σε συνδυασμό με τη μαστογραφία, συγκρινόμενη με αυτήν της μαστογραφίας ως μοναδικής διαγνωστικής μεθόδου σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για καρκίνο του μαστού.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Απρίλιο του 2004 έως το Φεβρουάριο του 2006 σε 2809 γυναίκες που παρουσίαζαν ετερογενώς συμπαγή μαζικό ιστό, τουλάχιστον στο ένα τεταρτημόριο του μαστού τους. Οι γυναίκες προέρχονταν από τα 21 κέντρα που συμμετείχαν στη μελέτη και υποβλήθηκαν σε έλεγχο με μαστογραφία και υπερηχογράφημα μαστών (που πραγματοποιήθηκε από γιατρό) σε τυχαία σειρά και χωρίς οι ακτινολόγοι να γνωρίζουν τα αποτελέσματα της άλλης εξέτασης από αυτήν που αξιολογούσαν. Τα ευρήματα εξετάστηκαν ιστολογικά, ενώ ακολούθησε και παρακολούθηση για 12 μήνες. Πλήρη στοιχεία ήταν διαθέσιμα για 2637 από τις 2725 γυναίκες που εξετάστηκαν (96.8%). Υπολογίστηκε το ποσοστό διάγνωσης, η ευαισθη-



σία, η ειδικότητα και η διαγνωστική ακρίβεια του συνδυασμού υπερηχογραφήματος και μαστογραφίας σε σχέση με τη μαστογραφία ως μοναδικής μεθόδου διάγνωσης, καθώς και η θετική προγνωστική αξία για την αναγκαιότητα της ιστολογικής επιβεβαίωσης των βλαβών. Καρκίνος του μαστού διαγνώστηκε σε 40 γυναίκες (41 μαστούς). Από αυτούς, ευρήματα υπήρχαν και στο υπερηχογράφημα και στη μαστογραφία σε 8 περιπτώσεις, μόνο στο υπερηχογράφημα σε 12, μόνο στη μαστογραφία σε 12, ενώ σε καμία από τις δύο εξετάσεις σε 8 γυναίκες (9 μαστούς). Η διαγνωστική δυνατότητα της μαστογραφίας ήταν 7.6 ανά 1000 γυναίκες που εξετάστηκαν (20 από τις 2637) και αυξήθηκε σε 11.8 ανά 1000 γυναίκες όταν συνδυάστηκε με υπερηχογράφημα (επιπρόσθετα τίθεται η διάγνωση σε 4.2 ανά 1000 γυναίκες που εξετάστηκαν,  $p=0.003$ ). Η διαγνωστική ακρίβεια ήταν 0.78 για τη μαστογραφία και αυξήθηκε σε 0.91 όταν συνδυάστηκε με το υπερηχογράφημα ( $p=0.003$ ). Από τους 12 καρκίνους του μαστού που η διάγνωση τέθηκε με τη βοήθεια του υπερηχογραφήματος, οι 11 ήταν διηθητικοί με

μέσο μέγεθος 10mm, ενώ στις 8 από τις 9 αλλοιώσεις (89%) οι περιοχικοί λεμφαδένες ήταν αρνητικοί. Η θετική προγνωστική αξία για σύσταση βιοψίας μετά από πλήρη διαγνωστικό έλεγχο ήταν 22.6% (19 από 84) για τη μαστογραφία, 8.9% (21 από 235) για το υπερηχογράφημα και 11.2% (31 από 276) για το συνδυασμό της μαστογραφίας και του υπερηχογραφήματος. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι προσθέτοντας μία απλή εξέταση στον έλεγχο γυναικών υψηλού κινδύνου για καρκίνο του μαστού ανιχνεύονται επιπρόσθετα 1.1 με 7.2 καρκίνοι του μαστού ανά 1000 εξεταζόμενες γυναίκες. Παράλληλα, βέβαια, αυξήθηκαν και οι περιπτώσεις ψευδώς θετικών ευρημάτων στις εξετάσεις ελέγχου.

