

Profil du produit

Test QIAzure Methylation

Identifier les femmes positives au HPV présentant un risque élevé de cancer du col de l'utérus qui nécessitent un traitement immédiat

Le test QIAzure Methylation fournit une analyse quantitative basée sur la PCR en temps réel spécifique à la méthylation (qMSP) de l'hyperméthylation du promoteur des gènes suppresseurs de tumeur *FAM19A4* et *hsa-mir124-2* dans des échantillons vaginaux ou cervicaux d'ADN traité au bisulfite. L'hyperméthylation de ces gènes, indiquée par un résultat de test positif, peut être corrélée avec la présence de cellules cancéreuses et de néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) transformantes avancées, des lésions qui présentent un risque élevé d'évolution à court terme (1-2).

Le test QIAzure Methylation peut contribuer à détecter la présence de carcinomes du col de l'utérus et de néoplasies intra-épithéliales cervicales transformantes avancées, afin de discerner objectivement les infections à HPV passives de celles qui nécessitent une prise en charge immédiate.

- Sensibilité de 100 % pour l'identification du cancer du col de l'utérus dans des échantillons positifs au HPV à haut risque (1)
- Sensibilité de 67 % pour les CIN 3* (Tableau 1a) et de 100 % pour les CIN 3 transformantes avancées (1)

L'analyse et l'interprétation sont réalisées au moyen de l'instrument Rotor-Gene® Q MDx avec le logiciel Rotor-Gene AssayManager® version 1.0

Une identification précise et robuste des carcinomes et des CIN transformantes avancées

Principe

La présence du virus HPV à haut risque dans les cellules épithéliales du col de l'utérus peut conduire à des lésions transformantes chez certaines femmes et par conséquent au développement d'un cancer du col de l'utérus (1-9). Cependant, le HPV est une infection fréquente qui, dans la plupart des cas, ne provoque pas de lésions précancéreuses ou cancéreuses et est simplement éliminée par le système immunitaire de la femme. C'est l'augmentation de l'expression des oncogènes viraux E6 et E7 dans les cellules épithéliales proliférantes qui est à l'origine de la carcinogenèse induite par le HPV et induit une infection à HPV transformante. La lésion cervicale précurseur associée, également appelée lésion intra-épithéliale cervicale transformante ou CIN transformante, peut à terme évoluer en cancer du col de l'utérus (Figure 2). ▷



Figure 1. Test QIAzure Methylation. Le kit se compose d'une boîte contenant deux flacons de master mix et deux flacons de calibrateur. Le master mix est destiné à l'amplification de l'ADN converti au bisulfite préparé à partir des échantillons cervicaux cliniques. Les amorces contenues dans le master mix sont des amorces spécifiques des régions promotrices des gènes *FAM19A4* et *hsa-mir124-2* ainsi qu'une série d'amorces pour l'amplification du gène actine β (*ACTB*). Ce dernier est un gène de référence non méthylé qui sert de contrôle qualité interne de l'ADN. Le calibrateur est un plasmide linéarisé contenant des séquences des amplicons *FAM19A4*, *hsa-mir124-2* et *ACTB*.

* Certaines lésions CIN 3 non identifiées sont susceptibles de régresser spontanément s'il ne s'agit pas de CIN transformantes avancées.

Ce processus est associé à l'accumulation d'altérations épigénétiques, à savoir à une augmentation de la méthylation de l'ADN dans certains gènes suppresseurs de tumeur donnés (Figure 3). La détection de l'hyperméthylation du promoteur des gènes suppresseurs de tumeur *FAM19A4* et/ou *hsa-mir124-2* permet de distinguer les femmes présentant des CIN transformantes avancées et, par conséquent, un risque élevé de progression de la maladie à court terme, des femmes présentant des CIN transformantes de stade précoce ou productives dont le risque d'évolution vers un cancer est faible.

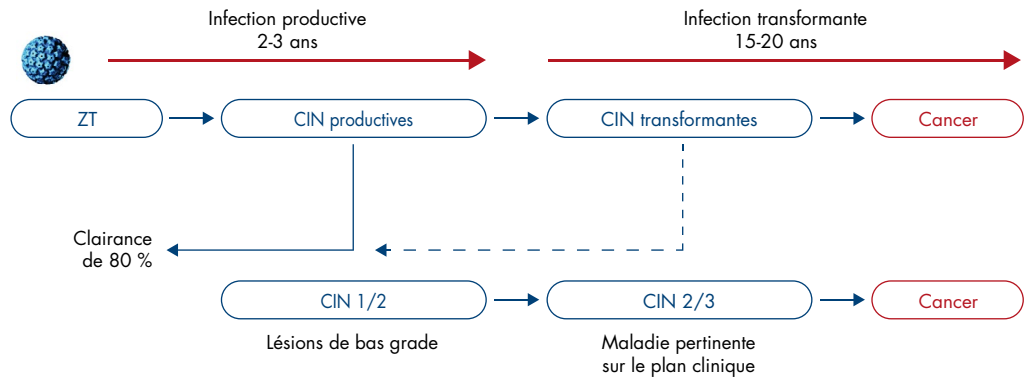


Figure 2. Histoire naturelle du développement du cancer du col de l'utérus. Représentation schématique de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus et des populations à risque associées. **CIN** : néoplasie intra-épithéliale cervicale ; **ZT** : zone de transformation.

