

PREVALENZA DI PAPPILLOMAVIRUS IN CALABRIA: 2010-14

Luisa Galati¹, Cinzia Peronace¹, Maria Teresa Fiorillo², Rosanna Masciari³, Cristina Giraldi⁴, Salvatore Nisticò⁵, Pasquale Minchella³, Vincenzo Maiolo⁶, Giorgio Settimo Barreca¹, Nadia Marascio¹, Angelo Giuseppe Lambertini¹, Aida Giancotti¹, Giovanni Matera¹, Maria Gabriella Lepore³, Francesca Greco⁴, Maria Vittoria Mauro⁴, Annalisa Borelli⁵, Giuseppa Lo Bocchiaro², Giovanni Surace², Maria Carla Liberto¹ e Alfredo Focà¹

¹Istituto di Microbiologia Clinica, Dipartimento di Scienze della Vita, Università "Magna Graecia" Catanzaro; ²Unità Operativa di Microbiologia e Virologia, Polo Sanitario Nord ASP 5, Reggio Calabria; ³Unità Operativa di Microbiologia e Virologia, Ospedale "Pugliese-Ciacco", Catanzaro; ⁴Unità Operativa di Microbiologia e Virologia, Ospedale "Annunziata", Cosenza; ⁵Unità Operativa di Microbiologia e Virologia, Ospedale, "Giovanni Paolo II", Lamezia Terme (CZ); ⁶Unità Operativa di Microbiologia e Virologia, Ospedale "G. Jazzolino", Vibo Valentia

SUMMARY (*HPV prevalence in Calabria Region: 2010-14*) - Human papilloma virus (HPV) is correlated with a wide range of diseases from benign lesions to invasive tumors. Since in Calabria Region there is a lack of epidemiological data on HPV infection, we analyzed data on HPV genotype distribution in patients attending the major hospitals in the Region. During the 2010-14 period, 7,944 women attending the main hospitals, were tested for HPV DNA. Viral types were genotyped by Linear Array HPV Genotyping® test (Roche, USA). Among 7,944 women, 2,424 (30.5%) were positive for at least one (58.1%) or several (41.9%) HPV genotypes while 5,520 (69.5%) were negative. The most frequent high risk-HPV type was HPV16 (18.9%) followed by HPV 31 (8.9%). Our data show for the first time the prevalence of HPV genotype in a population sample of the Calabria Region and are useful for screening programs and promotion of vaccination campaigns.

Key words: papillomavirus infection; genotype; prevalence

luisagalati@unicz.it

Introduzione

I papillomavirus umani (human papilloma viruses - HPV) sono gli agenti eziologici di una ampia varietà di infezioni a carico di diversi organi e apparati dell'uomo. Tra queste assumono particolare rilievo quelle

sessualmente trasmesse a carico dell'apparato genitale femminile. Si stima, infatti, che circa l'80% delle donne sessualmente attive abbia contratto l'infezione da HPV almeno una volta nella vita, con un picco di prevalenza nelle giovani donne con età

inferiore a 25 anni (1). L'infezione da HPV può evolvere in differenti manifestazioni cliniche, che vanno dalla forma subclinica e autolimitante, a quella persistente, associata con la progressione tumorale. Il tumore più comunemente associato ►

all'infezione persistente da HPV ad alto rischio oncogeno è il carcinoma del collo dell'utero che in Italia causa circa 3.500 nuovi casi e 1.500 decessi l'anno (2). In Italia il genotipo virale più frequente è l'HPV 16, sia in presenza che in assenza di anomalie citologiche (1, 3).

A oggi, non sono presenti in letteratura dati epidemiologici sulla prevalenza dell'infezione da HPV e la distribuzione genotipica nella regione Calabria. Recentemente, è stato costituito un gruppo di studio (HPV Regional Study Group) che coinvolge le principali Unità Operative di Microbiologia Clinica del territorio calabrese, al fine di avviare un sistema regionale di monitoraggio dell'infezione da HPV (4). Per ottenere un campione rappresentativo della circolazione dei genotipi virali e della popolazione del territorio calabrese, sono stati analizzati i dati provenienti da sei Unità Operative di Microbiologia Clinica: Catanzaro, Cosenza, Vibo Valentia, Reggio Calabria e Lamezia Terme. L'obiettivo del presente studio è stato quello di realizzare la prima indagine della prevalenza di HPV in Calabria, attraverso il test dell'HPV DNA.

