

GynTect



GynTect®

**Epigenetische Marker zur Erkennung
von Gebärmutterhalskrebs**



Schritt 1: Besuch beim Frauenarzt

Auffälliger Pap-Befund (Pap III, Pap IIID)? Und HPV positiv? Ihre Patientin ist unsicher und möchte Klarheit haben? GynTect® bietet Ihnen als Frauenarzt die Möglichkeit die Situation der Patientin besser einzuschätzen: GynTect® kann zwischen Zervikalläsionen unterscheiden, die Biopsieentnahme und ggf. Konisation erfordern und denen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit regredieren.



Schritt 2: Abstrichmedium

GynTect® wird aus konventionellem Abstrichmedium durchgeführt. ThinPrep PreservCyt® Medium (Hologic) oder STM™ (Qiagen) kann für den Abstrich verwendet werden. Bitte kontaktieren Sie Ihr Diagnostiklabor oder die oncgnostics GmbH über die Homepage, per Email, Fax oder Telefon für den Erwerb der Abstrichbestecke.



Schritt 3: Abstrichentnahme und Versendung

Verwenden Sie das zum Medium zugehörige Abstrichbesteck, entnehmen Sie den Abstrich und geben sie ihn in das Medium. Der Abstrich kann bei Raumtemperatur und normaler Post versendet werden, der Transport sollte nicht länger als 48h dauern. Die Kosten für GynTect® werden der Patientin in Rechnung gestellt, die sie entweder an ihre private Krankenkasse weitergibt oder selbst bezahlt (IGeL).



Schritt 4: Durchführung von GynTect®

Das Labor kann GynTect® innerhalb eines Tages durchführen. Der Abstrich wird im Labor bearbeitet, die Detektion der Marker erfolgt über PCR basierte Methoden. Sie erhalten das Ergebnis innerhalb weniger Tage.



Schritt 5: Eindeutige Entscheidung

Sie besprechen das Ergebnis mit Ihrer Patientin. Bei einem negativen GynTect® Ergebnis sollte Ihre Patientin keine schwergradige Läsion haben, die sich zu einem Karzinom entwickeln könnte. Eine „watchful waiting“ Strategie mit erneutem HPV-Test ist ratsam, um zu sehen, ob die HPV Infektion verschwindet. Bei einem positiven GynTect® Ergebnis wird eine Kolposkopie mit Biopsie empfohlen, um die Erkrankung zu lokalisieren. Hieraus leiten sich weitere Therapie-maßnahmen ab.

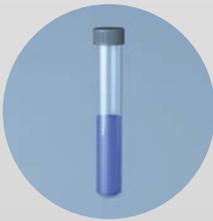
GynTect® – Testprinzip und Workflow

Das Prinzip des GynTect® Tests basiert auf der Detektion von DNA-Methylierung in humanen Genregionen der DNA. Beim Prozess der DNA-Methylierung werden Methylgruppen an die DNA angebracht, dabei handelt es sich immer um Cytosine, die in Nachbarschaft zu einem Guanin stehen, sogenannte CpG Dinukleotide.

Die Analyse der Patientenprobe umfasst 2 Schritte. Zuerst wird die DNA-Methylierung mittels Bisulfitbehandlung fixiert. Anschließend werden durch eine PCR spezifische Regionen des Genoms analysiert. Nur ursprünglich methylierte DNA Regionen werden bei der PCR amplifiziert, das Verfahren nennt sich daher auch methylierungsspezifische PCR.

Der GynTect® Test ist positiv, wenn eine bestimmte Markerkombination amplifiziert wird.

Für eine verlässliche und robuste Durchführung enthält der GynTect® Test mehrere interne Kontrollen. Desweiteren werden Positiv- und Negativkontrollen durchgeführt.

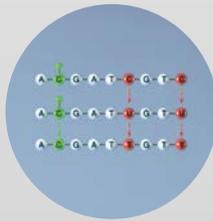


Patientenprobe:
direkte
Zellyse

1

Dauer: 30 min
Davon hands-on Zeit
5 – 15 min

Abstrichmedium:
STM™ (Qiagen) oder
ThinPrep PreservCyt®
(Hologic)

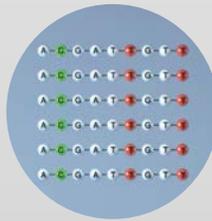


Bisulfitbehandlung:
„Fixierung“ der
DNA-Methylierung

2

Dauer: 90 min
Davon hands-on Zeit
60 min

Bisulfitbehandlung
wird mit dem EpiTect®
Fast Bisulfite Kit (Qia-
gen) durchgeführt.
Bestellung über die
oncgnostics GmbH
empfohlen.



