

**Aptima™ HPV 16 18/45 Genotype Assay (Panther™ System)**

Használati útmutató  
*In vitro* diagnosztikai használatra  
Kizárólag USA-ba történő exportra

<b>Általános tudnivalók</b> . . . . .	<b>2</b>
Alkalmazási terület . . . . .	2
A teszt összefoglalása és leírása . . . . .	2
Az eljárás elve . . . . .	3
A biztonság és a teljesítmény összefoglalása . . . . .	3
Figyelmeztetések és óvintézkedések . . . . .	4
Reagenstárolási és -kezelési előírások . . . . .	6
Mintavétel és -tárolás . . . . .	6
<b>Panther System</b> . . . . .	<b>8</b>
Mellékelt reagensek és anyagok . . . . .	8
Szükséges, de külön beszerezhető anyagok . . . . .	9
A Panther System teszteljárás . . . . .	10
Megjegyzések az eljáráshoz . . . . .	12
<b>Minőség-ellenőrzési eljárások</b> . . . . .	<b>13</b>
<b>A tesztek értelmezése</b> . . . . .	<b>15</b>
<b>Korlátozások</b> . . . . .	<b>16</b>
<b>A Panther System várható eredményei: A magas kockázatú HPV mRNS prevalenciája</b> . . .	<b>17</b>
<b>A Panther System vizsgálat teljesítménye</b> . . . . .	<b>18</b>
<b>Irodalomjegyzék</b> . . . . .	<b>48</b>
<b>Elérhetőségek és felülvizsgálati előzmények</b> . . . . .	<b>49</b>

## Általános tudnivalók

### Alkalmazási terület

Az Aptima™ HPV 16 18/45 genotípus assay egy *in vitro* nukleinsav-amplifikációs teszt, amely a 16-os, 18-as és 45-ös humán papillomavírus (HPV) E6 és E7 messenger RNS-ének (mRNS) kvalitatív kimutatására szolgál olyan nők méhnyakmintáiból, akiknél az Aptima HPV teszt pozitív eredményt adott. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay képes megkülönböztetni a HPV 16-ot a HPV 18-tól és/vagy a HPV 45-től, de nem tesz különbséget a HPV 18 és a HPV 45 között.

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay a következő mintatípusok vizsgálatára használható a Panther System rendszerben: a PreservCyt™ oldatot tartalmazó ThinPrep™ Pap Test-hez használt üvegekbe gyűjtött méhnyakminták a Pap feldolgozás előtt vagy után, az Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit segítségével gyűjtött méhnyakminták vagy a SurePath Preservative Fluid folyadékban gyűjtött méhnyakminták.

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay rutinszerű méhnyakrákszűrésre javallott. A 16, 18 vagy 45 HPV-típusra pozitív vagy negatív eredményt adó nőt a méhnyakdiszplázia és a méhnyakrák kockázatának felmérése érdekében a szakmai orvosi irányelveknek, az egészségügyi szolgáltató által a szűrésről készített értékelésnek, a kórtörténetnek és egyéb kockázati tényezőknek megfelelően kell triage szerint ellátni/utánkövetni.

### A teszt összefoglalása és leírása

A méhnyakkarcinóma világszerte a leggyakoribb női rákbetegségek között van. A méhnyakrák kóreredete az esetek több mint 99%-ában a HPV-hez köthető.<sup>1,2,3</sup> A HPV gyakori, szexuális úton terjedő DNS-vírus, amelynek több mint 100 genotípusa van.<sup>1</sup>

A HPV vírusgenomja hozzávetőleg 7900 bázispárból álló, kétszálú, kör alakú DNS. A genom nyolc, egymást átfedő, nyitott leolvasási keretet foglal magába. Hat korai (E) gént, két késői (L) gént és egy nem transzlálódó, hosszú szabályozó régiót tartalmaz. Az L1 és az L2 gén kódolja a fő, illetve a minor kapszidfehérjét. A korai gének szabályozzák a HPV vírus replikációját. A magas kockázatú HPV genotípusokban lévő E6 és E7 gének ismert onkogének. Az E6/E7 policisztronos mRNS-ből expresszáldó fehérjék megváltoztatják a celluláris p53 és retinoblasztóma fehérjék funkcióját, ami a sejtciklus ellenőrző pontjainak károsodásához és a sejtgenom instabilitásához vezet.<sup>1,4</sup>

Ismereteink szerint tizennégy HPV genotípus patogén, illetve a méhnyakbetegség progressziójának magas kockázatával jár.<sup>5</sup> Számos vizsgálat mutatott ki összefüggést a 16-os, 18-as, 31-es, 33-as, 35-ös, 39-es, 45-ös, 51-es, 52-es, 56-os, 58-as, 59-es, 66-os és 68-as genotípus és a betegség progressziója között.<sup>2,6,7</sup> A fenti típusok valamelyikével tartósan fertőzött nőknél megnövekszik a súlyos méhnyakdiszplázia vagy méhnyakkarcinóma kialakulásának kockázata.<sup>5,8</sup>

A vizsgálatok azt mutatták, hogy a magas kockázatú HPV különböző típusai különböző mértékben hordozzák a súlyos diszplázia vagy méhnyakkarcinóma kialakulásának kockázatát. A világon diagnosztizált összes invazív méhnyakrák mintegy 80%-a a HPV 16-os, 18-as és 45-ös típusával hozható összefüggésbe.<sup>7,10</sup> Ez a három típus az összes laphámkarcinóma 75%-ában megtalálható, továbbá ezeknek a fertőzéseknek a többségében (85%-ában) jelen van a 16-os típus. Adenokarcinómáknál az esetek 80–94%-ában megtalálható a HPV 16-os, 18-as és 45-ös típusa, továbbá ezeknek a fertőzéseknek mintegy felében jelen van a 18-as és a 45-ös típus.<sup>7,10</sup> A beszámolók szerint a HPV 18-as típusának jelenléte a korai stádiumú méhnyakrákban rossz prognózissal jár együtt.<sup>11</sup> A rák megelőző elváltozások esetében tévesen alábecsülik a HPV 18-as és 45-ös típusának jelenlétét, aminek lehetséges oka, hogy a kolposzkópos vizsgálat során nem lehet hozzáférni a méhnyakcsatornában jelen lévő rejtett elváltozásokhoz.<sup>12</sup> A HPV 16-os és/vagy 18-as típusával megfertőződött nőknél a méhnyakbetegség kialakulásának kumulatív kockázata 10-szer nagyobb a többi magas kockázatú típus okozta betegség kialakulásának kockázatánál.<sup>13,14,15</sup>

## Az eljárás elve

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay három fő lépésből áll, amelyek egyetlen csőben mennek végbe: célmolekula megkötése; célszekvencia amplifikációja transzkripció által közvetített amplifikáció (TMA) útján;<sup>16</sup> amplifikáció termékeinek (amplikon) kimutatása hibridizációs védővizsgálat (HPA) útján.<sup>17</sup> A teszt részét képező belső kontroll (IC) a nukleinsav megkötés, amplifikáció és kimutatás, valamint a kezelői vagy készülékhibák monitorozására szolgál.

A mintákat mintaszállító közeget (STM) tartalmazó csőbe kell levenni vagy levétel után átvinni; ez a közeg lizálja a sejteket, valamint felszabadítja és a tárolás során védi a lebomlástól az mRNS-t. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay végrehajtása során mágneses mikrorészecskékhez kötött befogó oligomerek segítségével izolálják a mintából a cél mRNS-t. A befogó oligomerek a HPV mRNS célmolekulák specifikus régióinak megfelelő szekvenciákat és egymás utáni dezoxiadenozin csoportokat tartalmaznak. A hibridizációs lépés során a befogó oligomerek szekvenciaspecifikus régiói hozzákötődnek a HPV mRNS célmolekula specifikus régióihoz. Ezt követően a befogó oligomer-cél komplex kinyeréséhez szobahőmérsékletre kell csökkenteni a reakció hőmérsékletét. A hőmérséklet csökkenése lehetővé teszi a befogó oligomer dezoxiadenozin régiója és a kovalens kötéssel mágneses részecskékhez kapcsolt poli-dezoximidin molekulák közötti hibridizációt. Ezután mágnesek segítségével a reakciócső széléhez húzzák a mikrorészecskéket a rajtuk megkötött HPV mRNS célmolekulákkal együtt, és eltávolítják a felülúszót. A részecskék mosásával eltávolítják a visszamaradt mintamátrixot, amely esetlegesen az amplifikációt gátló anyagokat tartalmazhat.

A célszekvencia megkötése után TMA eljárással amplifikálják a HPV mRNS-t; a TMA egy transzkripció alapú nukleinsav amplifikáló módszer, amely két enzimet alkalmaz, az MMLV reverz transzkriptázt és a T7 RNS-polimerázt. A reverz transzkriptázzal a T7 RNS-polimeráz promoter szekvenciáját magában foglaló DNS kópiát készítenek a cél mRNS szekvenciáról. A T7 RNS-polimeráz a DNS kópia alapján több kópiát készít az RNS amplikonból.

Az amplikon kimutatása HPA reakcióval történik, melynek során az amplikonnak megfelelő, kemilumineszcens jelölő molekulát tartalmazó, egyszálú nukleinsav próbákat használnak. A megjelölt nukleinsav próbák specifikusan hibridizálódnak az amplikonhoz. A Selection Reagent a nem hibridizált próbákon lévő jelölés inaktiválásával különbözteti meg a hibridizált és nem hibridizált próbákat. A kimutatási lépés során a megjelölt RNS-DNS hibridek által kibocsátott fényt relatív fényegységben (RLU) kifejezett fotonjelek formájában mérik egy luminométerben. A vizsgálat végső eredményét az adott analithoz megállapított jel-határérték (S/CO) arány alapján értelmezik.

Mindegyik reakcióban IC is van, melyet a hozzáadott célmegkötő reagens (Target Capture Reagent – TCR ) tartalmaz. Az IC monitorozza a vizsgálat célmegkötő, amplifikációs és kimutatási lépéseit. A kettős kinetikájú vizsgálat (Dual Kinetic Assay – DKA) a HPV-jelek és az IC-jelek megkülönböztetésére szolgáló módszer.<sup>18</sup> Az IC és HPV 16 amplikon kimutatása gyors kinetikájú (felvillanó – flash típusú) fényemisszió alapuló próbák segítségével történik. Az egyes reakciókban az IC-jel a fénykibocsátás nagysága alapján különböztethető meg a HPV 16 jelétől. A HPV 18-ra és 45-re specifikus amplikonokat viszonylag lassabb kinetikájú (derengés – glow típusú) fényemisszió alapuló próbák segítségével mutatják ki.

