

Novembre 2018

Vaccinazione antinfluenzale
in gravidanza:
uno studio pilota nelle Marche 1

Relazione tra anticipazione
diagnostica e terapie: confronto
fra cancri della mammella in donne
sottoposte e non a screening 7

Vaccinazione antinfluenzale in gravidanza: uno studio pilota nelle Marche

Sara Galmozzi¹, Gemma Zocco¹, Antonella D'Alleva¹, Vanessa Carli², Stefania Rasori³
Pamela Barbadoro⁴, Marcello Mario D'Errico¹

¹Dipartimento di Scienze Biomediche e Sanità Pubblica, Sezione di Igiene,
Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Università Politecnica delle Marche, Ancona;
²Corso di Laurea in Scienze Infermieristiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona;
³Professioni Sanitarie, Azienda Sanitaria Unica Regionale, Area Vasta 1, Pesaro;
⁴SOD Igiene Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

SUMMARY (*Influenza vaccination in pregnant women: a pilot study in the Marche Region*) - Pregnant women are at increased risk for serious complications from influenza virus infection, but despite its clinical importance, influenza vaccination coverage is extremely low. The aim of this study was to estimate the adherence of pregnant women to influenza vaccination, the reasons related to their choice and their attitude toward child immunization. Pregnant women attending obstetrics and gynecology departments from August to October 2016 filled in an *ad hoc* questionnaire. Sociodemographic characteristics, knowledge about flu disease and flu vaccination and attitude toward child immunization were explored. Factors associated to child immunization were tested with univariate analysis. Despite a discrete consciousness about the severity of the disease, knowledge about immunization was scarce and none of the 123 responding women were vaccinated against influenza: most frequent reason given for refusing vaccine was the fear of side effects (45%). Regarding to mother's attitudes towards child immunization, factors associated with vaccine acceptance ($p < 0,05$) were: being married/cohabiting, having contracted influenza in the past and getting information from scientific sources. This study confirms low influenza vaccine coverage in pregnant women and their lack of correct information. Health care providers should work to increase women's knowledge about vaccination benefits during pregnancy.

Key words: vaccination; pregnancy; influenza

musa@univpm.it

Comitato scientifico, ISS

Antonino Bella, Chiara Donfrancesco,
Carla Faralli, Antonietta Filia, Lucia Galluzzo,
Cristina Giambi, Ilaria Lega, Luana Penna,
Paola Luzi, Marina Maggini, Sandra Mallone,
Lorenza Nisticò, Luigi Palmieri,
Pierfrancesco Barbariol, Paola Scardetta,
Stefania Spila Alegiani, Andrea Tavilla,
Marina Torre

Comitato editoriale, ISS

Paola De Castro, Carla Faralli,
Marina Maggini, Angela Spinelli

Impaginazione grafica

Giovanna Morini

Progetto grafico

Lorenzo Fantozzi

Sottometti un articolo

www.epicentro.iss.it/ben/pubblica

Contattaci

ben@iss

Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità

Legale rappresentante e Presidente
dell'Istituto Superiore di Sanità:
Gualtiero Ricciardi

Direttore responsabile: Paola De Castro

Iscritto al n. 475 del 16 settembre 1988 (cartaceo)
e al n. 117 del 16 maggio 2014 (online)

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2018

Numero chiuso in redazione il xxx 2018



ISSN 1827-6296

Introduzione

L'influenza stagionale costituisce un importante problema di sanità pubblica sia a causa dell'elevato tasso di incidenza nella popolazione (1) (8% in media ogni anno) che degli elevati costi sanitari, legati principalmente alla mancata produttività lavorativa e al trattamento delle forme complicate di malattia.

Tra le categorie a rischio di complicanze legate all'influenza sono annoverate le donne in gravidanza; studi precedenti hanno infatti dimostrato un'associazione tra influenza e un maggior numero di ricoveri per aborto spontaneo, morte fetale e neonatale, parto pretermine e ridotto peso alla nascita; le gestanti presentano, inoltre, maggiori tassi di ospedalizzazione per malattia complicata rispetto alle donne non in stato di gravidanza (2).

La vaccinazione antinfluenzale rappresenta il modo più sicuro ed efficace per prevenire il contagio, proteggendo non solo le gravide e i nascituri, ma anche i neonati fino ai sei mesi di età.