Analytische PCR:
Detektion der
Markerregionen

3

Dauer: 130 min
Davon hands-on Zeit
10 – 30 min

GynTect® wird auf
dem Abi7500 real time
System (Life Technolog-
ies) durchgeführt.
Mehr Geräte in Arbeit.



Datenanalyse:
Interpretation der
PCR Ergebnisse

4

Hands-on Zeit:
15 min
Die Datenanalyse für
die Auswertung des
GynTect® Tests erfolgt
über eine Kalkulations-
software wie
Microsoft Excel.

Vorteile von GynTect®

GynTect® wurde als Abklärungstest basierend auf krebszellspezifischen Biomarkern entwickelt, um spezifisch diejenigen Frauen zu finden, die nach Pap-auffälligem oder HPV-positivem Testergebnis eine zu behandelnde Krebsvorstufe aufweisen. Bei positivem Testergebnis ist daher kolposkopisch unterstützte Therapie ratsam. Ein negatives Testergebnis weist auf eine leichtgradige Läsion hin, eine nicht-invasive Beobachtung der Patientin ist möglich, jedoch mit kürzeren Untersuchungsabständen aufgrund des ursprünglich positiven HPV/Pap-Tests. Generell können Tests basierend auf dem Nachweis von DNA-Methylierung in zukünftigen Screeningszenarien, basierend auf HPV-Testung, als Abklärungstests eingesetzt werden. GynTect® kann sehr einfach in den bekannten Ablauf des Frauenarztbesuches eingebunden werden, er kann aus dem gleichen Abstrich wie der HPV Test durchgeführt werden.

Positives GynTect® Ergebnis

- » Das Vorliegen einer klinisch relevanten Läsion ist sehr wahrscheinlich
- » Kolposkopisch gestützte Therapie ist ratsam, Biopsientnahme und ggf. Konisation ist notwendig

Negatives GynTect® Ergebnis

- » Das Vorliegen einer klinisch relevanten Läsion ist sehr unwahrscheinlich
- » Beobachtung unter kürzeren Intervallen aufgrund des initial auffälligen Pap/HPV-Test ist ratsam.

GynTect®: Vorteile für den Frauenarzt

- » Ein objektives Testergebnis kann der Patientin übermittelt werden
- » Überweisung an eine Spezialsprechstunde kann vermieden werden
- » Nächste Schritte können direkt besprochen werden, langes ungewisses Warten wird vermieden
- » Keine Änderungen beim regulären Arztbesuch

GynTect®: Vorteile für die Patientin

- » Keine lange Wartezeit zwischen erster Diagnose und Abklärung
- » Unnötige invasive Eingriffe können vermieden werden
- » Klassifiziert auffällige HPV/Pap-Test Ergebnisse
- » Keine Änderungen beim regulären Arztbesuch

Klinische Leistungsmerkmale von GynTect®

Die klinischen Leistungsmerkmale von GynTect® wurden in einer 280 Patientinnen umfassenden klinischen Studie bestimmt. Histologisch bestätigte Befunde lagen für 28% der Patientinnen vor: 5 CIN1, 19 CIN2, 50 CIN3 und 5 Fälle mit diagnostiziertem Karzinom (Tabelle 1). 72% aller Patientinnen wiesen einen unauffälligen zytologischen Befund (Pap I) auf, für diese Proben liegt kein histologischer Befund vor. In der Gruppe der zytologisch Unauffälligen (Pap I) wurden bei Frauen 30 Jahre und älter lediglich 1,7% GynTect® positiv getestet, keine bei den unter 30-Jährigen, so können unnötige Eingriffe vermieden werden. Die klinischen Leistungsmerkmale sind in Tabelle 2 zu sehen. GynTect® hat eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Erkennung von CIN3+ bei HPV-positiven Frauen und erkennt alle Karzinomfälle. Bei den jungen Frauen (<30 Jahre) zeigt GynTect® eine niedrigere Erkennung für CIN1 und CIN2. Gerade bei jungen Frauen ist eine hohe Regressionsrate für CIN Läsionen bekannt^{1,2}, zukünftige Studien sollen zeigen, dass nicht alle CIN Läsionen erkannt werden müssen.