Materiali e metodi

Tra gennaio 2010 e dicembre 2014 è stata effettuata una raccolta dati retrospettiva sui risultati della determinazione di HPV DNA eseguiti su 7.944 campioni biologici di *cytobrush* cervicali in donne con età compresa tra 13-68 anni. Nello studio sono state incluse sia le donne che si sono presentate spontaneamente presso i centri di microbiologia per effettuare il test HPV DNA, sia quelle sottoposte a controlli ginecologici routinari, con lo scopo di evidenziare il dato microbiologico e il genotipo virale. I test molecolari sono stati eseguiti in sei laboratori di microbiologia e virologia calabresi e la genotipizzazione degli isolati virali è stata eseguita con il test Linear Array HPV Genotyping® (Roche, USA). La determinazione del DNA virale è stata eseguita attraverso reazione di PCR (polymerase chain reaction) con primers specifici PGMY09/11 per amplificare il gene L1 (450-bp) e successiva rivelazione attraverso reazione di ibridazione inversa su strisce di nitrocellulosa con sonde tipo-specifiche per i diversi genotipi di HPV. In particolare, il test identifica 37 genotipi di HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, CP6108. I risultati dei test molecolari sono stati interpretati secondo le indicazioni del kit commerciale e la classificazione IARC in genotipi carcinogeni per l'uomo, gruppo I (HPV16, 18, 31,

33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59), probabili carcinogeni, gruppo 2A (HPV68), possibili carcinogeni, gruppo 2B (HPV 26, 69, 82, 30, 53, 66, 70, 67), genotipi a basso rischio oncogeno (HPV6,11, 40, 42, 54, 55, 61, 62, 72, 81, 83, 84 e CP6108) e genotipi il cui rischio è ancora indeterminato (HPV64, 69, 71 e IS39 (5, 6)). Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software GraphPad Prism versione 6.07, per calcolare i valori percentuali e l'intervallo di confidenza.

Risultati

Su un totale di 7.944 donne sottoposte al test, 2.424 erano positive per HPV DNA, con una prevalenza del 30,5% (IC 95% 27,38-33,77), mentre 5.520 (69,5%) erano negative. Tra le donne positive, il 58,1% (n. 1.408) era infetto da un solo tipo di HPV, mentre il 41,9% (n. 1.016) presentava infezioni multiple.

La distribuzione percentuale delle infezioni da HPV per classi di età mostrava il valore più elevato nella classe di età 30-39 anni (37,1%), mentre le infezioni da HPV a singolo genotipo mostravano il valore più elevato nella classe di età 20-29 anni (41,2%). Inoltre, in questa fascia d'età si registrava il maggior numero di infezioni con genotipi virali ad alto rischio oncogeno (43,7%) (Tabella 1 - Distribuzione per classi d'età delle donne con infezione da human papilloma virus - HPV: totale, singole e multiple. [È possibile consultare online la Tabella 1 nella versione estesa del BEN.](#))

Nelle donne positive al test per più genotipi (infezione multipla), il valore più elevato si registrava nella classe 30-39 anni (39,3%). Nella Tabella 1 non sono riportati i dati relativi alle donne con monoinfezione e coinfezione di età inferiore a 20 anni (n. 25/2.424), per l'esiguità numerica rispetto agli altri gruppi analizzati.

I principali genotipi di HPV ad alto rischio oncogeno, circolanti nella nostra regione tra le donne risultate positive al test, sono: HPV16, 31, 58 e 51, con una prevalenza rispettivamente del 18,9% (457/2.424), 8,9% (216/2.424), 6,6% (161/2.424) e 6,3% (153/2.424). HPV18 è risultato responsabile solo del 3,7% (89/2.424) delle infezioni totali. Inoltre, i principali genotipi a basso rischio e possibile/probabile alto rischio oncogeno rilevati sono: HPV6, nel 9% dei casi, HPV42 nell'8,6% e HPV53 nel 9,2% delle infezioni (Tabella 2 - Prevalenza dei genotipi di human papilloma virus - HPV. [È possibile consultare online la Tabella 2 nella versione estesa del BEN.](#))

L'analisi della distribuzione dei principali genotipi di HPV ad alto rischio per età mostrava per HPV16 due picchi di prevalenza, il primo nella classe di età 30-39 e il secondo nelle donne ≥ 50 . HPV31 era iso-

lato prevalentemente nelle donne di 30-39 anni, mentre HPV58 nella classe di età 40-49 anni. HPV51 presentava un picco di prevalenza sia nelle donne più giovani (20-29) che in quelle comprese tra i 40-49 anni (Figura - Prevalenza (%) dell'infezione con genotipi high risk human papilloma virus - HPV per classi d'età. [È possibile consultare online la Figura nella versione estesa del BEN.](#)) Tra i genotipi a basso rischio oncogeno, HPV6 risultava prevalente nelle donne tra i 30 e i 39 anni, mentre HPV42 mostrava un picco di prevalenza nelle donne nella fascia di età 40-49 anni.