Το υπερηχογράφημα ως μέθοδος ελέγχου για καρκίνο του μαστού αξιολογείται πρώτη φορά σε μία πολυκεντρική μελέτη. Βοήθησε να ανιχνευθούν 12 περιπτώσεις καρκίνου σε 2600 γυναίκες υψηλού κινδύνου που εξετάστηκαν, με τίμημα τη διενέργεια τετραπλάσιων βιοψιών για ψευδώς θετικά ευρήματα στην εξέταση. Πρέπει να μελετηθεί εκτενέστερα η παραπάνω μέθοδος, φαίνεται όμως ότι σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου αξίζει να επωμιστούν τα συστήματα υγείας το κόστος των επιπρόσθετων βιοψιών και οι γυναίκες, όσες υποβλήθηκαν σε βιοψία για ψευδώς θετικά ευρήματα, το έντονο παροδικό ψυχολογικό βάρος που τους προσθέτει μια τέτοια εξέταση. Από την άλλη, προς το παρόν θα πρέπει να εξετάσουμε με αρκετό σκεπτικισμό, αναμένοντας μελέτες αξιόπιστες, την εφαρμογή της μεθόδου για τον έλεγχο γυναικών χαμηλού κινδύνου για καρκίνο του μαστού.

# Σιμβαστατίνη με ή χωρίς εξετιμίμπη στην οικογενή υπερκολληστερολαιμία

Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia

J. Kastelein, F. Akdim, E. Stroes, A. Zwinderman, M. Bots, A. Stalenhoef, F. Visseren, E. Sijbrands, M. Trip, E. Stein, D. Gaudet, R. Duivenvoorden, E. Veltri, A. David Marais, E. Groot, for the ENHANCE Investigators N Engl J Med 358:1431, April 3, 2008

**Η μείωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης αποτελεί έναν από τους βασικούς στόχους στην προσπάθεια πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η επιθετική στρατηγική για τη μείωσή της, με στόχους χαμηλότερους από αυτούς που στο παρελθόν είχαν τεθεί, έχει ακόμα καλύτερα αποτελέσματα, ιδιαίτερα μάλιστα, σε άτομα με σοβαρούς παράγοντες κινδύνου όπως πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη. Μια καινούργια δραστική ουσία, η εξετιμίμπη έχει προστεθεί πρόσφατα στα μέσα που διαθέτουμε για την επίτευξη του παραπάνω στόχου. Η εξετιμίμπη μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης, καθώς μειώνει την απορρόφησή της στο επίπεδο του εντερικού βλεννογόνου μέσω σύνδεσης με την πρωτεΐνη Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). Σε συνδυασμό δε, με τις στατίνες, που αποτελούν φάρμακο εκλογής για τη μείωση της LDL χοληστερόλης, επιτυγχάνει ακόμα χαμηλότερα επίπεδα. Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται ο ρόλος της προσθήκης εξετιμίμπης στην αγωγή με στατίνες στην εξέλιξη της αθηρωσκλήρυνσης.**

Πραγματοποιήθηκε μια τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη που είχε διάρκεια 24 μηνών και η οποία συνέκρινε την επίδραση της προσθήκης 10mg εξετιμίμπης ή placebo, στην αγωγή 720 ασθενών με οικογενή υπερκολληστερολαιμία οι οποίοι λάμβαναν 80mg σιμβαστατίνης. Οι ασθενείς εξετάστηκαν με υπερηχογράφημα για τη μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness, INT) των τοιχωμάτων των καρωτίδων και των μηριαίων αρτηριών (μιας παραμέτρου που έχει συσχετισθεί με το βαθμό αθηρωσκλήρυνσης σε μεγάλες μελέτες). Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης, δηλαδή η μέση διαφορά του INT στις καρωτίδες, ήταν  $0,0058 \pm 0,0037$ mm για τους ασθενείς που λάμβαναν μόνο σιμβαστατίνη