## A biztonság és a teljesítmény összefoglalása

Az SSP (Summary of Safety and Performance - Biztonság és a Teljesítmény összefoglalása) elérhető az orvostechikai eszközök európai adatbázisában (Eudamed), ahol az alapvető eszközazonosítókhoz (Basic UDI-DI) kapcsolódik. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-re vonatkozó SSP kikereséséhez adja meg az alapvető eszközazonosítót (BUDI): **54200455DIAGAPTHPVGTVK**.

## Figyelmeztetések és óvintézkedések

- A. *In vitro* diagnosztikai használatra.
- B. Szakemberek általi használatra.
- C. A készülékkel kapcsolatos további specifikus figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket lásd a *Panther/Panther Fusion System kezelői kézikönyvében*.

### Laboratóriumhoz kapcsolódó

- D. Kizárólag a gyártótól beszerzett vagy a gyártó által előírt egyszer használatos laboratóriumi eszközök használhatók.
- E. Tartsa be a rutinszerű laboratóriumi óvintézkedéseket. A kijelölt munkaterületeken tilos az étkezés, ivás vagy dohányzás. A minták és a készletek reagenseinek kezelése során viseljen egyszer használatos, púdermentes kesztyűt, védőszemüveget és laborköpenyt. A minták és a készletek reagenseinek kezelését követően a kezet alaposan meg kell mosni.
- F. **Figyelmeztetés: Irritáló és maró:** Ügyeljen arra, hogy az Auto Detect 2 ne kerüljön szembe, bőrre vagy a nyálkahártyákra. Ha a folyadék bőrre vagy szembe kerül, mossa le az érintett területet vízzel. Ha a folyadék kiömlik, először hígítsa fel vízzel, majd törölje szárazra a felületet.
- G. A munkafelületeket, pipettákat és egyéb felszereléseket rendszeresen dekontaminálni kell 2,5–3,5%-os (0,35–0,5 M) nátrium-hipoklorit oldattal. A további információkat lásd a következő részben: *A Panther System teszteljárás*.


### Mintához kapcsolódó

- H. A minta épségének megőrzése érdekében megfelelő hőmérsékleti viszonyokat kell biztosítani a minta szállítása és tárolása során. A minták stabilitását kizárólag az ajánlott szállítási és tárolási körülmények között értékelték.
- I. A mintavételi/-átviteli készleteken és csöveken felsorolt lejáratási idők az átviteli helyre vonatkoznak, nem a tesztelő intézményre. A feltüntetett lejáratási idők előtt levett/átvitt minták még a lejáratási idő után is alkalmasak a tesztelésre, feltéve, hogy a mintákat a megfelelő terméktájékoztatóban közölt előírások szerint szállították és tárolták.
- J. A minták fertőzőek lehetnek. A teszt végzése során alkalmazzon általános óvintézkedéseket. A megfelelő kezelési és ártalmatlanítási módszerek meghatározása a laboratórium vezetőjének felelőssége. Ezt az eljárást kizárólag a fertőző anyagok kezelésére megfelelően kiképzett személyzet hajthatja végre.
- K. A minták kezelési lépései során óvakodjon a keresztszennyeződéstől. Ügyeljen arra, hogy a mintatartályok ne érintkezzenek egymással, és az ártalmatlanítás során ne vigye az elhasznált anyagokat a nyitott tartályok fölé. Ha megérinti a mintát, cserélje le a kesztyűjét.
- L. Az átszűrt csőkupakokból bizonyos körülmények között folyadék folyhat ki. A további információkat lásd a következő részben: *A Panther System teszteljárás*.
- M. Ha a minta levételéhez használt eszköz a mintacsőben maradt, a ThinPrep folyékony citológiai mintákat és az Aptima Cervical Specimen Collection and Transport (CSCT – cervikális mintagyűjtés és szállítás) típusú mintákat el kell vetni.
- N. A SurePath folyékony citológiai mintákat el kell vetni, ha a minta levételéhez használt eszköz nincs a mintavételi csőben.

**Vizsgálathoz kapcsolódó**

- O. A reagenseket a megadott hőmérsékleten kell tárolni. A nem az előírt módon tárolt reagensek befolyásolhatják a vizsgálat teljesítőképességét.
- P. Kerülje a reagensek mikrobiális vagy ribonukleázzal történő kontaminációját.
- Q. Ne használja a készletet a lejárat idején túl.
- R. Ne cserélje ki, keverje össze vagy kombinálja az eltérő tételszámú készletekben lévő reagenseket vagy kalibrátorokat.
- S. Az Aptima Assay Fluids és Auto Detect Reagents nem részei a törzstételnek; ezekből bármelyik tétel használható.
- T. A pontos teszteredmények előfeltétele a vizsgálati reagensek alapos összekeverése.
- U. Hidrofób dugót tartalmazó hegyeket kell használni.
- V. A készletben lévő egyes reagensek R- és S-mondatokkal vannak ellátva.

**Megjegyzés:** A veszélyjelző mondatok megfelelnek az EU biztonsági adatlapokon (Safety Data Sheets, SDS) alkalmazott osztályoknak. Az Ön régiójában használt veszélyjelző információkat lásd a weboldalunkon – [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com) – található biztonsági adatlap könyvtár régióspecifikus biztonsági adatlapján (SDS). A szimbólumokra vonatkozó további információkkal kapcsolatban lásd a szimbólumok értelmezését: [www.hologic.com/package-inserts](http://www.hologic.com/package-inserts).

<b>EU H-mondatok</b>	
	<p><b>Selection Reagent</b> BÓRSÁV, 1–5%</p> <p><b>FIGYELMEZTETÉS</b> H315 – Bőrirritáló hatású</p>
—	<p><b>Target Capture Reagent</b> HEPES 5 – 10% EDTA, 1–5% LÍTIUM-HIDROXID, MONOHIDRÁT 1–5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását P280 – Szemvédő/arcvédő használata kötelező</p>
—	<p><b>Amplifikációs reagens</b> HEPES, 25–30%</p> <p>—</p> <p>H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását P280 – Szemvédő/arcvédő használata kötelező</p>
—	<p><b>Enzyme Reagent</b> HEPES, 1–5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását P280 – Szemvédő/arcvédő használata kötelező</p>

**Probe Reagent**

LAURIL-SZULFÁT, LÍTIUMSÓ 35–40%

BOROSTYÁNKÓSAV 10–15%

LÍTIUM-HIDROXID, MONOHIDRÁT 10–15%

H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz

P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását

P280 – Szemvédő/arcvédő használata kötelező

**Reagenstárolási és -kezelési előírások**

Ne használja a reagenseket az üvegeken feltüntetett lejárati idő után. További előírásokat lásd alább.

A. Az alábbi reagenseket kézhezvételük után 2–8 °C hőmérsékleten (hűtve) kell tárolni:

HPV 16 18/45 Amplification Reagent

HPV 16 18/45 Enzyme Reagent

HPV 16 18/45 Probe Reagent

HPV 16 18/45 Internal Control Reagent

HPV 16 18/45 Positive Calibrator és HPV 16 18/45 Negative Calibrator

B. Az alábbi reagenseket 15–30 °C-on (szobahőmérsékleten) kell tárolni:

HPV 16 18/45 Amplification Reconstitution Solution

HPV 16 18/45 Enzyme Reconstitution Solution

HPV 16 18/45 Probe Reconstitution Solution

HPV 16 18/45 Target Capture Reagent

HPV 16 18/45 Selection Reagent

C. Feloldást követően az alábbi reagensek 2–8 °C-on tárolva 30 napig stabilak:

HPV 16 18/45 Amplification Reagent

HPV 16 18/45 Enzyme Reagent

HPV 16 18/45 Probe Reagent

D. A Working Target Capture Reagent (wTCR) 15–30 °C-on tárolva 30 napig stabil. Nem szabad hűtve tárolni.

E. A fel nem használt feloldott reagenseket és a wTCR reagenst ártalmatlanítani kell 30 nap után vagy a törzstétel lejárati ideje után, amelyik hamarabb következik be.

F. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay reagensei a Panther System készülékben tárolva összesen 72 órán át stabilak.

G. A Probe Reagent és a Reconstituted Probe Reagent fényérzékeny. Ezek a reagensek fénytől védve tárolandók.

H. **Ne fagyassza le a reagenseket.**

**Mintavétel és -tárolás**

A. Mintavétel és -feldolgozás

*ThinPrep* folyékony citológiai minták

1. A méhnyakmintákat méhlesöprő kefe vagy citokefe/spatula mintavételi eszközzel, PreservCyt Solution oldatot tartalmazó ThinPrep Pap Testhez használt üvegekbe kell levenni a gyártói utasításoknak megfelelően.

2. A ThinPrep 5000 Processor, ThinPrep 5000 Processor with Autoloader vagy ThinPrep Genesis Processor készülékeken való feldolgozás előtt vagy után vigyen át 1 mL ThinPrep folyékony citológiai mintát az Aptima Specimen Transfer csőbe, az Aptima Specimen Transfer Kit terméktájékoztatójában leírt útmutatás szerint.

#### *SurePath folyékony citológiai minták*

1. A SurePath folyékony citológiai mintákat a SurePath Pap Test és/vagy a PrepStain System utasításoknak megfelelően kell levenni.
2. Vigye át a SurePath folyékony citológiai mintákat Aptima Specimen Transfer csőbe az Aptima Specimen Transfer Kit terméktájékoztatójában leírt utasítások szerint.

#### *Aptima Cervical Specimen Collection és Transport Kit minták*

A mintákat a CSCT Kit használati utasítása szerint kell levenni.

### B. Szállítás és tesztelés előtti tárolás

#### *ThinPrep folyékony citológiai minták*

1. A ThinPrep folyékony citológiai mintákat 2–30 °C-on kell szállítani.
2. A mintákat a levételüktől számított 105 napon belül át kell vinni egy Aptima Specimen Transfer csőbe.
3. Az átvitel előtt a ThinPrep folyékony citológiai mintákat 2–30 °C-on kell tárolni, de legfeljebb 30 napig tárolhatók 8 °C-ot meghaladó hőmérsékleten.
4. Az Aptima Specimen Transfer csőbe átvitt ThinPrep folyékony citológiai mintákat 60 napig 2–30 °C-on lehet tárolni.
5. Ha ennél hosszabb tárolásra van szükség, akkor a ThinPrep folyékony citológiai minták vagy a Specimen Transfer csőbe átvitt hígított ThinPrep folyékony citológiai minták –20 és –70 °C között legfeljebb 24 hónapig tárolhatók.