Conclusioni

Questo studio rappresenta la prima indagine della prevalenza di HPV in Calabria e contribuisce ad arricchire i dati epidemiologici sull'infezione da HPV in Italia attraverso dati di prevalenza, ottenuti da campioni di *cytobrush*, eseguiti in donne di diverse fasce d'età e con sospetta infezione da papillomavirus pervenuti presso alcuni centri di diagnostica virologica della Calabria. Seppure con i limiti di uno studio condotto su una popolazione selezionata di donne, questo report rappresenta il primo documento sull'andamento epidemiologico dell'infezione da HPV in Calabria. Nel nostro territorio la prevalenza dell'infezione da HPV, calcolata su tale popolazione, è pari al 30,5% e, in accordo con i dati riportati in letteratura, questa può variare nella popolazione, in relazione alla presenza o assenza di anomalie citologiche e all'età delle donne analizzate. Diversi studi riportano un'elevata prevalenza dell'infezione da HPV nelle giovani donne con conseguente riduzione della percentuale di infezione con l'aumentare dell'età (7, 8). Questo trend è consistente con i nostri dati e potrebbe riflettere differenti comportamenti sessuali, così come numero di partner o condizioni di promiscuità sessuale. La maggior parte delle infezioni a singolo genotipo sostenute da genotipi di HPV ad alto rischio si ritrova nella fascia d'età 20-29 anni. In accordo con i nostri dati, altri studi riportati in letteratura indicano una elevata prevalenza dell'infezione da genotipi HR nelle giovani donne sessualmente attive. L'elevata prevalenza di HPV16 sia nelle monoinfezioni che nelle coinfezioni, conferma la circolazione del virus, mentre HPV18, il secondo genotipo virale ad alto rischio oncogeno associato al cervico-carcinoma, ha una prevalenza molto bassa nella popolazione analizzata. I risultati ottenuti sono simili a quelli recentemente riportati in due trial europei (9) e comparabili con i dati ottenuti da uno studio condotto in Sardegna in donne che presentavano anomalie citologiche (10).

La conoscenza dell'epidemiologia dell'infezione da HPV e il monitoraggio della circolazione dei genotipi virali sono estremamente utili per i programmi di screening e/o la promozione di campagne di vaccinazione. ■

Riferimenti bibliografici

1. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, *et al.* Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. *Eur J Cancer* 2005;41(2):297-305.
2. Epicentro. Infezioni da HPV (www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/EpidMon.do.asp).
3. Baussano I, Franceschi S, Gillio-Tos A, *et al.* Difference in overall and age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Italy: evidence from NTCC trial. *BMC Infect Dis* 2013;13:238.
4. Galati L, Peronace C, Masciari R, *et al.* Two years genotype distribution of human papillomavirus in Calabria Region, Southern Italy. Proceedings 30th International Papillomavirus Conference. September 17-21, 2015, Lisbon.
5. A review of human carcinogens. B. Biological Agents. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* (IARC Monographs, Vol. 100B). 2011.
6. Youssef MA, Abdelsalam L, Harfoush RA, *et al.* Prevalence of human papilloma virus (HPV) and its genotypes in cervical specimens of Egyptian women by linear array HPV genotyping test. *Infect Agent Cancer* 2016;11:6.
7. de Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, *et al.* Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis* 2003;30(10):788-93.
8. Agarossi A, Ferrazzi E, Parazzini F, *et al.* Prevalence and type distribution of high-risk human papillomavirus infection in women undergoing voluntary cervical cancer screening in Italy. *J Med Virol* 2009;81(3):529-35.
9. Veldhuijzen NJ, Berkhof J, Gillio-Tos A, *et al.* The age distribution of type-specific high-risk human papillomavirus incidence in two population-based screening trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(1):111-8.
10. Meloni A, Pilia R, Campagna M, *et al.* Prevalence and molecular epidemiology of human papillomavirus infection in Italian women with cervical cytological abnormalities. *J Public Health Res* 2014;3(1):157.