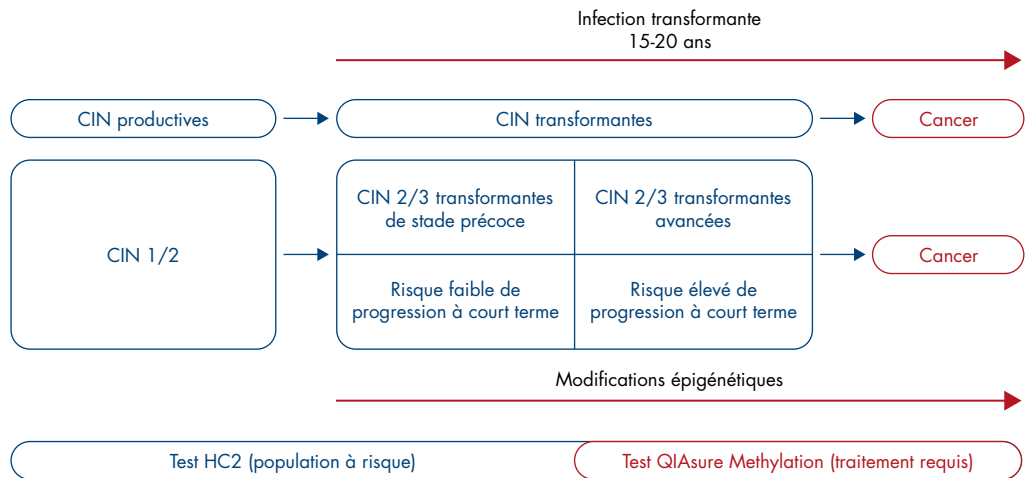


Figure 3. Une hétérogénéité est observée entre les lésions CIN et le risque associé de progression de la maladie vers des lésions CIN 3+ et des cellules carcinogènes. Représentation schématique montrant les différentes lésions observées et le risque associé de progression de la maladie et de développement d'un cancer du col de l'utérus. **CIN** : néoplasie intra-épithéliale cervicale.

Application

Le test QIASure Methylation peut être utilisé pour identifier l'hyperméthylation des gènes *FAM19A4* et *hsa-mir124-2* et constitue un test de suivi pour les femmes ayant eu un test de dépistage de l'ADN du HPV positif. Il est également indiqué aux femmes chez qui un test Pap a révélé la présence de cellules atypiques malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US).

Le test QIASure Methylation permet de détecter les CIN 3 à haut risque de progression à court terme et les cellules cancéreuses avec une sensibilité supérieure à celle de la cytologie ou du génotypage HPV 16/18 (8). Dans la mesure où le test QIASure Methylation offre une sensibilité faible pour les CIN associée à un faible risque de progression à court terme, il peut être utilisé pour le triage afin de distinguer les femmes pour lesquelles une surveillance accrue serait bénéfique des femmes qui nécessitent une coloscopie immédiate (1).

Performances

Alors que la cytologie détecte les lésions CIN 2/3 aussi bien de stade précoce que de stade avancé avec une sensibilité moyenne, le test QIASure Methylation est un test sensible aux CIN transformantes avancées, Tableaux 1a et b (1, 8). Ce test utilise l'ADN converti au bisulfite issu d'échantillons cervicaux prélevés par un médecin ou d'échantillons vaginaux auto-prélevés par la patiente, Figure 4.

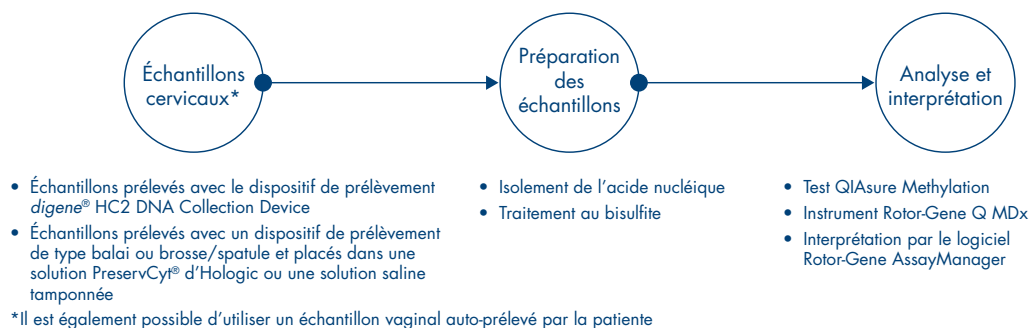


Figure 4. Flux de travail de l'échantillon cervical jusqu'au résultat du test QIASure Methylation.