#### *SurePath folyékony citológiai minták*

1. A SurePath folyékony citológiai mintákat 2–25 °C-on kell szállítani.
2. A mintákat a levételüktől számított 7 napon belül át kell vinni egy Aptima Specimen Transfer csőbe.
3. Átvitel előtt a SurePath folyékony citológiai mintákat 2–25 °C-on kell tárolni.
4. Az Aptima Specimen Transfer csőbe átvitt SurePath folyékony citológiai mintákat 7 napig 2–25 °C-on lehet tárolni.
5. Az átvitt SurePath mintákat az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay elvégzése előtt Aptima Transfer Solution oldattal kell kezelni. A kezelt minták 2–8 °C-on legfeljebb 17 napig tárolhatók az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-vel való vizsgálat elvégzése előtt. A további részleteket lásd a Specimen Transfer készlet terméktájékoztatójában.

#### *Aptima Cervical Specimen Collection és Transport Kit minták*

1. A minták 2–30 °C-on legfeljebb 60 napig tárolhatók.
2. Ha ennél hosszabb tárolásra van szükség, az átvitelikészlet-minták –20 és –70 °C között legfeljebb 24 hónapig tárolhatók.

### C. Mintatárolás tesztelés után

1. A tesztelt mintákat felállítva, állványon kell tárolni.
2. A mintatartó csöveket friss, átlátszó műanyaggal vagy fóliával kell lefedni.
3. Ha fagyasztani vagy szállítani kell a vizsgált mintákat, távolítsa el az átszűrhető kupakot a mintatartó csövekről, és tegyen a helyükre új, nem átszűrhető kupakot. Ha másik intézménybe kell szállítani a mintákat tesztelés céljából, mindvégig meg kell őrizni az előírt hőmérsékletet. A korábban vizsgált és újra lefedett minták felbontása előtt a csöveket 5 percig 420 relatív centrifugális erőt (RCF) alkalmazva centrifugálni kell, hogy az összes folyadék a cső aljára kerüljön.

**Megjegyzés:** A minták szállítását a vonatkozó helyi, nemzeti és nemzetközi szállítási előírásoknak megfelelően kell végezni.

## Panther System

## Mellékelt reagensek és anyagok

**Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay**, 100 teszt (3 doboz), kat.sz.: 303236

A kalibrátorokat külön lehet beszerezni. Az egyes kalibrátordobozok katalógusszámát lásd alább.

**Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Hűtött doboz**  
(kézhezvétel után 2–8 °C-on kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
<b>A</b>	<b>HPV 16 18/45 Amplification Reagent</b> <i>Nem fertőző nukleinsavak &lt; 5% térfogatnövelő szert tartalmazó, pufferelt oldatban szárítva.</i>	1 üveg
<b>E</b>	<b>HPV 16 18/45 Enzyme Reagent</b> <i>Reverz transzkriptáz és RNS polimeráz &lt; 10% térfogatnövelő szert tartalmazó, HEPES-sel pufferelt oldatban szárítva.</i>	1 üveg
<b>P</b>	<b>HPV 16 18/45 Probe Reagent</b> <i>Nem fertőző kemilumineszcens DNS próbák (&lt; 500 ng/üveg) &lt; 5% detergenst tartalmazó borostyánkősav pufferes oldatban szárítva.</i>	1 üveg
<b>IC</b>	<b>HPV 16 18/45 Internal Control Reagent</b> <i>Nem fertőző RNS transzkriptum &lt; 5% detergenst tartalmazó pufferelt oldatban.</i>	1 üveg

**Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay szobahőmérsékletű doboz**  
(kézhezvétel után 15–30 °C-on kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
<b>AR</b>	<b>HPV 16 18/45 Amplification Reconstitution Solution</b> <i>Tartósítószereket tartalmazó vizes oldat.</i>	1 üveg
<b>ER</b>	<b>HPV 16 18/45 Enzyme Reconstitution Solution</b> <i>Felületaktív anyagot és glicerint tartalmazó, HEPES-sel pufferelt oldat.</i>	1 üveg
<b>PR</b>	<b>HPV 16 18/45 Probe Reconstitution Solution</b> <i>&lt; 5% detergenst tartalmazó borostyánkősav pufferes oldat.</i>	1 üveg
<b>S</b>	<b>HPV 16 18/45 Selection Reagent</b> <i>Felületaktív anyagot tartalmazó, 600 mM borátpufferes oldat.</i>	1 üveg
<b>TCR</b>	<b>HPV 16 18/45 Target Capture Reagent</b> <i>Szilárd fázist és befogó oligomereket tartalmazó pufferelt oldat (&lt; 0,5 mg/mL).</i>	1 üveg
	<b>Feloldáshoz használt feltétek</b>	3
	<b>Törzstétel vonalkódos lapja</b>	1 lap



**Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Calibrators Box (kat.sz.: 303235)**  
(kézhezvétel után 2–8 °C-on kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
<b>PCAL1</b>	<b>HPV 16 18/45 Positive Calibrator 1</b> <i>Nem fertőző HPV 18 in vitro transzkriptum, 750 kópia/ml, &lt; 5% detergenst tartalmazó pufferelt oldatban.</i>	5 üveg
<b>PCAL2</b>	<b>HPV 16 18/45 Positive Calibrator 2</b> <i>Nem fertőző HPV 16 in vitro transzkriptum, 1000 kópia/mL, &lt; 5% detergenst tartalmazó pufferelt oldatban.</i>	5 üveg
<b>NCAL</b>	<b>HPV 16 18/45 Negative Calibrator</b> <i>&lt; 5% detergenst tartalmazó pufferelt oldat.</i>	5 üveg

### Szükséges, de külön beszerezhető anyagok

**Megjegyzés:** Ellenkező megjegyzés hiányában a Hologic által értékesített anyagok mellett fel van tüntetve a katalógusszám.

	Kat.sz.:
Panther System	303095
Panther Run Kit	303096
<i>Aptima Assay Fluids Kit</i> ( <i>Aptima Wash Solution (mosóoldat), Aptima Buffer for Deactivation Fluid</i> ( <i>dezaktivációsoldat-puffer</i> ) és <i>Aptima Oil Reagent (olajreagens)</i> )	303014
<i>Aptima Auto Detect Kit</i>	303013
<i>Multi-tube units (MTUs) (többcsöves egységek)</i>	104772-02
<i>Panther Waste Bag Kit (hulladékzsákkészlet)</i>	902731
<i>Panther Waste Bin Cover (hulladéktároló fedél)</i>	504405
Hegyek, 1000 µL, filterrel, vezetőképes, folyadékérzékelős, egyszer használatos. <i>Nem minden termék érhető el minden régióban. Régióspecifikus információkért forduljon képviselőjéhez</i>	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima Specimen Transfer Kit	301154C
Aptima Specimen Transfer Kit — nyomtatható	PRD-05110
Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit	302657
Aptima Penetrable Caps	105668
Replacement non-penetrable caps	103036A
Tartalék kupakok 100 tesztkészlethez:	
<i>Amplification Reagent és Probe Reagent rekonstitúciós oldatok</i>	CL0041
<i>Enzyme Reagent rekonstitúciós oldat</i>	CL0041
<i>TCR és Selection Reagent</i>	501604
Fehéritőszert, 5–8,25% (0,7–1,16 M) nátrium-hipoklorit oldat	—
Eldobható hintőpormentes kesztyűk	—
Műanyag hátoldalú laboratóriumi terítők	—
Szálmentes törülköző	—
Pipetta	—
Aptima Transfer Solution Kit (kizárólag SurePath mintákhoz)	303658

### Opcionális anyagok

	<u>Kat.sz.</u>
Bleach Enhancer for Cleaning	302101

## A Panther System teszteljárás

**Megjegyzés:** A Panther System készülékre vonatkozó további eljárásleírásokat lásd a Panther/ Panther Fusion System kezelői kézikönyvében.

### A. A munkaterület előkészítése

Tisztítsa meg a reagensek és minták készítéséhez használt munkafelületeket. Törölje le a munkafelületeket 2,5–3,5%-os (0,35–0,5 M) nátrium-hipoklorit oldattal. Hagyja, hogy a nátrium-hipoklorit oldat legalább 1 percig érintkezzen a felületekkel, majd öblítse le vízzel. Ne hagyja megszáradni a nátrium-hipoklorit oldatot. Takarja le a reagensek és minták készítéséhez használt munkafelületeket tiszta, műanyag hátlappal borított, nedvszívó laboratóriumi terítővel.

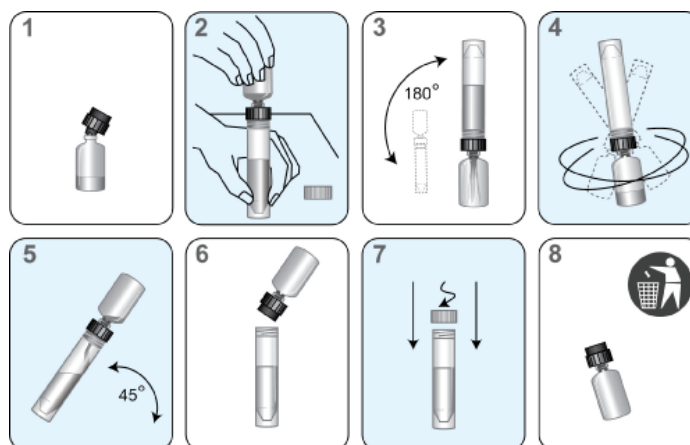
### B. Reagens-előkészítés új készlethez

**Megjegyzés:** Mindig kezdje a reagensek feloldásával, és csak utána kezdje el a munkát a Panther System készüléken.

1. Az Amplification, Enzyme és Probe reagensek feloldásához keverje össze a liofilizált reagenst a rekonstituáló oldattal. A hűtve tárolt rekonstituáló oldatokat használat előtt szobahőmérsékletre kell melegíteni.
  - a. Párosítsa össze az egyes rekonstituáló oldatokat a megfelelő liofilizált reagenssel. A feloldáshoz használt feltét csatlakoztatása előtt győződjön meg arról, hogy a rekonstituáló oldat és a reagens címkéje azonos színű.
  - b. A törzstétel vonalkódos lapja (Master Lot Barcode Sheet) segítségével ellenőrizze, hogy megfelelő reagenseket párosított-e össze.
  - c. Vegye le a liofilizált reagens porüvegéről a kupakot, és határozott mozdulattal illessze be a feltét bevágott végét a porüveg nyílásába (1. ábra, 1. lépés).
  - d. Nyissa fel a megfelelő rekonstituáló oldatot, és helyezze a kupakját tiszta, lefedett munkafelületre.
  - e. Támassza meg az oldat üvegét az asztalon, és határozott mozdulattal illessze be a feltét másik végét az üvegbe (1. ábra, 2. lépés).
  - f. Lassan fordítsa fejjel lefelé az így összekapcsolt üvegeket. Hagyja, hogy az oldat lefolyjon az üvegből a porüvegbe (1. ábra, 3. lépés).
  - g. Óvatosan forgatva keverje meg az oldatot a por és az oldat alapos összekeveréséhez. Ügyeljen arra, hogy ne képződjön hab az üveg mozgatása közben (1. ábra, 4. lépés).
  - h. Várja meg, amíg a liofilizált reagens teljesen feloldódik, majd ismét fordítsa meg az üvegeket 45° -os dőlésszöveget használva a habképződés minimalizálása érdekében (1. ábra, 5. lépés). Hagyja, hogy a folyadék lefolyjon a műanyag üvegbe.
  - i. Vegye le a feltétet és a porüveget (1. ábra, 6. lépés).
  - j. Helyezze vissza a műanyag porüveg kupakját. Írja fel a kezelő monogramját és a feloldás dátumát a címkére (1. ábra, 7. lépés).
  - k. Ártalmatlanítsa a használt feltétet és üveget (1. ábra, 8. lépés).