Per queste motivazioni l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha recentemente ribadito quanto affermato nel proprio *position paper* del 2005, confermando l'importanza di introdurre la vaccinazione per le gestanti nei programmi vaccinali nazionali, con l'obiettivo raccomandato di una copertura di almeno il 75% (3). In accordo alle raccomandazioni dell'OMS, in Italia, la vaccinazione antinfluenzale viene raccomandata e offerta gratuitamente a tutte le donne che si trovano nel secondo o terzo trimestre di gravidanza all'inizio della stagione epidemica, ma nonostante le indicazioni ministeriali e la gravità delle complicazioni, le coperture vaccinali nella popolazione generale risultano essere lontane dagli obiettivi prefissati (4). La scarsa aderenza è particolarmente rilevante nelle gravide e alcuni autori hanno stimato una copertura del 2% (5). L'obiettivo di questo studio è stato, pertanto, quello di misurare la copertura per la vaccinazione antinfluenzale in un campione di donne in gravidanza nella regione Marche, le motivazioni della scelta vaccinale, l'attitudine in tema di immunizzazione dei figli e le variabili sociodemografiche e culturali associate alla scelta vaccinale.

Materiali e metodi

Lo studio pilota è stato condotto somministrando un questionario alle donne gravide afferenti a 2 consultori familiari e ad un ambulatorio ostetrico-ginecologico ospedaliero situati nell'area nord delle Marche, da agosto ad ottobre 2016.

Lo strumento, costruito e validato *ad hoc*, è stato distribuito da personale addestrato che informava le gestanti sugli obiettivi dello studio, raccogliendo contestualmente il consenso alla partecipazione; il questionario anonimo è stato auto compilato dalle partecipanti e per ovviare ad eventuali barriere linguistiche una copia in inglese è stata fornita alle donne di cittadinanza non italiana.

Le domande proposte, con opzioni di risposta a scelta multipla, indagavano: caratteristiche sociodemografiche (età, nazionalità, stato civile, livello d'istruzione, livello occupazionale, uso di medicine non convenzionali), dati ginecologici (trimestre di gestazione, prima gravidanza, aborti), conoscenze sulla malattia influenzale e relativa vaccinazione (stagione di comparsa dell'influenza,

gravità dell'influenza in gravidanza, gratuità della vaccinazione antinfluenzale per le gestanti, vaccinazione eseguita o intenzione a vaccinarsi per la stagione imminente) ed infine conoscenze e attitudini sulle vaccinazioni in età pediatrica (vaccinazioni eseguite nell'ultimo nato, modalità di reperimento di informazioni sulle vaccinazioni pediatriche).

In riferimento alle modalità di reperimento delle informazioni, sono state considerate fonti scientificamente autorevoli i medici di fiducia e gli operatori sanitari.

È stata, infine, condotta un'analisi statistica nel sottogruppo di donne già mamme per valutare la presenza di eventuali associazioni tra i fattori sociodemografici (nazionalità, titolo di studio, professione e stato civile) e culturali (conoscenze sull'influenza, modalità di reperimento delle informazioni e utilizzo di medicine non convenzionali) e l'attitudine delle mamme alla vaccinazione dell'ultimo nato.

Le analisi sono state condotte mediante l'utilizzo del software statistico STATA 15 (Stata-Corp, TX USA), utilizzando il test esatto di Fisher dopo aver posto come condizione il livello di significatività $\alpha = 0,05$. L'associazione tra i fattori sociodemografici e l'outcome (vaccinazione nell'ultimo nato eseguita) è stata valutata tramite odds ratio (OR).

Risultati

Le donne che hanno completato il questionario sono state 123, con un'età compresa tra i 22 e i 41 anni (media di 33, DS \pm 0,4); il 92,4% era di nazionalità italiana, il 93,5% era sposata/convivente, il 63,4% aveva conseguito una laurea di primo o secondo livello, il 33,3% una licenza media superiore/inferiore, il 3,3% una licenza elementare. La maggior parte (96,7%) aveva un'occupazione.

Il 94,3% delle rispondenti si trovava nel terzo trimestre di gestazione e il 75,6% affrontava la gravidanza per la prima volta. Tra le donne che avevano già dei figli (24,4% del totale), l'83,3% aveva avuto una sola gravidanza; gli ultimi nati avevano un'età compresa tra i 13 mesi e i 10 anni. L'82,9% delle intervistate sosteneva di non fare uso di pratiche mediche non convenzionali (omeopatia, fitoterapia).

