

Profilo del prodotto

QIASure Methylation Test

Identifica le donne HPV-positivo ad alto rischio di sviluppare un tumore della cervice e bisognose di immediato trattamento

QIASure Methylation Test è un test di metilazione specifico eseguito con PCR real-time (qMSP) che rileva l'ipermetilazione del promotore dei geni oncosoppressori *FAM19A4* e *hsa-mir124-2* nel DNA convertito con bisolfito proveniente da campioni cervicali o vaginali. L'ipermetilazione di questi geni, confermata da un risultato di positività al test, potrebbe essere correlata alla presenza di cellule cancerose e di neoplasie intraepiteliali cervicali (CIN) avanzate, che sono lesioni con un elevato rischio di progressione a breve termine (1-2).

QIASure Methylation Test può contribuire a rilevare il carcinoma della cervice uterina e le neoplasie CIN avanzate in fase di trasformazione, consentendo una distinzione oggettiva tra infezioni da HPV passive e infezioni che richiedono attenzione immediata.

- Sensibilità del 100% per l'identificazione del tumore della cervice in campioni HPV-positivi ad alto rischio (1)
- Sensibilità del 67% per le lesioni CIN 3* (Tabella 1a) e del 100% per le lesioni CIN 3 avanzate in fase di trasformazione (1)

L'analisi e l'interpretazione vengono eseguite sullo strumento Rotor-Gene® Q MDx con il software Rotor-Gene AssayManager® versione 1.0

Identificazione precisa e affidabile dei carcinomi e delle lesioni CIN avanzate in fase di trasformazione

Principio

La presenza dell'HPV ad alto rischio nelle cellule epiteliali della cervice uterina può determinare la comparsa di lesioni che, in alcuni casi, si trasformano e causano la formazione di un tumore della cervice (1-9). Tuttavia l'infezione da HPV è comune e, in gran parte dei casi, non progredisce in lesioni pre-cancerose o cancerose, in quanto il sistema immunitario della donna la risolve spontaneamente. L'aumento dell'espressione degli oncogeni virali E6 ed E7 nelle cellule epiteliali proliferanti favorisce la carcinogenesi indotta dall'HPV che provoca una trasformazione dell'infezione. La lesione della cervice associata a questo fenomeno, definita anche neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) in fase di trasformazione, è un precursore tumorale che potrebbe evolvere in un cancro della cervice uterina (Figura 2). ▷



Figura 1. QIASure Methylation Test. Il kit è costituito da una scatola contenente 2 fiale di master mix e 2 fiale di calibratore. La soluzione master mix viene utilizzata per l'amplificazione del DNA convertito con bisolfito, preparato partendo da campioni cervicali clinici. I primer e la soluzione master mix sono specifici delle regioni del promotore dei geni *FAM19A4* e *hsa-mir124-2* e includono un set di primer per l'amplificazione del gene β -actina (*ACTB*). Si tratta di un gene di riferimento non metilato, che svolge un ruolo di controllo di qualità interno del DNA. Il calibratore è un plasmide linearizzato contenente le sequenze degli ampliconi di *FAM19A4*, *hsa-mir124-2* e *ACTB*.

* Alcune lesioni CIN 3 che non vengono identificate tendono a risolversi spontaneamente, in quanto non si tratta di lesioni CIN avanzate in fase di trasformazione.

Questo processo è associato all'accumulo di alterazioni epigenetiche, cioè a un aumento della metilazione del DNA in specifici geni oncosoppressori (Figura 3). Rilevando l'ipermetilazione del promotore dei geni oncosoppressori *FAM19A4* e/o *hsa-mir124-2*, è dunque possibile distinguere tra pazienti con lesioni CIN avanzate in fase di trasformazione, che corrono un rischio elevato di progressione della patologia a breve termine, e pazienti con lesioni CIN iniziali in fase di trasformazione, che corrono invece un basso rischio di sviluppare un tumore.

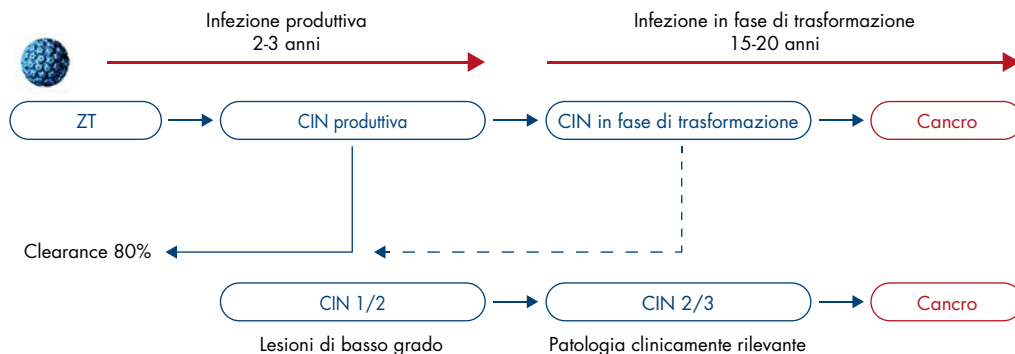


Figura 2. Storia naturale dello sviluppo del tumore della cervice. Rappresentazione schematica della storia naturale del tumore della cervice uterina e popolazioni a rischio associate. **CIN:** neoplasia intraepiteliale cervicale; **ZT:** zona di trasformazione.