Tableau 1 a. Taux de positivité du test QIASure Methylation pour les échantillons cervicaux prélevés par le médecin (10)

Critère clinique	Fraction	Taux de positivité (%) (IC à 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)
Carcinome squameux	59/59	100,0 (94,0-100,0)
Adénocarcinome	10/10	100,0 (69,0-100,0)
CIN 3+*	89/99	89,9 (82,2-94,5)
Tous carcinomes cervicaux confondus*†	69/69	100,0 (94,0-100,0)

Tableau 1 b. Taux de positivité du test QIASure Methylation dans les échantillons vaginaux auto-prélevés par la patiente à l'aide d'une brosse (10)

Critère clinique	Fraction	Taux de positivité (%) (IC à 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)
Carcinome squameux	8/8	100,0 (63,1-100,0)
Adénocarcinome	3/3	100,0 (29,2-100,0)
CIN 3+*	44/61	72,1 (59,7-81,9)
Tous carcinomes cervicaux confondus*†	11/11	100,0 (72,0-100,0)

* Cumulatif dans cette étude.

† Carcinome squameux et adénocarcinome.

Remarque : l'hyperméthylation des cibles dans les échantillons de femmes porteuses de lésions CIN avancées et/ou atteintes d'un cancer du col de l'utérus peut ne pas être détectée en raison d'une variabilité de l'échantillonnage, par exemple en cas d'échantillonnage inadéquat.

Références

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. Wiltng, 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. Steenberg 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.
10. QIAure Methylation Test Instructions for Use (Handbook). Version 1. June 2016.

Pour commander

Produit	Contenu	N° réf.
QIAure Methylation Test Kit	Pour 72 réactions : 2 flacons de master mix, 2 flacons de calibrateur	616014
Produits connexes		
Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM Platform	Instrument de PCR en temps réel et analyseur de fusion haute résolution à 5 canaux (vert, jaune, orange, rouge, pourpre) plus canal HRM, ordinateur portable, logiciel, accessoires, inclut une garantie 1 an pièces et main-d'œuvre, installation et formation non comprises	9002032
Rotor-Gene AssayManager version 1.0	Logiciel pour tests de routine utilisé en association avec les instruments Rotor-Gene Q et QIASymphony® RGQ ; logiciel à licence unique pour une installation sur un seul ordinateur	9022739

Remarque : les profils de test pour le kit de test QIAure Methylation peuvent être téléchargés sur le site : www.qiagen.com.

Pour plus d'informations lire attentivement les instructions et les clauses de responsabilité spécifiques aux produits, consulter le manuel du kit ou le manuel d'utilisation QIAGEN correspondant. Les manuels des kits et les manuels d'utilisation QIAGEN sont disponibles à l'adresse www.qiagen.com ou peuvent être demandés auprès des Services techniques QIAGEN ou de votre distributeur local.

L'appareil Rotor-Gene Q MDx est conçu pour réaliser en temps réel le cyclage thermique, la détection et/ou la quantification par le biais d'une amplification en chaîne par polymérase (PCR) dans le cadre d'applications cliniques.

Le test QIAure Methylation est un dispositif médical de diagnostic *in vitro* destiné à être utilisé par des professionnels de santé pour la détection de l'hyperméthylation des gènes FAM19A4 et hsa-mir124-2 et constitue un test de suivi pour les femmes ayant eu un test de dépistage de l'ADN du HPV positif.

Self-screen B.V. est le fabricant légal du test QIAure Methylation.

Le test QIAure Methylation est fabriqué par Self-screen B.V., Biothof 15-1, 1098 RX Amsterdam, Pays-Bas et distribué par QIAGEN en Europe.

La société QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Allemagne, est un fabricant de dispositifs médicaux *in vitro*.

Pour en savoir plus, consultez la page www.qiagen.com/QIAure1.

Marques déposées : QIAGEN®, Sample to Insight®, QIASymphony®, digene®, Rotor-Gene®, Rotor-Gene AssayManager® (groupe QIAGEN); PreservCyt® (Hologic, Inc.).
© 2017 QIAGEN, tous droits réservés. PROM-10569-001

Pour commander www.qiagen.com/shop | Support technique support.qiagen.com | Site Web www.qiagen.com