Nella **Tabella 1** sono illustrate le principali caratteristiche sociodemografiche relative alla gravidanza nel campione. Delle 123 gestanti, il 73% (n. 90) era eleggibile di vaccinazione antinfluenzale al momento dell'intervista, mentre la percentua-

Tabella 1 - Caratteristiche sociodemografiche del campione in studio, valori assoluti e percentuali

| Caratteristiche sociodemografiche | n. | % |
|---|-----|------|
| <i>Età media (anni)</i> | 33 | - |
| <i>Nazionalità</i> | | |
| Italiana | 114 | 92,4 |
| Straniera | 9 | 7,6 |
| <i>Livello istruzione</i> | | |
| Alto (laurea I o II livello) | 78 | 63,4 |
| Medio (diploma medie superiori/inferiori) | 41 | 33,3 |
| Basso (scuola elementare/nessuno) | 4 | 3,3 |
| <i>Stato civile</i> | | |
| Coniugata/convivente | 115 | 93,5 |
| Nubile | 8 | 6,5 |
| <i>Occupazione</i> | | |
| Lavoratrice | 119 | 96,7 |
| Disoccupata | 4 | 3,3 |
| <i>Stato gravidanza</i> | | |
| Primo trimestre | 2 | 1,6 |
| Secondo trimestre | 6 | 5,1 |
| Terzo trimestre | 115 | 94,3 |
| <i>Figli da precedenti gravidanze</i> | | |
| Sì | 30 | 24,4 |
| No | 93 | 75,6 |
| <i>Uso di medicine non convenzionali</i> | | |
| Sì | 21 | 17,1 |
| No | 102 | 82,9 |

le restante ha risposto al questionario nei mesi precedenti l'avvio della campagna antinfluenzale. Per quanto concerne le conoscenze relative all'influenza, il 96,7% era a conoscenza che si trattasse di una malattia contagiosa, il 57,7% riteneva che fosse una patologia esclusivamente invernale, l'82,9% era consapevole che potesse portare a complicanze per le quali è necessario il ricovero ospedaliero.

Il 69,9% delle donne aveva contratto la malattia almeno una volta negli ultimi 5 anni. Il 22,7% delle donne era a conoscenza che la vaccinazione fosse raccomandata e offerta gratuitamente alle gestanti e l'82,9% non sapeva dire se il vaccino fosse pericoloso in gravidanza e il 95,9% riferiva di non avere ricevuto alcuna informazione sui rischi relativi all'influenza o sui benefici della vaccinazione antinfluenzale dagli operatori sanitari degli ambulatori ostetrico-ginecologici frequentati. Dall'analisi è emerso che nessuna delle donne partecipanti allo studio si era vaccinata contro l'influenza stagionale, né dichiarava l'intenzione di vaccinarsi per la stagione imminente. La preoccupazione per gli eventi avversi è stata la principale causa della mancata vaccinazione (45% delle intervistate), seguita

dalla scarsa percezione della pericolosità della malattia (21%). Il 17% delle donne non sapeva dare una motivazione specifica al non essersi vaccinata. Nessuna delle donne ha riferito come motivazione alla mancata vaccinazione il non sapere dove reperire il vaccino (Figura).

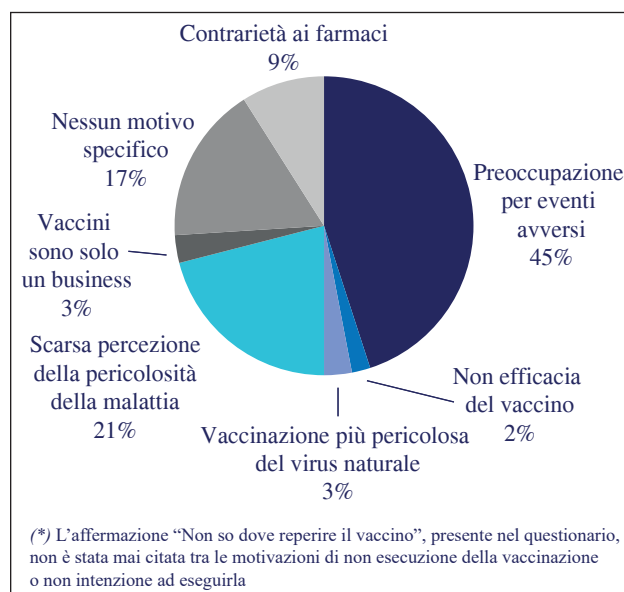


Figura - Motivazioni addotte dalle gestanti per la mancata vaccinazione (percentuali di frequenza*)

L'ultima parte del questionario ha indagato le attitudini alla vaccinazione negli ultimi nati. Dall'analisi è emerso che delle 30 donne già con figli, l'80% (n. 24) ha riferito di avere vaccinato il proprio ultimo nato per almeno una delle vaccinazioni proposte nel calendario vaccinale vigente all'epoca; il 10% (n. 3) ha dichiarato di non aver vaccinato l'ultimo nato e l'altro 10% (n. 3) delle donne si è astenuto dal rispondere alle domande. È stato inoltre calcolato che il 46% (n. 11) delle madri che ha vaccinato l'ultimo nato ha sottoposto il figlio a tutte le vaccinazioni allora obbligatorie. Nessuna delle madri intervistate aveva mai vaccinato il proprio figlio per l'influenza. La percentuale di adesione per singolo vaccino è riportata nella [Tabella 2](#).