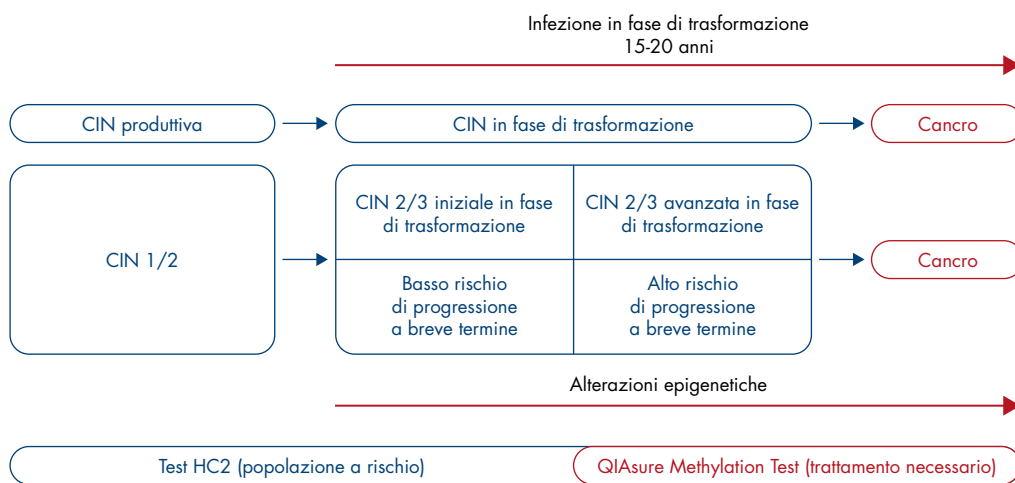


Figura 3. Eterogeneità osservata nelle lesioni CIN e rischio associato di progressione della malattia in lesioni CIN 3+ e sviluppo di cellule cancerogene. Rappresentazione schematica delle diverse lesioni osservate e associate con il rischio di progressione della malattia e di sviluppo del tumore della cervice uterina. **CIN:** neoplasia intraepiteliale cervicale.

Applicazione

QIAure Methylation Test può essere utilizzato per rilevare l'ipermetilazione dei geni *FAM19A4* e *hsa-mir124-2* e come test di follow-up per le pazienti risultate positive al test HPV DNA. Può essere inoltre utilizzato per le pazienti sottoposte a Pap test che hanno ottenuto un risultato ASC-US (cellule atipiche squamose di significato incerto). QIAure Methylation Test è in grado di rilevare

sia le lesioni CIN 3 associate a un rischio elevato di progressione dell'infezione a breve termine, sia le cellule cancerose, con un livello di sensibilità maggiore rispetto all'esame citologico o alla genotipizzazione dell'HPV 16/18 (8). QIASure Methylation Test ha inoltre una bassa sensibilità per le lesioni CIN con un basso rischio di progressione a breve termine, pertanto può essere utilizzato anche come test di triage per distinguere tra pazienti da monitorare attentamente dalle pazienti da sottoporre immediatamente a colposcopia.

Prestazioni

Mentre l'esame citologico rileva le lesioni CIN 2/3 sia iniziali che avanzate con una discreta sensibilità, QIASure Methylation è un test sensibile per le lesioni CIN avanzate in fase di trasformazione (Tabelle 1a e b) (1, 8). Questo test analizza il DNA convertito con bisolfito precedentemente estratto da campioni cervicali prelevati dal medico o da campioni vaginali autoprelevati dalla paziente (Figura 4).



Figura 4. Flusso di lavoro: dal campione cervicale al risultato finale del test di metilazione QIASure.

Tabella 1a. QIASure Methylation Test: tassi di positività con campioni cervicali prelevati dal medico

End-point clinico	Frazione	Tasso di positività (%) (IC 95%)
≤ CIN 1	24/117	20,5 (14,1-28,8)
CIN 2	16/42	38,1 (24,8-53,4)
CIN 3	20/30	66,7 (48,4-84,0)
Carcinoma a cellule squamose	59/59	100,0 (94,0-100,0)
Adenocarcinoma	10/10	100,0 (69,0-100,0)
CIN 3+*	89/99	89,9 (82,2-94,5)
Tutti i carcinomi cervicali*†	69/69	100,0 (94,0-100,0)

Tabella 1b. QIASure Methylation Test: tassi di positività con campioni vaginali autoprelevati dalle pazienti

End-point clinico	Frazione	Tasso di positività (%) (IC 95%)
≤ CIN 1	34/148	23,0 (16,9-30,4)
CIN 2	7/24	29,2 (14,6-49,8)
CIN 3	33/50	66,0 (52,0-77,7)
Carcinoma a cellule squamose	8/8	100,0 (63,1-100,0)
Adenocarcinoma	3/3	100,0 (29,2-100,0)
CIN 3+*	44/61	72,1 (59,7-81,9)
Tutti i carcinomi cervicali*†	11/11	100,0 (72,0-100,0)

* Cumulativi in questo studio.