**Figyelmeztetés:** Reagensek feloldása során kerülje a habképződést. A hab zavarja a Panther System készülék szintérzékelő funkcióját.

**Megjegyzés:** A rendszerbe való betöltés előtt óvatosan fejjel lefelé fordítva alaposan keverje össze az amplifikációs reagenst, enzimreagenst, próbareagenst és szelektív reagenst. Eközben kerülje a habképződést.



1. ábra Reagens feloldása – Panther System

2. Készítse el a Target Capture Reagent (wTCR) munkaoldatot:
  - a. Párosítsa össze a megfelelő TCR és IC üvegeket.
  - b. A törzstétel vonalkódos lapja (Master Lot Barcode Sheet) segítségével ellenőrizze, hogy megfelelő reagenseket párosított-e össze a készletből.
  - c. Nyissa fel a TCR üvegét, és helyezze a kupakját tiszta, lefedett munkafelületre.
  - d. Nyissa fel az IC üvegét és töltse az üveg teljes tartalmát a TCR üvegébe. Várható, hogy kis mennyiségű folyadék az IC üvegben marad.
  - e. Helyezze fel a TCR kupakját, és óvatosan forgassa az üveget a tartalom összekeveréséhez. Kerülje a habképződést ebben a lépésben.
  - f. Írja fel a kezelő monogramját és az aktuális dátumot a címkére.
  - g. Ártalmatlanítsa az elhasznált IC üveget és a kupakját.
  - h. A wTCR reagensben csapadék képződhet, ami térfogatigazolási hibák miatt érvénytelen eredményekhez vezethet. A csapadék feloldásához melegítse a wTCR reagenst 42–60 °C-on legfeljebb 90 percig. Használat előtt hagyja a wTCR reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha nem oldható fel a csapadék.
3. A Selection Reagent előkészítése
  - a. A törzstétel vonalkódos lapja (Master Lot Barcode Sheet) segítségével erősítse meg, hogy a reagens a készlethez tartozik.
  - b. Ha a Selection reagens csapadékot tartalmaz, melegítse 60 °C ± 1 °C-on legfeljebb 45 percig a csapadék feloldódásának megkönnyítése érdekében. 5–10 percenként óvatosan keverje össze a flakon tartalmát. Használat előtt hagyja a Selection reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha a csapadék nem oldható fel vagy nem oldható fel teljesen (az oldat zavaros marad).

**Megjegyzés:** A rendszerbe töltés előtt fejjel lefelé fordítva óvatosan keverje össze mindegyik reagensüveg tartalmát. Eközben kerülje a habképződést.

#### C. Előzőleg feloldott reagens előkészítése

1. Az előzőleg feloldott Amplification, Enzyme és Probe reagenseket hagyni kell szobahőmérsékletre melegedni (15–30 °C) a vizsgálat elindítása előtt.
2. Ha a feloldott Probe reagensben csapadék képződött és szobahőmérsékleten nem oldható fel, melegítse legfeljebb 60 °C-on 1–2 percig. Ne használja, ha a csapadék nem oldható fel vagy nem oldható fel teljesen (az oldat zavaros).
3. Ha a wTCR csapadékot tartalmaz, melegítse 42–60 °C-on legfeljebb 90 percig. Használat előtt hagyja a wTCR reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha nem oldható fel a csapadék.

4. Ha a Selection reagens csapadékot tartalmaz, melegítse  $60\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ -on legfeljebb 45 percig a csapadék feloldódásának megkönnyítése érdekében. 5–10 percenként óvatosan keverje össze a flakon tartalmát. Használat előtt hagyja a Selection reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha a csapadék nem oldható fel vagy nem oldható fel teljesen (az oldat zavaros marad).
5. A rendszerbe töltés előtt fejjel lefelé fordítva óvatosan keverje össze mindegyik reagensüveg tartalmát. Eközben kerülje a habképződést.
6. A reagensüvegeket nem szabad utántölteni. A Panther System készülék felismeri és elutasítja az utántöltött üvegeket.

#### D. Mintakezelés

1. A feldolgozás előtt hagyja, hogy a minták (kalibrátorok, minták és a felhasználó által biztosított, minőségellenőrzéshez használt külső kontrollminták) szobahőmérsékletűre melegedjenek.
2. **Ne vortexelje a mintákat.**
3. Az állványba való betöltés előtt vizsgálja meg a mintacsöveket. Ha valamelyik mintacső buborékokat tartalmaz, vagy a szokásosnál alacsonyabb a benne lévő minta térfogata, a cső centrifugálásával (5 perc, 420 RCF) biztosítsa, hogy ne maradjon folyadék a kupakban.

**Megjegyzés:** A 3. lépés figyelmen kívül hagyása esetén kifolyhat a mintacső kupakjában maradt folyadék.

#### E. A rendszer előkészítése

Állítsa be a rendszert a *Panther/Panther Fusion System kezelői kézikönyve* és a *Megjegyzések az eljáráshoz* című alábbi részben leírtaknak megfelelően. Ügyeljen arra, hogy megfelelő méretű reagensállványokat és TCR adaptereket használjanak.

## Megjegyzések az eljáráshoz

### A. Kalibrátorok

1. Ahhoz, hogy a Panther System készüléken megfelelően működjön az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szoftvere, a Negative Calibrator és a Positive Calibrator mintákból két-két példány (párhuzamos) szükséges. A két kalibrátorból egy-egy üveget valamelyik mintabeviteli sor bármelyik állványpozíciójába be lehet tölteni a Panther System készüléken. A minták pipettázása akkor indul el, ha az alábbi feltételek egyike teljesül:
  - a. A Panther System a Positive és Negative Calibrator feldolgozását végzi.
  - b. A Panther System érvényes kalibrátoreredményeket regisztrált.
2. Miután kipipettázták a kalibrátorokat a csövekbe és folyamatban van a feldolgozásuk egy adott reagenskészlet mérése során, az adott reagenskészlethez kapcsolódó minták 24 óráig futtathatók, kivéve, ha:
  - a. A kalibrátorok érvénytelenek.
  - b. A vizsgálathoz kapcsolódó reagenskészletet eltávolították a Panther System rendszerből.
  - c. A kapcsolódó reagenskészlet meghaladta a stabilitási határértékeket.
3. Ha kettőnél több példányt próbál pipettázni egy kalibrátorcsőből, elégtelen mennyiség miatti hibát idézhet elő.

### B. Hőmérséklet

A szobahőmérséklet definíció szerint  $15\text{--}30\text{ °C}$ .

### C. Púderes kesztyűk

Mint más reagensrendszerek esetében, az egyes típusú kesztyűkön található túlzott mennyiségű púder a felnyitott csövek kontaminációjához vezethet. Púdermentes kesztyűk használata javasolt.

## Minőség-ellenőrzési eljárások

### A. A futtatás érvényességi feltételei

A szoftver automatikusan meghatározza a futtatás érvényességét. A szoftver az alábbi esetekben érvényteleníti a futtatást:

- Egynél több érvénytelen Negative Calibrator példány volt.
- Egynél több érvénytelen Positive Calibrator 1 példány volt.
- Egynél több érvénytelen Positive Calibrator 2 példány volt.
- 6 érvénytelen kalibrátorpéldányból 1-nél többet kombináltak.

A futtatást a kezelő is érvénytelenítheti, ha műszaki, kezelői vagy készülékhibát figyel meg és dokumentál a vizsgálat futtatása során.

Az érvénytelen futtatást meg kell ismételni. A megszakított futtatást meg kell ismételni.

### B. A kalibrátorok elfogadási kritériumai

Az alábbi táblázat meghatározza a Negative Calibrator és Positive Calibrator példányok RLU kritériumait.

	Panther System
<b>Negative Calibrator</b>	
18/45 RLU	$\geq 0$ és $\leq 60\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\geq 75\ 000$ és $\leq 300\ 000$ RLU
<b>Positive Calibrator 1</b>	
18/45 RLU	$\geq 800\ 000$ és $\leq 2\ 200\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\leq 475\ 000$ RLU
<b>Positive Calibrator 2</b>	
18/45 RLU	$\leq 115\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\geq 625\ 000$ és $\leq 4\ 000\ 000$ RLU

### C. IC levágási érték

Az IC küszöbértéket az érvényes Negative Calibrator példányok IC/16 analítjéből lehet meghatározni.

$$\text{IC határérték} = 0,5 \times [\text{érvényes Negative Calibrator példányok átlagos IC/16 RLU értéke}]$$

### D. Analit 16 küszöbérték

A HPV 16 esetében az analit küszöbértékét az érvényes Negative Calibrator példányok és az érvényes Positive Calibrator 2 példányok IC/16 RLU jeléből lehet meghatározni.

$$\text{Analit 16 küszöbérték} = 2 \times [\text{érvényes Negative Calibrator példányok átlagos IC / 16 RLU értéke}] + 0,1 \times [\text{érvényes Positive Calibrator 2 példányok átlagos IC/16 RLU értéke}]$$

### E. Analit 18/45 küszöbérték

A HPV 18/45 esetében az analit küszöbértéket az érvényes Negative Calibrator példányok és az érvényes Positive Calibrator 1 példányok 18/45 RLU jeléből lehet meghatározni.

$$\text{Analit 18/45 küszöbérték} = 1 \times [\text{érvényes Negative Calibrator példányok átlagos 18/45 RLU értéke}] + 0,18 \times [\text{érvényes Positive Calibrator 1 példányok átlagos 18/45 RLU értéke}]$$

## F. Analit 16 jel:küszöbérték arány (S/CO)

A HPV 16 esetében az analit S/CO arányát a vizsgálati minta IC/16 RLU jeléből és a futtatásra vonatkozó analit 16 küszöbértékből lehet kiszámítani.

$$\text{Analit 16 S/CO} = \frac{\text{vizsgálati minta IC/16 RLU értéke}}{\text{analit 16 küszöbérték}}$$

## G. Analit 18/45 jel:küszöbérték arány (S/CO)

A HPV 18/45 esetében az analit S/CO arányát a vizsgálati minta 18/45 RLU jeléből és a futtatásra vonatkozó analit 18/45 küszöbértékből lehet kiszámítani.

$$\text{Analit 18/45 S/CO} = \frac{\text{vizsgálati minta 18/45 RLU értéke}}{\text{analit 18/45 küszöbérték}}$$

## A tesztek értelmezése

A vizsgálat szoftvere automatikusan megállapítja a teszteredményeket. Az IC RLU és S/CO arányok alapján a teszt eredménye a következő lehet: HPV 16-ra és HPV 18/45-re is negatív, HPV 16-ra negatív és HPV 18/45-re pozitív, HPV 16-ra pozitív és HPV 18/45-re negatív, HPV 16-ra és HPV 18/45-re is pozitív, vagy érvénytelen, lásd az alábbi táblázatot. A teszt eredménye olyan esetben is érvénytelen lehet, ha más paraméterek (pl. abnormális lefutású görbe) a várt normál tartományon kívül esnek. Az érvénytelen tesztek meg kell ismételni.