Per quanto riguarda le fonti informative utilizzate dalle donne, il medico di fiducia rappresenta il 26% delle risposte date dalle intervistate, seguito da internet (23% delle risposte), passaparola (18%), televisione (13%), operatori dei centri vaccinali (10%), convegni (8%) e associazioni anti-vaccini (2%).

Dall'analisi, è risultato che lo stato civile (coniugata o convivente), l'informarsi attraverso fonti scientifiche (medici di medicina generale, operatori sanitari) e il non aver avuto l'influenza in passato sono variabili significativamente associate alla vaccinazione dell'ultimo figlio; tuttavia non è stato possibile ottenere degli OR a causa della scarsa numerosità campionaria ([Tabella 3](#)).

Discussione

Come è stato possibile constatare dall'indagine svolta, nessuna delle donne gravide partecipanti allo studio si è vaccinata contro l'influenza o ha

dichiarato l'intenzione di vaccinarsi, nonostante il 73% fosse eleggibile per la vaccinazione al momento dell'intervista. Questo dato si allinea a quelli riscontrati in esperienze analoghe: sia Maurici (6) che Napolitano (7) hanno infatti rilevato coperture vaccinali antinfluenzali rispettivamente nulle e inferiori al 10%.

Le conoscenze delle donne sulla malattia influenzale e sulla relativa vaccinazione rappresentano un interessante spunto di riflessione. Dai dati raccolti appare evidente che le conoscenze sulla malattia fossero discrete, essendo la maggioranza delle gestanti consapevoli della contagiosità, della stagionalità e delle eventuali complicanze. Altrettanto non si può dire della relativa vaccinazione, sulla quale grava una lacuna informativa: solo il 22,7% delle interessate era a conoscenza che il vaccino fosse raccomandato in gravidanza e la maggioranza non sapeva se fosse sicuro in gestazione. Infine il 95,9% delle donne ha dichiarato di non aver ricevuto alcuna informazione sulla vaccinazione e sui suoi benefici dagli operatori sanitari con cui aveva interagito negli ambulatori o nei consultori familiari.

La mancanza di un appropriato counselling vaccinale da parte degli operatori sanitari è un dato preoccupante e potrebbe essere all'origine anche delle motivazioni addotte per il rifiuto della vaccinazione o la non intenzione a vaccinarsi (8). Rilevanti anche i dati emersi indagando le fonti informative: il medico di fiducia e gli operatori dei centri vaccinali sono le fonti informative, rispettivamente 26% e 10%, per le partecipanti, ma fonti non altrettanto affidabili come internet, il passaparola, la televisione e altri mezzi di non

Tabella 2 - Vaccinazioni eseguite sull'ultimo nato; valori assoluti e percentuali delle risposte date

| Vaccinazioni eseguite sull'ultimo nato | n. risposte* | % risposte |
|--|--------------|------------|
| DTPa (difterite-tetano-pertosse) | 17 | 70,8 |
| HBV (epatite B) | 16 | 66,7 |
| IPV (poliomielite) | 12 | 50,0 |
| Hib (Haemophilus influenzae tipo B) | 9 | 37,5 |
| MPR (morbillo-parotite-rosolia) | 19 | 79,2 |
| PCV13 (pneumococco coniugato 13valente) | 8 | 33,3 |
| RV (rotavirus) | 2 | 8,3 |
| Influenza | - | - |
| HPV (papillomavirus 4valente) | - | - |
| Men ACWY o Men C (meningococco 4valente o monovalente C) | 5 | 20,8 |
| Men B (meningococco B) | - | - |
| Obbligatorie** (DTPa-IPV-HBV) | 11 | 46 |

(* Le risposte sono state fornite dalle 24 donne già madri che hanno dichiarato di aver vaccinato l'ultimo nato; (** dato aggregato calcolato in fase di elaborazione dati, considerando le donne che hanno dichiarato di aver sottoposto i figli a tutte le vaccinazioni specificate)