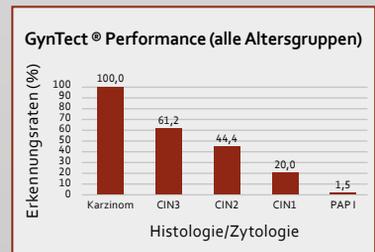
Basierend auf den vorliegenden Daten ist GynTect® in der Lage, auffällige Pap-Tests und/oder positive HPV Befunde abzuklären. Darüber hinaus ist GynTect® geeignet Karzinomfälle der Zervix zu erkennen.

Tabelle 1: Erkennungsraten sowie Studienpopulation, aufgeführt nach Befundung und Alter. 280 Patientenproben wurden insgesamt getestet, 276 zeigten valide Ergebnisse.

	Frauen ≥ 30 Jahre	Frauen < 30 Jahre	Alle
PAP I	1,7% (3/174)	0,0% (0/25)	1,5% (3/199)
CIN1	25,0% (1/4)	0,0% (0/1)	20,0% (1/5)
CIN2	50,0% (7/14)	25,0% (1/4)	44,4% (8/18)
CIN3	62,5% (20/32)	58,8% (10/17)	61,2% (30/49)
Karzinom	100% (5/5)	n/a	100% (5/5)

Tabelle 2: Klinische Leistungsmerkmale (CIN3+, CIN3 für die junge Altersgruppe), unterschieden nach Alter.

	Frauen ≥ 30 Jahre	Frauen < 30 Jahre	Alle
Sensitivität CIN3(+)	67,6%	58,8%	64,8%
Spezifität CIN3+	94,3%	96,7%	94,6%



¹ Trimble et al. 2005 Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype. Clin Cancer Res. 2005 Jul 1;11(13):4717-23.

² Östör 1993 Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993 Apr;12(2):186-92.

Herausforderung Zervixkarzinomdiagnostik

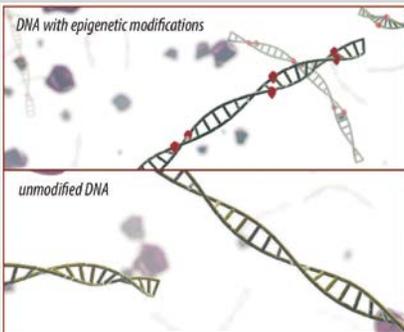
Die Einführung des Pap-Tests führte zu einem enormen Rückgang der Inzidenz und Mortalität beim Zervixkarzinom. Doch seit über zehn Jahren stagnieren die Krebsfälle, effektivere Screening- und Diagnostiktests sind daher notwendig. HPV-Tests haben im Screening und beim Patientenmanagement an Bedeutung gewonnen, doch neben der sehr hohen Sensitivität hat der HPV-Test nur sehr unzureichende Spezifität. Abklärungstests für HPV-positiv getestete Frauen sind daher dringend notwendig, um unnötige Folgeuntersuchungen bei Frauen mit HPV-Infektion, aber ohne klinisch relevante Erkrankung, zu vermeiden.

Der neue, PCR-basierte GynTect® Test ist für die Abklärung HPV-positiver und/oder Pap-auffälliger Frauen geeignet und erkennt zuverlässig Frauen mit Zervixkarzinom.

Wie funktioniert GynTect®?

Persistierende Infektionen mit hrHPV führen aufgrund der aktiven viralen Onkoproteine E6 und E7 zu genetischer Instabilität der infizierten Zellen. Daher kommt es zu Veränderungen im Erbgut der Zellen, die die Entwicklung zu einer Krebszelle bewirken. Unter anderem gibt es epigenetische Veränderungen, die eine verstärkte Methylierung bestimmter DNA Bereiche umfassen, sogenannte DNA-Methylierung.

GynTect® erkennt sechs Bereiche des humanen Erbguts, die nur bei der Entwicklung von Krebszellen methyliert vorliegen. Diese Bereiche werden bei der Entstehung von Zervixkarzinomen sehr häufig beobachtet, weshalb GynTect® spezifisch sich zu Krebszellen entwickelnde Zellen diagnostiziert anstelle einer reinen HPV-Infektion.



Kontakt

oncnostics GmbH
Winzerlaer Str. 2
07745 Jena

03641-508456
kontakt@oncnostics.com
www.oncnostics.com