A CSCT Kit mintákból hígíthatók az esetlegesen jelen lévő gátló anyagok hatásának csökkentése érdekében. Hígítson 1 rész érvénytelen mintát 8 rész mintaszállító közeggel (ez a CSCT Kit csöveiben lévő oldat); pl. mérjen be 4,5 ml mintaszállító közeget egy új CSCT Kit csőbe, majd adjon hozzá 560 µl mintát. Óvatosan fordítsa meg a hígított mintát az összekeveréshez; kerülje a habképződést. Tesztelje a hígított mintát a szabványos teszteljárás szerint.

**Megjegyzés:** Érvénytelen hígított mintát nem szabad tovább hígítani. Ha egy hígított minta érvénytelen eredményt ad, új mintát kell venni a betegtől.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay eredménye	Kritériumok
<b>16 – negatív 18/45 – negatív</b>	IC/HPV 16 RLU $\geq$ IC küszöbérték és HPV 16 S/CO $<$ 1,00 és HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
<b>16 – negatív 18/45 – pozitív</b>	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 és HPV 18/45 S/CO $\geq$ 1,00 és HPV 18/45 RLU $\leq$ 3 000 000
<b>16 – pozitív 18/45 – negatív</b>	HPV 16 S/CO $\geq$ 1,00 és IC/HPV 16 RLU $\leq$ 4 000 000 és HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
<b>16 – pozitív 18/45 – pozitív</b>	HPV 16 S/CO $\geq$ 1,00 és IC/HPV 16 RLU $\leq$ 4 000 000 és HPV 18/45 S/CO $\geq$ 1,00 és HPV 18/45 RLU $\leq$ 3 000 000
<b>Érvénytelen</b>	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 és HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00 és IC/HPV 16 RLU $<$ IC küszöbérték vagy IC/HPV 16 RLU $>$ 4 000 000 vagy HPV 18/45 RLU $>$ 3 000 000

## Korlátozások

- A. Kizárólag a rendeltetésszerű használatban szereplő mintatípusok kerültek vizsgálatra.
- B. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay teljesítményét nem értékelték HPV ellen beoltott személyeknél.
- C. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay teljesítményét nem értékelték az olyan esetekben, ahol szexuális abúzus gyanúja merült fel.
- D. A HPV fertőzés előfordulása egy populációban hatással lehet a teszt teljesítőképességére. A teszt pozitív prediktív értéke csökken alacsony prevalenciájú populációk vagy fertőzési kockázattal nem bíró személyek vizsgálata esetén.
- E. Azok a ThinPrep folyékony citológiai minták, amelyek a ThinPrep Pap Test tárgylemez-előkészítést követően kevesebb, mint 1 mL mintát tartalmaznak, nem alkalmasak az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay elvégzésére.
- F. A helytelen mintavétel, -tárolás vagy -feldolgozás befolyásolhatja a teszteredményt.
- G. Az Internal Control (belső kontroll) a teszt célszekvencia-befogási, amplifikációs és detektálási lépéseinek ellenőrzésére szolgál, nem pedig a cervikális mintavétel megfelelőségének ellenőrzésére.
- H. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay negatív eredménye nem zárja ki a citológiai abnormalitások lehetőségét, illetve CIN2, CIN3 vagy rákbetegség későbbi kialakulásának vagy rejtett jelenlétének lehetőségét.
- I. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay kvalitatív eredményt ad. Ebből következően nincs összefüggés a pozitív tesztjelzés erőssége és az mRNS expressziós szintje között a mintában.
- J. A magas kockázatot jelentő (16-os, 18-as és 45-ös típusú) HPV mRNS-láncok azonosítása a mintában található kópiák számától függ, befolyásolhatja a mintavétel módja, a beteg paraméterei, a fertőzés stádiuma és különböző interferáló anyagok jelenléte.
- K. A HPV fertőzés ténye nem jelzi citológiai HSIL (súlyos fokú, CIN2 vagy CIN3 típusú, laphám-eredetű intraepiteliális lézió) vagy rejtett, súlyos fokú CIN (cervikális intraepiteliális neoplázia) jelenlétét, és nem következik belőle az sem, hogy CIN2, CIN3 állapot vagy daganat fog kialakulni. A magas kockázatot jelentő HPV törzsekkel fertőzött nők többségénél nem alakul ki CIN2, CIN3 állapot vagy daganat.
- L. A következők zavarhatják a vizsgálat elvégzését, ha a megadottnál nagyobb koncentrációban vannak jelen: polikvaternium 15 tartalmú hüvelyi síkosítók (1% w/v), tiokonazol-tartalmú gombaellenes krém (0,03% w/v), nyálka (0,3% w/v), progeszteron tartalmú intravaginális hormonok (1% w/v), Trichomonas vaginalis ( $3 \times 10^4$  sejt/mL).
- M. A HPV 45 magas koncentrációja csökkentheti az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay azon képességét, hogy kimutassa az alacsony koncentrációban jelen lévő HPV 16-ot.
- N. Olyan további faktorok, mint hüvelyfolyás, tamponhasználat stb., valamint a mintavételben szerepet játszó változók nem kerültek kiértékelésre.
- O. Ezt az eszközt kizárólag az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay használatában képzett személy használhatja.
- P. A minták közötti keresztzennyeződés álpozitív eredményekhez vezethet. Egy nem klinikai vizsgálat szerint az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay átszennyezési aránya a Panther System készüléken 0,19%.
- Q. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay eredményét a klinikus számára rendelkezésre álló további laboratóriumi és klinikai adatokkal együtt kell értékelni.



## A Panther System várható eredményei: A magas kockázatú HPV mRNS prevalenciája

A magas kockázatú HPV-vel való fertőzések prevalenciája nagymértékben változó, azt számos tényező befolyásolja, amelyek közül az életkornak van a legnagyobb hatása. A HPV prevalenciáját számos vizsgálatban a HPV DNS-ének kimutatásával vizsgálták, azonban csak néhány vizsgálat közölte a prevalenciát a HPV onkogén mRNS-ének kimutatása alapján. A 14 magas kockázatú HPV-típust kimutató Aptima HPV teszt értékelését célzó, CLEAR néven ismert prospektív klinikai vizsgálatba különféle, széles földrajzi palettát lefedő klinikai helyszínről (n=18) válogattak be nőket egy vegyes (az Amerikai Egyesült Államok 10 államából származó) populációból. A CLEAR vizsgálatban részt vevő, a Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszten pozitív eredményt mutató nők mintáit egy külön klinikai vizsgálatban értékelték három vizsgálati helyszínen, a Panther System készüléken végzett Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay használatával. A HPV 16-os, 18/45-ös, valamint a klinikai vizsgálatban megfigyelt további 11 magas kockázatú HPV-típus prevalenciáját a Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszt és az Aptima HPV 16 18/45-ös genotípus assay eredményei alapján összesítve, valamint korcsoportonkénti és vizsgálati helyszínenkénti bontásban kategorizálták. A Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszt negatív eredménye azt jelenti, hogy a 14 magas kockázatú HPV típus egyike sincs jelen, és az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay a Panther System készüléken az elemzés céljából negatívnak minősült. Az ASC-US (bizonytalanul megítélhető atípusos laphámsejtek, atypical squamous cells of undetermined significance) és az NILM (intraepiteliális lézió és daganat nem található, negative for intraepithelial lesion and malignancy) populációk eredményeit az 1.táblázat mutatja be.

**1. táblázat:** A magas kockázatú HPV mRNS prevalenciája korcsoport és vizsgálati helyszín szerinti bontásban és összesítve

	Pozitivitási arány % (x/n)							
	ASC-US populáció (≥ 21 év)				NILM populáció (≥ 30 év)			
	HPV 16 poz	HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	11 másik HR* poz	HPV 16 poz	HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	11 másik HR* poz
<b>Összesen</b>	7,8 (71/911)	5,3 (48/911)	0,3 (3/911)	26,0 (237/911)	0,5 (50/10 839)	0,5 (49/10 839)	<0,1 (1/10 839)	3,6 (391/10 839)
<b>Életkori csoport (év)</b>								
<b>21 és 29 között</b>	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	N.a.	N.a.	N.a.	N.a.
<b>30 és 39 között</b>	5,5 (14/255)	6,7 (17/255)	0,4 (1/255)	23,1 (59/255)	0,7 (31/4 183)	0,7 (31/4 183)	0 (0/4 183)	5,1 (215/4 183)
<b>≥ 40</b>	1,9 (5/268)	4,1 (11/268)	0 (0/268)	11,6 (31/268)	0,3 (19/6 656)	0,3 (18/6 656)	<0,1 (1/6 656)	2,6 (176/6 656)
<b>Vizsgálati helyszín**</b>								
<b>1</b>	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3 610)	0,4 (16/3 610)	<0,1 (1/3 610)	3,6 (130/3 610)
<b>2</b>	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3 614)	0,4 (15/3 614)	0 (0/3 614)	3,6 (130/3 614)
<b>3</b>	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3 615)	0,5 (18/3 615)	0 (0/3 615)	3,6 (131/3 615)

N.a. = nem alkalmazható, HR = magas kockázatú, poz = pozitív

Megjegyzés: az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye a Panther System készüléken negatívnak bizonyult, a Panther System készüléken végzett Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

\* HPV 31-es, 33-as, 35-ös, 39-es, 51-es, 52-es, 56-os, 58-as, 59-es, 66-os és 68-as típusa

\*\* Az NILM populációban a Panther System készüléken negatív Aptima HPV teszteredményt adó vizsgálati alanyok közül nem mindenkinél végeztek Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-t a Panther System készüléken. A vizsgálati helyszín szerinti elemzésnél ezeknek a (negatív eredményt adó) nőknek az eredményeit véletlenszerűen hozzárendelték a 3 vizsgálohely egyikéhez.