Tabella 3 - Associazione tra variabili sociodemografiche e culturali materne e l'attitudine delle donne ad aver vaccinato l'ultimo figlio nato (n. 27)

| Variabili sociodemografiche e culturali materne | Donne con ultimo figlio vaccinato (n. 24) | | Donne con ultimo figlio non vaccinato (n. 3) | | OR | p-value ^a |
|--|---|-----|--|-----|-----|----------------------|
| | n. | % | n. | % | | |
| <i>Nazionalità^b</i> | | | | | | |
| Straniera | 3 | 100 | 0 | 0 | Rif | non significativo |
| Italiana | 20 | 87 | 3 | 13 | 0,0 | |
| <i>Uso di medicina non convenzionale</i> | | | | | | |
| Sì | 4 | 80 | 1 | 20 | Rif | non significativo |
| No | 20 | 91 | 2 | 9 | 2,5 | |
| <i>Livello di istruzione</i> | | | | | | |
| Laurea | 13 | 87 | 2 | 13 | Rif | non significativo |
| Diploma | 11 | 92 | 1 | 8 | 1,7 | |
| <i>Stato Civile</i> | | | | | | |
| Coniugata/convivente | 24 | 96 | 1 | 4 | Rif | 0,008 |
| Nubile | 0 | 0 | 2 | 100 | 0,0 | |
| <i>Professione^c</i> | | | | | | |
| Disoccupata | 23 | 88 | 3 | 12 | Rif | non significativo |
| Occupata | 1 | 100 | 0 | 0 | - | |
| <i>Fonte informativa^c</i> | | | | | | |
| Fonte scientifica (medici, op. sanitari) | 19 | 100 | 0 | 0 | Rif | 0,019 |
| Altro (convegni, televisione) | 5 | 62 | 3 | 37 | 0,0 | |
| <i>Aver contratto l'influenza negli ultimi 5 anni</i> | | | | | | |
| Sì | 17 | 100 | 0 | 0 | Rif | 0,041 |
| No | 7 | 70 | 3 | 30 | 0,0 | |
| <i>Essere a conoscenza che l'influenza è causa di ricovero</i> | | | | | | |
| No | 5 | 100 | 0 | 0 | Rif | non significativo |
| Sì | 19 | 86 | 3 | 14 | 0,0 | |

(a) Test esatto di Fisher; (b) 1 non ha risposto alla domanda; (c) OR non calcolabile a causa della scarsa numerosità campionaria

garantita validità scientifica sono ampiamente considerati dalle rispondenti come una fonte di informazione (9).

Anche i risultati dell'analisi nelle gestanti con figli sottolineano l'importanza della corretta informazione scientifica, il quanto il 100% delle donne che ha riportato come fonte informativa medici o altri operatori sanitari aveva vaccinato l'ultimo nato.

In conclusione, medici ed operatori sanitari hanno un ruolo fondamentale nel promuovere la cultura vaccinale, rappresentando la fonte privilegiata di informazioni per molte donne, come appurato precedentemente in altri studi (8-10). Certamente l'argomento in studio è vasto e di complessa trattazione. Ulteriori analisi, preferibilmente condotte su larga scala, sarebbero

auspicabili per approfondire le considerazioni attuali; tuttavia risulta chiaro dai dati elaborati che i medici e gli operatori sanitari che lavorano nel settore materno-infantile e che assistono le donne durante la gestazione debbano aumentare i propri sforzi nel divulgare corrette informazioni e promuovere le vaccinazioni. Compito delle istituzioni e delle società scientifiche è quello di sostenere e fornire al personale gli strumenti necessari per ottenere questi miglioramenti.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/influenza.asp
2. Phadke VK, Omer SB. Maternal vaccination for the prevention of influenza: current status and hopes for the future. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:1255-80.
3. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;87:461-76.
4. www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto
5. Fabiani M, Bella A, Rota MC. A/H1N1 pandemic influenza vaccination: A retrospective evaluation of adverse maternal, fetal and neonatal outcomes in a cohort of pregnant women in Italy. *Vaccine* 2015;33:2240-7.
6. Maurici M, Dugo V, Zaratti L, *et al.* Knowledge and attitude of pregnant women toward flu vaccination: a cross-sectional survey. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:3147-50.
7. Napolitano F, Napolitano P, Angelillo F. Seasonal influenza vaccination in pregnant women: knowledge, attitudes and behaviors in Italy. *BMC Infect dis* 2017;17(1):48.
8. Meharry PM, Colson ER, Grizas AP, *et al.* Reasons why women accept or reject the trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) during pregnancy. *Matern Child Health J.* 2013;17:156-64.
9. Succi RCM. Vaccine refusal - what we need to know. *J Pediatr* 2018;94(6):574-81.
10. Lu AA, Halim AA, Dendle C, *et al.* Influenza vaccination uptake amongst pregnant women and maternal care providers is suboptimal. *Vaccine* 2012;30(27):4055-9.