† Carcinoma a cellule squamose e adenocarcinoma.

Nota: l'ipermetilazione dei target nei campioni delle pazienti che presentano lesioni CIN avanzate e/o un tumore della cervice uterina potrebbe non essere rilevata a causa della variabilità del campionamento, ad esempio se il campione è inadeguato.

Riferimenti bibliografici

1. De Strooper, L.M., et al. (2014) Methylation analysis of the FAM19A4 gene in cervical scrapes is highly efficient in detecting cervical carcinomas and advanced CIN2/3 lesions. *Cancer Prev. Res.* **7**, 1251–7.
2. Bierkens, M. et al. (2013) CADM1 and MAL promoter methylation levels in hrHPV-positive cervical scrapes increase proportional to degree and duration of underlying cervical disease *Int. J. Cancer* **133**, 1293–9.
3. Costello, J.F., and Plass, C. (2001) Methylation matters. *J. Med. Genet.* **38**, 285–303.
4. Wiltling, S.M., et al. (2010) Methylation-mediated silencing and tumour suppressive function of has-MiR-124 in cervical cancer. *Mol. Cancer* **9**, 167.
5. De Strooper, L.M., et al. (2014) CADM1, MAL and miR12-2 methylation analysis in cervical scrapes to detect cervical and endometrial cancer. *J. Clin. Pathol.* **67**, 1067–71.
6. De Strooper, L.M., et al. (2016) Comparing the performance of FAM19A4 methylation analysis, cytology and HPV 16/18 genotyping for the detection of cervical (pre)cancer in high-risk HPV-positive women of a gynecologic outpatient population (COMETH study). *Int. J. Cancer* **138**, 992–1002.
7. De Strooper, L.M., et al. (2016) Validation of the FAM19A4/mir124-2 DNA methylation test for both lavage- and brush-based self-samples to detect cervical (pre)cancer in HPV-positive women. *Gynecol. Oncol.* **141**, 341–7.
8. Steenbergen R. D.M., et al (2014). Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer* **14**, 395–405.
9. Luttmer R. et al. (2016) Management of high-risk HPV-positive women for detection of cervical (pre)cancer. *Expert Rev. Mol. Diagn.* **16(9)**, 961–74.

Informazioni per gli ordini

Prodotto	Contenuto	N° cat.
QIASure Methylation Test Kit	Per 72 reazioni: 2 fiale di master mix, 2 fiale di calibratore	616014
Prodotti correlati		
Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform	Termociclatore per PCR real-time e analizzatore HRM (High Resolution Melt) con 5 canali (verde, giallo, arancione, rosso, cremisi) più canale HRM, computer portatile, software, accessori: include garanzia di 1 anno su parti di ricambio e manodopera; installazione e training non inclusi	9002032
Rotor-Gene AssayManager version 1.0	Software per eseguire test di routine in associazione con gli strumenti Rotor-Gene Q e QIASymphony® RGQ; software con licenza singola per l'installazione su un computer	9022739

Nota: i profili del saggio del kit QIASure Methylation Test sono disponibili per il download dal sito www.qiagen.com.

Per le informazioni aggiornate sulla licenza e le clausole di esclusione della responsabilità per i singoli prodotti, consultare il manuale del kit QIAGEN o il manuale utente. I manuali dei kit QIAGEN possono essere scaricati dal sito www.qiagen.com o richiesti al servizio di assistenza tecnica QIAGEN o al distributore locale.

QIASure Methylation Test è destinato all'uso diagnostico in vitro.

Self-screen B.V. è il produttore legale del test QIASure Methylation.

QIASure Methylation Test è prodotto da Self-screen B.V., Biohof 15-1, 1098 RX Amsterdam, Paesi Bassi, ed è distribuito da QIAGEN in Europa.

Per maggiori informazioni, visitate il sito web www.qiagen.com/QIASure1.

Marchi commerciali: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIASymphony®, *digene*®, Rotor-Gene®, Rotor-Gene AssayManager® (Gruppo QIAGEN); PreservCyt® (Hologic, Inc.).
© 2017 QIAGEN, tutti i diritti riservati. PROM-10569-001

Ordini www.qiagen.com/shop | Assistenza tecnica support.qiagen.com | Sito web www.qiagen.com