## A Panther System vizsgálat teljesítménye

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-t először 2012-ben indították el a Tigris DTS System készüléken. Az indikációk körének bővítésével 2013-ban az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-t a Panther System készüléken is használni kezdték. A Panther System a Tigris DTS System alternatívájaként használható kisebb készülékplatform. Mindkét rendszer a diagnosztikai vizsgálatoknál használt nukleinsav-amplifikációs tesztek teljes automatizálására szolgál. A vizsgálat Panther System készüléken nyújtott teljesítményének alátámasztása egy kiválasztott, a Tigris DTS System készüléken elvégzett teljesítményvizsgálat alapján történt.

### Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-re vonatkozó klinikai vizsgálati terv ThinPrep folyékony citológiai minták esetében

A Panther System készüléken elvégzett Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-t az Egyesült Államokban végzett prospektív multicentrikus klinikai vizsgálat, az ún. CLEAR vizsgálat során értékelték vizsgálatra beutalt olyan nőktől levett citológiai minták maradványainak segítségével, akik ahhoz beleegyezésüket adták.

### CLEAR vizsgálat – kiindulási vizsgálat

A CLEAR vizsgálat az Aptima HPV teszt klinikai teljesítőképességének meghatározására szolgált a Tigris DTS System készüléken a 2-es súlyossági fokú cervikális intraepiteliális neoplázia és az ennél súlyosabb elváltozások ( $\geq$ CIN2) azonosítása tekintetében. A CLEAR vizsgálat kiindulási vizsgálatot és 3 éves követéses vizsgálatot foglalt magában. A nőket rutin méhnyakrákszűrés után, beutaló alapján végzett ThinPrep folyékony citológiai vizsgálaton kapott eredményük alapján vonták be az ASC-US vagy az NILM vizsgálatba. Az ASC-US vizsgálati csoportba olyan, legalább 21 éves nők kerültek, akiknél a citológia az ASC-US kategóriába sorolható eredményt adott, míg az NILM vizsgálati csoportba olyan, legalább 30 éves nők kerültek, akiknél az NILM kategóriába sorolható citológiai eredmény igazolódott.

Tizennyolc (18), kiterjedt földrajzi eloszlást mutató, elsődlegesen szülészeti/nőgyógyászati vizsgálati helyszínről származó diverz populáció került be a vizsgálatba. A kiindulási vizsgálat során beutaló alapján elvégzett citológiai vizsgálatból maradt mintákat vizsgáltak mind a Tigris DTS System készüléken végzett Aptima HPV teszttel, mind egy, az FDA által jóváhagyott HPV DNS teszttel. Ezeket a maradék mintákat alikvotokra osztották, az alikvotokat archiválták és  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolták addig, amíg az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-re irányuló klinikai vizsgálat keretén belül el nem végezték velük a Panther System készüléken az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-t.

A kiindulási vizsgálat során az ASC-US vizsgálatban részt vevő valamennyi nőt beutalták kolposzkópiára, függetlenül attól, hogy a Tigris DTS System készüléken végzett Aptima HPV tesztjük és az FDA által jóváhagyott HPV DNS tesztjük milyen eredménnyel zárult. Endocervikális curette (ECC) biopszia és cervikális punch biopszia (mind a 4 kvadránsból vett 1-1 biopszia) is történt. Látható elváltozás esetén punch biopszia történt az elváltozásból (direkt módszer, elváltozásonként 1 biopszia), látható elváltozás nélküli kvadránsok esetén a squamokolumnális junkcióból történt a biopszia (random módszer).

Az NILM vizsgálatban a Tigris DTS System készüléken végzett Aptima HPV teszttel és/vagy az FDA által jóváhagyott HPV DNS teszttel pozitívnek bizonyult nőket, valamint a mindkét vizsgálatnál negatívnak bizonyult csoportból véletlenszerűen kiválasztott nőket utalták be kolposzkópiára a kiindulási vizsgálatához. Minden, kolposzkópián átesett nő esetében történt ECC biopszia. Punch biopszia kizárólag a látható elváltozásokból történt (direkt módszer, elváltozásonként 1 biopszia).

A betegség állapotának meghatározása egy konszenzusos szövettani ellenőrző panel (Consensus Histology Review Panel) alapján történt, amely legalább 2 patológus szakértő általi egyetértésen alapult. A patológus szakértők nem ismerték sem a nők HPV- és citológiai státuszát, sem egymás

szövetteni diagnózisát. Ha a 3 patológus között ellentmondás lépett fel, mindhárom patológus ellenőrizte a tárgylemezeket egy többfejű mikroszkópban a konszenzus létrejöttéig. A torzítások elkerülése végett a kutatók, a klinikusok és a vizsgált nők sem voltak tisztában a HPV teszt eredményével a kolposzkópos vizsgálat lezárultáig.

A kiindulási vizsgálat során a Panther System készüléken végzett Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay  $\geq$ CIN2, valamint 3-as fokozatú cervikális intraepiteliális neoplázia vagy annál súlyosabb cervikális elváltozás ( $\geq$ CIN3) kimutatását illető klinikai teljesítőképességének értékelésekor a viszonyítási alap a kiindulási vizsgálat során meghatározott cervikális elváltozási állapot volt.

## CLEAR vizsgálat – követéses vizsgálat

Az NILM vizsgálati csoportba tartozó nők 14 vizsgálati helyszínen vettek részt a vizsgálat 3 éves követéses ágában, amennyiben i) kolposzkópos vizsgálaton estek át a kiindulási vizsgálatkor, és nem igazolódott  $\geq$ CIN2 elváltozás, vagy ii) nem estek át kolposzkópos vizsgálaton a kiindulási vizsgálat során. A vizsgálat követéses része évenkénti vizitekből állt. Az évenkénti orvosi vizsgálatok során minden nőtől vettek cervikális mintát, továbbá néhányuknál FDA által jóváhagyott HPV tesztet is végeztek. Azokat a nőket, akiknek a citológiai eredménye a követés időtartama alatt ASC-US vagy ennél súlyosabb volt, beutalták kolposzkópiára, ahol a kiindulási vizsgálat során alkalmazott biopsziás és szövettani vizsgálati eljárást alkalmazták. A követéses vizsgálatok során a cervikális elváltozási állapotot „negatívnak” tekintették NILM citológiai eredmény esetében, vagy nők olyan abnormális citológiai eredménye esetében, ahol a konszenzusos szövettani ellenőrző panel normál állapotot vagy CIN1 elváltozást igazolt. Azon nők esetében, akiknél  $\geq$ CIN2 elváltozás igazolódott, a követéses periódust lezártak tekintették, ők a  $\geq$ CIN2 elváltozás azonosítását követően nem vettek részt követéses vizsgálaton. Azoknál a nőknél, akiknél nem igazolódott  $\geq$ CIN2 elváltozás a követéses periódus során, de részt vettek az 1 éves és/vagy a 2 éves és a 3 éves követéses vizsgálaton is, a követéses periódust lezártak tekintették.

A követéses vizsgálat célja annak összehasonlítása volt, hogy mekkora a cervikális elváltozás 3 éves kumulatív kockázata a kiindulási vizsgálat idején Aptima HPV tesztel is és Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-vel is pozitívnak bizonyuló, valamint Aptima HPV tesztel pozitívnak és Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-vel negatívnak bizonyuló nők esetében. A 3 éves cervikális állapot meghatározása az alábbiak szerint történt:

- Cervikális elváltozás szempontjából pozitív állapot ( $\geq$ CIN2 és/vagy  $\geq$ CIN3) – azon nők, akiknél  $\geq$ CIN2 elváltozást azonosítottak a kiindulási vizsgálat vagy a követéses vizsgálat során.
- Cervikális elváltozás szempontjából negatív állapot (<CIN2) – azon nők, akiknél a követéses vizsgálat lezárultáig nem igazolódott  $\geq$ CIN2 elváltozás, és cervikális elváltozás tekintetében a „meghatározhatatlan” kategóriába sem tartoztak.
- Cervikális elváltozás szempontjából nem meghatározott állapot – olyan nőknél áll fenn, akiknél a követéses vizsgálat során abnormális citológiai teszteredmény született, de nem rendelkeznek konszenzusos szövettani ellenőrző panel eredménnyel, vagy akiknél az utolsó követéses vizsgálat során nem megfelelő citológiai eredmény született.
- Kiesés a követéses vizsgálatból – azon nők, akiknél nem volt lezártak tekinthető a követéses vizsgálat, és cervikális elváltozás szempontjából nem tartoztak a „meghatározhatatlan” kategóriába.

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay klinikai teljesítőképességét a  $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3 elváltozások azonosítása tekintetében a 3 éves cervikális elváltozási állapothoz viszonyítva értékelték.

## ASC-US $\geq$ 21 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay klinikai teljesítőképessége ThinPrep folyékony citológiai minták esetében

A vizsgálatba bevonható nők közül összesen 404 (legalább 21 éves) volt olyan, akinek ASC-US citológiai eredménye volt, és a Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszteredménye pozitív volt, és akinek beutalás alapján nyert citológiai mintái alkalmasak voltak a Panther System

készüléken végzett Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-re. Közülük 45 nő esetében nem áll rendelkezésre elegendő, beutalás alapján nyert citológiai minta a vizsgálat során végzett teszthez, 6 nőnél pedig bizonytalan a betegség diagnózisa; a hiányzó értékek elemzése után őket nem vették figyelembe a teljesítményszámításokban. A 353 vizsgálatba bevonható, egyértelmű betegségállapottal rendelkező nők a Panther System készüléken érvényes Aptima HPV 16 18/45 genotípusassay-eredménye volt a Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszt pozitív eredménye alapján végzett reflextesztelés alapján. Hatvanhét (67) nő esetében igazolódott  $\geq$ CIN2 elváltozás, 30 esetében pedig  $\geq$ CIN3 elváltozás.