Relazione tra anticipazione diagnostica e terapie: confronto fra cancro della mammella in donne sottoposte e non a screening

Pamela Mancuso¹, Massimo Vicentini¹, Francesca Ferrari¹, Annamaria Pezzarossi¹, Moira Ragazzi², Stefania Caroli³, Moira Foroni², Alberto Cavazza², Simonetta Piana², Cinzia Campari³, Lucia Mangone¹, Giancarlo Bisagni⁴ e Paolo Giorgi Rossi¹

¹Servizio di Epidemiologia, AUSL IRCCS Reggio Emilia;

²Servizio di Anatomia Patologica, AUSL IRCCS Reggio Emilia;

³Centro di Coordinamento Screening, AUSL IRCCS Reggio Emilia;

⁴Dipartimento di Oncologia, AUSL IRCCS Reggio Emilia

SUMMARY (*Relation between early diagnosis and therapies: comparison of breast cancers in screened and non-screened women*) - To assess whether radiotherapy, chemotherapy and hormone therapy use is different in screened and non-screened women with breast cancer, 366 cases aged 45-76 years diagnosed in 2013 were selected. Women were classified as screened (i.e., a mammogram in the 36 months prior to diagnosis) or non-screened, regardless of test result. Information on women's screening history and therapy was collected. Cancers were classified according to stage and immunophenotype: Luminal-A, Luminal-B (HER2+, Her2-), Her2+non-Luminal, triple-negative. Women's odds ratio were computed for each therapy. 112 cancers underwent chemotherapy, 260 radiotherapy, 40 target-therapy, and 286 hormone therapy. Chemotherapy and target-therapy use were lower in screened compared to non-screened women (OR: 0.56; IC 95%: 0.31;0.98 and OR:0.63; IC 95%: 0.28;1.14, respectively), while hormone and radiotherapy were more used in screened patients (OR:1.68; IC 95%: 0.88;3.21 and OR: 1.62; IC 95%: 0.89; 2.94, respectively). Immunophenotype did not differ between screened and non-screened ($\chi^2 = 1.80$; $p = 0.77$), while stage did ($\chi^2 = 24.28$; $p = 0.00$). Screening reduced burden of chemotherapy and target-therapy, perhaps due to the more favorable stage distribution, while hormone and radiotherapy prescriptions are increasing. No differences between screened and non-screened women were observed in case of immunophenotype therapy.

Key words: breast cancer; screening; therapies

pamela.mancuso@ausl.re.it

Introduzione

I tumori della mammella *screen-detected* mostrano una prognosi più favorevole, in media, rispetto ai cancro sintomatici, grazie a uno stadio più precoce alla diagnosi e a un *grading* più differenziato (1, 2). I cancro intervallo hanno più probabilità di essere di alto grado o di avere i recettori per gli estrogeni negativi (3) rispetto ai tumori individuati con lo screening. L'amplificazione del gene HER2 è stata associata, in modo variabile, a tumori clinicamente sintomatici, ma i risultati sono incoerenti (4-6). La proporzione di tumori con *grading* scarsamente differenziato è minore nei casi *screen-detected* e si ritiene attribuibile alla capacità dello screening di rilevare lesioni indolenti o comunque ben differenziate e con un tempo di crescita molto lungo (7). Non è ancora chiaro però quale sia la capacità dello screening di prevenire l'incidenza di tumori con fenotipi più aggressivi attraverso l'anticipazione diagnostica. Anche aggiustando per stadio, rimangono differenze di sopravvivenza tra tumori *screen-detected* e non, che possono essere dovute ad altri fattori prognostici, come l'immuno-

fenotipo oppure al miglioramento delle terapie e della loro appropriatezza prescrittiva. Infine, i cancro *screen-detected* hanno una prognosi migliore rispetto a quelli sintomatici, anche quando si aggiusta per altre variabili prognostiche (dimensione, stato linfonodale, grado istologico e recettori ormonali) (8).

In questo studio si è cercato di valutare, in un'area dove il programma di screening è attivo da circa 20 anni, le prescrizioni di terapie mediche e radioterapiche in base alla storia individuale di screening: popolazione screenata (S), popolazione non screenata (NS), considerando lo stadio e l'immunofenotipo al momento della diagnosi.