και  $0,0111 \pm 0,0038$ mm για τους ασθενείς που λάμβαναν σιμβαστατίνη και εξετιμίμπη (συνδυασμένη αγωγή) ( $p=0.29$ ). Και στους δευτερεύοντες στόχους της μελέτης, που αφορούσαν σε άλλες μεταβλητές των μετρήσεων του INT στις καρωτίδες και τις μηριαίες αρτηρίες, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών. Στο τέλος της μελέτης, τα μέσα επίπεδα LDL χοληστερόλης ήταν  $192,7 \pm 60,3$ mg/dl για τους ασθενείς που λάμβαναν μόνο σιμβαστατίνη και  $141,3 \pm 52,6$ mg/dl για τους ασθενείς που λάμβαναν σιμβαστατίνη και εξετιμίμπη (διαφορά 16,5%,  $p<0.01$ ). Η διαφορά της μείωσης των επιπέδων τριγλυκεριδίων και C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών ήταν 6% και 25,7% αντίστοιχα, με μεγαλύτερη μείωση στην ομάδα της συνδυασμένης αγωγής ( $p<0.01$  και για τις δύο παραμέτρους). Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με οικογενή υπερκολληστερολαιμία, η συνδυασμένη αγωγή εξετιμίμπης και σιμβαστατίνης δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντική διαφορά στο INT των ασθενών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με σιμβαστατίνη, παρά τη μείωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης και CRP.

Σε μελέτη που δημοσιεύεται στο ίδιο τεύχος του New England Journal of Medicine αναφέρεται ότι από το 2002 έως το 2006 σε μηνιαία βάση χορηγούνται 3.719–7.401 συνταγές για αντιλιπιδαι-

μικά φάρμακα ανά 100.000 πληθυσμού στον Καναδά και 3.927–6.827 στις ΗΠΑ. Το ποσοστό των συνταγών που αφορούν στην εξετιμίμπη αυξήθηκε από 0,2% το 2003 σε 3,4% το 2006 στον Καναδά και από 0.1% σε 15,2% στις ΗΠΑ. Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό πόσο σημαντική είναι η μελέτη που παρουσιάζεται, γιατί αφορά σε ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού που πάσχει από υπερκολληστερολαιμία και σε ένα φάρμακο που κερδίζει συνεχώς έδαφος στη θεραπεία της. Το δόγμα όσο χαμηλότερη LDL τόσο καλύτερα για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων φαίνεται να τίθεται υπό αμφισβήτηση. Δεν έχει σημασία μόνο πόσο χαμηλή είναι η τιμή της LDL χοληστερόλης, αλλά και πώς η τιμή αυτή επιτυγχάνεται.

Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι οι στατίνες εκτός από τη δράση τους στα επίπεδα των λιπιδίων, παρουσιάζουν και άλλες αποδεδειγμένες ευεργετικές δράσεις στα αγγεία (δρουν ως αντιφλεγμονώδη και ως σταθεροποιητές του αγγειακού ενδοθηλίου). Έτσι, μέχρι να διευκρινιστεί πλήρως ο τρόπος δράσης της καινούργιας αυτής ουσίας στη θεραπεία της υπερκολληστερολαιμίας και η επίδρασή της στην πορεία της αθηρωσκλήρυνσης, καλό είναι να βασίζομαστε στις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε τον Ιανουάριο του 2008 η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία, δηλαδή

- α) επίτευξη στόχων σε ό,τι αφορά στα επίπεδα LDL και HDL χοληστερόλης (ή του λόγου ολικής χοληστερόλης προς HDL χοληστερόλης) με τη βοήθεια των στατινών και φαρμακευτικών ουσιών που αποδεδειγμένα προσφέρουν κλινικό όφελος (π.χ. νικοτινικό οξύ, φιμπράτες, ιοντοανταθλακτικές ρητίνες),
- β) χρήση της εξετιμίμπης όταν δεν έχουν επιτευχθεί οι παραπάνω θεραπευτικοί στόχοι παρά την αρχική θεραπεία και
- γ) αναμονή μελετών για διευκρίνιση της δράσης της εξετιμίμπης.