A 353 vizsgálatba bevonható nő közül, akiknél az Aptima HPV teszt pozitív eredményt mutatott a Panther System készüléken, 118 nő Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-eredménye pozitív volt a Panther System készüléken, ami HPV 16 és/vagy HPV 18/45 jelenlétére utalt; 235 nő eredménye negatív volt, ami az Aptima HPV teszt által kimutatott másik 11 magas kockázatú HPV (azaz a 31-es, 33-as, 35-ös, 39-es, 51-es, 52-es, 56-os, 58-as, 59-es, 66-os és 68-as típus) legalább egyikének jelenlétére utalt. A vizsgálatba bevonható további 539, legalább 21 éves, ASC-US citológiai eredménnyel rendelkező nő Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszt-eredménye negatív volt. Az Aptima HPV teszt negatív eredménye azt jelenti, hogy a 14 magas kockázatú HPV típus egyike sincs jelen, és az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay a Panther System készüléken az elemzés céljából negatívnak minősült. A  $\geq$ CIN2 és a  $\geq$ CIN3 elváltozás prevalenciája az ASC-US citológiai eredménnyel rendelkező, vizsgálatba bevonható nők között 9,1%, illetve 3,8% volt. A Panther System készüléken végzett vizsgálat alapján az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay eredményeit az Aptima HPV teszt eredménye és a konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózis szerinti bontásban a 2.táblázat tartalmazza.

**2. táblázat:** ASC-US  $\geq$  21 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és az Aptima HPV teszt eredményei a konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózisok szerinti bontásban

Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT vizsgálat eredménye*	Értelmezés	A konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózis						
			Bizonytalan**	Normál	CIN1	CIN2	CIN3	Daganat	Összesen
Pozitív	HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	HPV 16 poz	1	26	18	11	15	0	71
	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	HPV 18/45 poz	3	23	16	2	3	1	48
	HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	Más HR HPV poz	2	132	70	23	10	0	237
Összesen			6	182	104	37	29	1	359
Negatív	HPV 16/18/45 neg***	HR HPV neg	13	450	75	10	4	0	552
Összesen			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay, CIN1 = 1-es fokozatú cervikális intraepiteliális neoplázia, HR = magas kockázatú, neg = negatív, poz = pozitív

\*Minden minta végleges eredményt adott (a végső teszt alkalmával vagy az első érvénytelen eredmények eljárásrend szerinti kiküszöbölésével).

\*\*19 nő vett részt kolposzkópiás vizsgálaton, de a diagnózist a következő okok miatt nem lehetett megállapítani: < 5 biopsziás mintát vettek, amelyek mindegyike normál/CIN1 szövettani eredményt adott (n=15), nem történt biopsziás mintavétel (n=3), és elvesztek a biopsziából készült tárgylemezek (n=1).

\*\*\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

\*\*\*\*Egy nőnél in situ adenocarcinoma (AIS) igazolódott.

A betegség ( $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3) abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay eredménye és az Aptima HPV teszt eredménye alapján a 3.táblázatban látható. A  $\geq$ CIN2 kockázata azoknál a nőknél, akiknél jelen van a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa, 28,8%, míg azoknál a nőknél, akiknél a másik 11 magas kockázatú HPV egy vagy több típusa van jelen, 14,0%; azoknál a nőknél, akiknél nincs jelen magas kockázatú HPV, a betegség kockázata 2,6%. A 4.táblázat az abszolút kockázatot korcsoportok szerinti bontásban jeleníti meg.

**3. táblázat:** ASC-US  $\geq$  21 éves populáció: A  $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és az Aptima HPV teszt eredményei esetében

Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT vizsgálat eredménye	Értelmezés	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Abszolút kockázat (95%-os KI)	Abszolút kockázat (95%-os KI)
<b>Pozitív</b>	HPV 16 poz és/vagy HPV 18/45 poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 poz	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	Csak HPV 16 poz	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	Csak HPV 18/45 poz	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 neg	Más HR HPV poz	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Poz vagy neg	HR HPV poz	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
<b>Negatív</b>	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Prevalencia			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay, HR = magas kockázatú, poz = pozitív, neg = negatív

\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

**4. táblázat:** ASC-US ≥ 21 éves populáció: A ≥CIN2 és ≥CIN3 elváltozások abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és egy Aptima HPV teszt eredményei esetében, korcsoportok szerinti bontásban

	Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT vizsgálat eredménye	Értelmezés	≥CIN2	≥CIN3
				Abszolút kockázat (95%-os KI)	Abszolút kockázat (95%-os KI)
21 és 29 év között	Pozitív	HPV 16 poz és/vagy HPV 18/45 poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 poz	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	Csak HPV 16 poz	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	Csak HPV 18/45 poz	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 neg	Más HR HPV poz	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Poz vagy neg	HR HPV poz	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Negatív	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Prevalencia				13,5% (52/385)	5,5% (21/385)
30 és 39 év között	Pozitív	HPV 16 poz és/vagy HPV 18/45 poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 poz	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	Csak HPV 16 poz	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	Csak HPV 18/45 poz	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 neg	Más HR HPV poz	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Poz vagy neg	HR HPV poz	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Negatív	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Prevalencia				7,6% (19/251)	3,2% (8/251)
≥ 40 év	Pozitív	HPV 16 poz és/vagy HPV 18/45 poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 poz	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	Csak HPV 16 poz	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	Csak HPV 18/45 poz	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV 16/18/45 neg	Más HR HPV poz	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Poz vagy neg	HR HPV poz	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Negatív	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Prevalencia				3,9% (10/256)	2,0% (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay, HR = magas kockázatú, poz = pozitív, neg = negatív

\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

A betegség relatív kockázatát az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay pozitív, illetve negatív eredményei esetében az 5.táblázat szemlélteti. Azoknál a nőknél, akiknél jelen volt a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa, 11,1-szer nagyobb valószínűséggel fordult elő  $\geq$ CIN2, és 22,8-szer nagyobb valószínűséggel  $\geq$ CIN3, mint azoknál, akiknél nem volt jelen magas kockázatú HPV-típus. Azoknál a nőknél, akiknél jelen volt a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa, 2,1-szer nagyobb valószínűséggel fordult elő  $\geq$ CIN2, és 4,0-szer nagyobb valószínűséggel  $\geq$ CIN3, mint azoknál, akiknél a másik 11 magas kockázatú HPV egy vagy több típusa volt jelen.

**5. táblázat:** ASC-US  $\geq$  21 éves populáció: A  $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3 relatív kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és az Aptima HPV teszt eredményei esetében

Az Aptima Assay eredményeinek értelmezése*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Relatív kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív, illetve HR HPV negatív	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív, illetve más HR HPV pozitív	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Más HR HPV pozitív, illetve HR HPV negatív	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
HR HPV pozitív, illetve HR HPV negatív	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Prevalencia	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú

\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

A valószínűségi arányokat ( $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3) az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay eredménye alapján a 6.táblázat mutatja. A 16-os, 18-as és/vagy 45-ös HPV-típusok 4,1-szer nagyobb valószínűséggel fordultak elő azoknál a nőknél, akiknél  $\geq$ CIN2, és 5,2-szer nagyobb valószínűséggel azoknál, akiknél  $\geq$ CIN3 eltérés igazolódott.

**6. táblázat:** ASC-US  $\geq$  21 éves populáció: A  $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3 valószínűségi aránya az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és az Aptima HPV teszt eredményei alapján

Az Aptima Assay eredményeinek értelmezése*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Valószínűségi arány (95%-os KI)	Valószínűségi arány (95%-os KI)
HPV 16 és/vagy HPV 18/45 pozitív	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Más HR HPV pozitív	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
HR HPV negatív	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú

\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

## NILM $\geq$ 30 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay klinikai teljesítőképessége ThinPrep folyékony citológiai minták esetében a kiindulási vizsgálat során

A vizsgálatba bevonható nők közül összesen 512 (legalább 30 éves) volt olyan, akinek NILM citológiai eredménye volt, és a Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszteredménye pozitív volt, és akinek beutalás alapján nyert citológiai mintái alkalmasak voltak az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-re. Közülük 21 nő (11 részt vett kolposzkópiás vizsgálaton, 10 pedig nem) esetében nem állt rendelkezésre elegendő, beutalás alapján nyert citológiai minta a vizsgálat során végzett teszthez; a hiányzó értékek elemzése után őket nem vették figyelembe a teljesítményszámításokban.

A 491 vizsgálatba bevonható nőnek érvényes Aptima HPV 16 18/45 genotípusassay-eredménye volt. Közülük 273-an vettek részt kolposzkópiás vizsgálaton. Tizennégy (14) nőnél azonosítottak  $\geq$ CIN2 elváltozást, 10-nél pedig  $\geq$ CIN3 elváltozást; 245 nőnél normál/CIN1 szövettani eredmény, 14 nőnél pedig bizonytalan betegségi állapot igazolódott.

A 259 vizsgálatba bevonható, egyértelmű betegségi állapottal rendelkező nő közül, akiknél az Aptima HPV teszt pozitív eredményt mutatott a Panther System készüléken a kiindulási vizsgálat során, 65 nő Aptima HPV 16 18/45 genotípusassay-eredménye pozitív volt a Panther System készüléken, ami HPV 16 és/vagy HPV 18/45 jelenlétére utalt; 194 nő eredménye negatív volt, ami a másik 11 magas kockázatú HPV típus legalább egyikének jelenlétét jelezte. A vizsgálatba bevonható további 549, legalább 30 éves, NILM citológiai eredménnyel és egyértelmű betegségállapottal rendelkező nő esetében az Aptima HPV teszt eredménye negatív lett a Panther System rendszeren. Az Aptima HPV teszt negatív eredménye azt jelenti, hogy a 14 magas kockázatú HPV típus egyike sincs jelen, és az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay a Panther System készüléken az elemzés céljából negatívnak minősült. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay eredményeit az Aptima HPV teszt eredménye és a konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózis szerinti bontásban a 7. táblázat tartalmazza.

**7. táblázat:** NILM  $\geq$  30 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és az Aptima HPV teszt eredményei a konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózisok szerinti bontásban a kiindulási vizsgálat során

Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT vizsgálat eredménye*	Értelmezés	A konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózis						
			Bizonytalan**	Normál	CIN1	CIN2	CIN3	Daganat	Összesen
Pozitív	HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	HPV 16 poz	2	28	0	0	3	1	34
	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	HPV 18/45 poz	1	28	1	1	0	2	33
	HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	0	1	0	0	0	0	1
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	Más HR HPV poz	11	175	12	3	4	0	205
Összesen			14	232	13	4	7	3	273
Negatív	HPV 16/18/45 neg***	HR HPV neg	31	527	16	5	1	0	580
Összesen			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay, HR = magas kockázatú, poz = pozitív, neg = negatív

\*Minden minta érvényes végső eredményt adott (az első teszt alkalmával vagy az első érvénytelen eredmény eljárásrend szerinti kiküszöbölésével).