Metodi

Sono state estratte casualmente, dal Registro Tumori Reggiano, 500 donne con tumore della mammella incidente nel 2013 e selezionate 366 di età 45-76 anni. Per questi casi sono state raccolte informazioni su stato di screening, stadio, recettori ormonali, Ki67, HER2 e terapie prescritte (chemioterapia, ormonoterapia, radioterapia e *target-therapy*).

Le donne sono state classificate in base alla storia individuale di screening in NS, donne senza un test di screening nei 36 mesi precedenti alla diagnosi, ed S, donne con almeno un test di screening nei 36 mesi precedenti la diagnosi. Queste ultime comprendono *screen-detected*, cancro diagnosticato durante i test di screening, e cancro intervallo, cioè cancro diagnosticato tra un test negativo e il successivo. I tumori intervallo sono stati definiti come cancro con un test di screening negativo nei 18 mesi antecedenti la diagnosi per la fascia 45-49 anni e 36 mesi per la fascia 50-76 anni. I tumori sono stati classificati in base allo stadio e all'immunofenotipo: Luminal-A (ER+, PR+, Ki67<20, HER2-), Luminal B- (ER+, PR+, Ki67≥20, HER2-), Luminal B+ (ER+, PR+, Ki67 qualsiasi, HER2+), HER2+ non-Luminal (ER-, PR-, HER2+), triple-negative (ER-, PR-, HER2-).

Attraverso dei modelli logistici aggiustati per età sono stati calcolati gli odds ratio (OR) di ricevere ciascuna terapia nelle donne S e in quelle NS.

L'associazione tra stato di screening e stadio e tra stato di screening e classi immunofenotipiche è stata testata con il test χ^2 . Sono stati calcolati i rapporti di prevalenza delle caratteristiche dei tumori nelle NS vs le S attraverso un modello log-binomiale.

Risultati

Delle 366 donne selezionate, 306 sono S e 60 NS. L'età media nelle S era di 60 anni (range 45-76) e nelle NS di 61 (range 45-76). Le classi immunofenotipiche non differiscono tra S e NS ($\chi^2 = 1,80$; $p = 0,77$), mentre lo stadio è diverso nei due gruppi ($\chi^2 = 24,3$; $p = 0,00$) (*in situ* e stadio I 69,6% S vs 56,7% NS, stadio IV 0,7% S vs 10% NS). Tra i tumori la proporzione di stadio II+ in chi non ha fatto screening è 1,5 volte maggiore rispetto alle S, per lo stadio III+ di 2,8 e per lo stadio IV di 15,3. La proporzione di triple negative nelle NS è 0,3 rispetto alle S, anche se la differenza non è significativa (IC 95%: 0,0; 2,1). La proporzione di HER2+ nelle NS è 1,1 rispetto alle S, e di 1,1 per i recettori ormonali positivi (estrogeni e progesterone positivi) (Tabella 1).

Sono state sottoposte a chemioterapia 112 donne (S: 87, NS: 25), 260 a radioterapia (S: 223, NS: 37), 40 a *target-therapy* (S: 31, NS: 9) e 286 a ormonoterapia (S: 244, NS: 42) (Tabella 2).

Le donne S ricevono meno chemioterapia (OR: 0,56; IC 95%: 0,31; 0,98) e meno *target-therapy* (OR: 0,63; IC 95%: 0,28; 1,14), ma più ormonoterapia (OR: 1,68; IC 95%: 0,88; 3,21) e radioterapia (OR: 1,62; IC 95%: 0,89; 2,94), anche se alcune di queste differenze sono compatibili con fluttuazioni casuali. Aggiustando per

Tabella 1 - Rapporti di prevalenza (RP) delle caratteristiche dei tumori nelle non screenate (NS) vs le screenate (S)

| Stadio | RP (NS vs S) | IC 95% |
|-----------------------------|--------------|-------------|
| Stadio II+ | 1,5 | (1,1; 2,1) |
| Stadio III+ | 2,8 | (1,5; 5,3) |
| Stadio IV | 15,3 | (3,2; 74,0) |
| Immunofenotipo | RP (NS vs S) | IC 95% |
| Triple negative | 0,3 | (0,0; 2,1) |
| HER2+ | 1,1 | (0,5; 2,3) |
| Recettori ormonali positivi | 1,1 | (1,0; 1,1) |

Tabella 2 - Odds ratio (OR) di ricevere ciascuna terapia nelle screenate e nelle non screenate

| Terapia | n. | Si | OR | IC 95% | OR* | IC 95% |
|-----------------------|-----|-----|-----|--------------|-----|--------------|
| Chemioterapia | | | | | | |
| Non screenate | 35 | 25 | 1 | | 1 | |
| Screenate | 215 | 87 | 0,6 | (0,31; 0,99) | 0,7 | (0,36; 1,37) |
| Radioterapia | | | | | | |
| Non screenate | 21 | 37 | 1 | | 1 | |
| Screenate | 78 | 223 | 1,6 | (0,9; 2,94) | 1,8 | (0,94; 3,33) |
| Target-therapy | | | | | | |
| Non screenate | 50 | 9 | 1 | | 1 | |
| Screenate | 270 | 31 | 0,6 | (0,28; 1,14) | 0,7 | (0,31; 1,71) |
| Ormonoterapia | | | | | | |
| Non screenate | 16 | 42 | 1 | | 1 | |
| Screenate | 55 | 244 | 1,7 | (0,88; 3,21) | 1,5 | (0,74; 3,11) |

(*) Aggiustato per stadio

stadio i risultati sono simili per radio e *target-therapy*, mentre si riducono lievemente le differenze per chemioterapia (OR: 0,70; IC 95%: 0,36; 1,37) e ormonoterapia (OR: 1,52; IC 95%: 0,74; 3,11) tra S e NS (Tabella 2).

Conclusioni

Lo stadio, come atteso, mostra una distribuzione nettamente più favorevole nelle donne che partecipano allo screening, le quali hanno cancri in stadi più precoci; tuttavia l'anticipazione diagnostica non sembra modificare l'immunofenotipo, almeno per quanto la potenza statistica di questo campione permetta di valutare.

Le S hanno anche una minor pressione terapeutica rispetto alle NS; in particolare si riducono chemioterapia e *target-therapy*, mentre aumentano lievemente le prescrizioni di ormono e radioterapia. Le donne S fanno meno chemio e *target-therapy* coerentemente con la maggiore prevalenza di stadi I. La radioterapia è più frequente nelle S, coerentemente con quanto raccomandato dalle linee guida per gli stadi più precoci (9). I modelli multivariati mostrano però che questi risultati sono spiegati solo in parte dalla distribuzione più favorevole dello stadio alla diagnosi nelle donne S e non può essere spiegato da un miglior immunofenotipo. In particolare, è inaspettato il maggior ricorso a ormonoterapia nelle donne S a parità di stato recettoriale. Le differenze nelle terapie potrebbero essere dovute a un confondimento residuo, cioè lo stadio è una misura troppo grossolana della gravità della malattia. Un'altra ipotesi è che il processo decisionale sul piano terapeutico, per le donne S, segua un percorso più multidisciplinare che porta a decisioni terapeutiche differenti.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Paci E, Ponti A, Zappa M, *et al.* Early diagnosis, not differential treatment, explains better survival in service screening. *Eur J Cancer* 2005;41(17):2728-34.
2. Buiatti E, Barchielli A, Bartolacci S, *et al.* The impact of organised screening programmes on the stage-specific incidence of breast cancer in some Italian areas. *Eur J Cancer* 2003;39(12):1776-82.
3. José Bento M, Gonçalves G, Aguiar A, *et al.* Clinicopathological differences between interval and screen-detected breast cancers diagnosed within a screening programme in Northern Portugal. *J Med Screen* 2014;21(2):104-9.
4. Sihto H, Lundin J, Lundin M, *et al.* Breast cancer biological subtypes and protein expression predict for the preferential distant metastasis sites: a nationwide cohort study. *Breast Cancer Res* 2011;13(5):R87.
5. Sihto H, Lundin J, Lehtimäki T, *et al.* Molecular subtypes of breast cancers detected in mammography screening and outside of screening. *Clin Cancer Res* 2008;14(13):4103-10.
6. Pálka I, Kelemen G, Ormándi K, *et al.* Tumor characteristics in screen-detected and symptomatic breast cancers. *Pathol Oncol Res* 2008;14(2):161-7.
7. Coburn NG, Cady B, Fulton JP, *et al.* Improving size, lymph node metastatic rate, breast conservation, and mortality of invasive breast cancer in Rhode Island women, a well-screened population. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135(3):831-7.
8. Lehtimäki T, Lundin M, Linder N, *et al.* Long-term prognosis of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *Breast Cancer Res* 2011;13(6):R134.
9. Breast Cancer Care. Radiotherapy for primary breast cancer (www.breastcancercare.org.uk/sites/default/files/publications/pdf/bcc26_radiotherapy_2017_web.pdf).