\*\*45 nő vett részt kolposzkópiás vizsgálaton, de a diagnózist a következő okok miatt nem lehetett megállapítani: a nem megfelelő minták miatt nem sikerült konszenzusra jutni (n=29), a háttérben álló tényezők miatt nem történt biopsziás mintavétel (n=13), hiba következtében vagy nem történt biopsziás mintavétel, vagy nem ellenőrizték a biopsziás mintákat (n=3).

\*\*\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

\*\*\*\*Három (3) nőnél in situ adenocarcinoma igazolódott (AIS – adenocarcinoma in situ).



A Panther System készüléken pozitív Aptima HPV teszteredménnyel és a Panther System készüléken mért Aptima HPV 16 18/45 genotípusassay-eredménnyel rendelkező 491 nő közül 232-nek volt nem megerősített (beleértve a bizonytalant is) betegségi állapota (8.táblázat). Azon 10 348 nő közül, akiknek az eredeti (CLEAR) vizsgálatban negatív lett az Aptima HPV teszteredménye, 9799-nek volt nem megerősített betegségi állapota. Mivel a vizsgálati terv szerint azoknak a nőknek az esetében, akiknél mind a Tigris DTS System készüléken végzett Aptima HPV teszt, mind az FDA által jóváhagyott DNS teszt eredménye negatívnak bizonyult, csak a véletlenszerűen kiválasztotknál végeztek kolposzkópiát, ebben a csoportban nagy (96,2%) volt az aránya azoknak a nőknek, akiknek az állapota nem volt megerősítve. A megerősítés hiánya miatti torzítás korrigálása érdekében a teszteredmények tükrében, a többszörös adathiány-pótlási módszert alkalmazva megbecsülték azoknak a nőknek a számát, akiknél betegség került volna azonosításra, ha valamennyi nőnél végeztek volna kolposzkópiát. A módszer során a hiányzó betegségi állapot imputálása a Panther System készüléken elvégzett Aptima HPV teszt és Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay, valamint az FDA által jóváhagyott DNS teszt eredménye alapján történt. Mind a megerősítési torzítással korrigált, mind a korrigálatlan becslt teljesítményértékek annak a 808 nőnek az eredményén alapultak, akiknek betegségi állapota meg volt erősítve.

**8. táblázat:** NILM  $\geq$  30 éves populáció: A vizsgálatba bevonható, NILM vizsgálati csoportba tartozó nők felosztása az Aptima HPV teszt, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és a HPV DNS teszt eredménye, a betegségi állapot ( $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3), valamint a betegség megerősítésének állapota alapján a kiindulási vizsgálat során

Az Aptima HPV teszt eredménye*	AHPV-GT vizsgálat eredménye*	HPV DNS teszt	Nők összesített száma	Betegség megerősített állapota: $\geq$ CIN2		Betegség megerősített állapota: $\geq$ CIN3		Nem megerősített állapot
				Nők száma az adott betegséggel ( $\geq$ CIN2)	Nők száma az adott betegség nélkül ( $<$ CIN2)	Nők száma az adott betegséggel ( $\geq$ CIN3)	Nők száma az adott betegség nélkül ( $<$ CIN3)	
Pozitív	Pozitív	Pozitív	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Pozitív	Negatív	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Pozitív	Nincs eredmény**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negatív	Pozitív	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Negatív	Negatív	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Negatív	Nincs eredmény**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Összesen			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
Negatív	N.a.***	Pozitív	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	N.a.***	Negatív	9 467	2	362	0	364	9 103 (96,2%)
	N.a.***	Nincs eredmény**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Összesen			10 839	20	788	11	797	10 031 (92,5%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay, N.a. = nem alkalmazható

\*Minden minta érvényes végső eredményt adott (az első teszt alkalmazásával vagy az első érvénytelen eredmény eljárásrend szerinti kiküszöbölésével).

\*\*616 nő esetében, akiknél elvégezték az Aptima HPV tesztet, a citológiai minta elégtelen mennyisége miatt nem történt elsődleges HPV DNS teszt.

\*\*\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

A betegség ( $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3) korrigált abszolút kockázata a kiindulási vizsgálat során az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay eredménye és az Aptima HPV teszt eredménye alapján a 9a.táblázatban látható. A  $\geq$ CIN2 kockázata azoknál a nőknél, akiknél jelen van a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa, 9,7%, míg azoknál a nőknél, akiknél a másik 11 magas kockázatú HPV egy vagy több típusa van jelen, 3,2%; azoknál a nőknél, akiknél nincs jelen magas kockázatú HPV, a betegség kockázata 0,7%. A betegség korrigálatlan abszolút kockázatát összesítve a 9b. táblázat: táblázat, korcsoportonkénti bontásban pedig a 10.táblázat táblázat mutatja.

**9a. táblázat:** NILM  $\geq$  30 éves populáció: A  $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3 elváltozások abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és az Aptima HPV teszt eredményei esetében (megerősítési torzítással korrigált becslült értékek) a kiindulási vizsgálat során

Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT vizsgálat eredménye	Értelmezés	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Abszolút kockázat (95%-os KI)	Abszolút kockázat (95%-os KI)
Pozitív	HPV 16 poz és/vagy HPV 18/45 poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 poz	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	Csak HPV 16 poz	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	Csak HPV 18/45 poz	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	0,0	0,0
	HPV 16/18/45 neg	Más HR HPV poz	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Poz vagy neg	HR HPV poz	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Negatív	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Prevalencia			1,1%	0,8%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay, HR = magas kockázatú, poz = pozitív, neg = negatív, N.a. = nem alkalmazható

\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

**9b. táblázat:** NILM  $\geq$  30 éves populáció: A  $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3 elváltozások abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és egy Aptima HPV tesze eredményei esetében (korrigálatlan becslült értékek), a kiindulási vizsgálat során

Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT vizsgálat eredménye	Értelmezés	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Abszolút kockázat (95%-os KI)	Abszolút kockázat (95%-os KI)
Pozitív	HPV 16 poz és/vagy HPV 18/45 poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 poz	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	Csak HPV 16 poz	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	Csak HPV 18/45 poz	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	HPV 16/18/45 neg	Más HR HPV poz	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Poz vagy neg	HR HPV poz	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Negatív	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Prevalencia			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay, HR = magas kockázatú, poz = pozitív, neg = negatív, N.a. = nem alkalmazható

\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

**10. táblázat:** NILM ≥ 30 éves populáció: A ≥CIN2 és ≥CIN3 elváltozások abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és az Aptima HPV teszt eredményei esetében, korcsoportonkénti bontásban (korrigálatlan becült értékek) a kiindulási vizsgálat során

	Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT vizsgálat eredménye	Értelmezés	≥CIN2	≥CIN3
				Abszolút kockázat (95%-os KI)	Abszolút kockázat (95%-os KI)
30 és 39 év között	Pozitív	HPV 16 poz és/vagy HPV 18/45 poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 poz	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	Csak HPV 16 poz	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	Csak HPV 18/45 poz	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	N.a. (0/0)	N.a. (0/0)
		HPV 16/18/45 neg	Más HR HPV poz	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Poz vagy neg	HR HPV poz	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Negatív	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Prevalencia				2,4% (9/378)	1,6% (6/378)
≥ 40 év	Pozitív	HPV 16 poz és/vagy HPV 18/45 poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 poz	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	Csak HPV 16 poz	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	Csak HPV 18/45 poz	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		HPV 16/18/45 neg	Más HR HPV poz	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Poz vagy neg	HR HPV poz	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Negatív	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Prevalencia				2,6% (11/430)	1,2% (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay, HR = magas kockázatú, poz = pozitív, neg = negatív, N.a. = nem alkalmazható

\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

A betegség relatív kockázatát az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay pozitív, illetve negatív eredményei esetében a 11.táblázat (megerősítési torzítással korrigált) és a 12.táblázat (korrigálatlan) szemlélteti. Azoknál a nőknél, akiknél jelen volt a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa, 12,9-szer nagyobb valószínűséggel fordult elő  $\geq$ CIN2, és 53,3-szer nagyobb valószínűséggel  $\geq$ CIN3, mint azoknál, akiknél nem volt jelen magas kockázatú HPV-típus. Azoknál a nőknél, akiknél jelen volt a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa, 3,0-szer nagyobb valószínűséggel fordult elő  $\geq$ CIN2, és 4,8-szer nagyobb valószínűséggel  $\geq$ CIN3, mint azoknál, akiknél a másik 11 magas kockázatú HPV egy vagy több típusa volt jelen.

**11. táblázat:** NILM  $\geq$  30 éves populáció: A  $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3 elváltozások relatív kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és az Aptima HPV teszt eredményei esetében (megerősítési torzítással korrigált becült értékek), a kiindulási vizsgálat során

Az Aptima Assay tesztjeinek értelmezése*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Relatív kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)
HPV 16 és/vagy 18/45 poz, illetve HR HPV neg	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, > 999)
HPV 16 és/vagy 18/45 poz, illetve más HR HPV poz	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Más HR HPV poz, illetve HR HPV neg	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
HR HPV poz, illetve HR HPV neg	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Prevalencia	1,1%	0,8%

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú, poz = pozitív, neg = negatív

\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

**12. táblázat:** NILM  $\geq$  30 éves populáció: A  $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3 elváltozások relatív kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és egy Aptima HPV teszt eredményei esetében (korrigálatlan becült értékek), a kiindulási vizsgálat során

Az Aptima Assay tesztjeinek értelmezése*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Relatív kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)
HPV 16 és/vagy 18/45 poz, illetve HR HPV neg	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
HPV 16 és/vagy 18/45 poz, illetve más HR HPV poz	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Más HR HPV poz, illetve HR HPV neg	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
HR HPV poz, illetve HR HPV neg	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Prevalencia	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú, poz = pozitív, neg = negatív

\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

A valószínűségi arányokat ( $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3) a kiindulási vizsgálat során az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay eredménye alapján a 13.táblázat (megerősítési torzítással korrigált) és a 14.táblázat (korrigálatlan) mutatja. A 16-os, 18-as és/vagy 45-ös HPV-típusok 11,2-szer nagyobb valószínűséggel fordultak elő azoknál a nőknél, akiknél  $\geq$ CIN2, és 24,1-szer nagyobb valószínűséggel azoknál, akiknél  $\geq$ CIN3 eltérés igazolódott a kiindulási vizsgálat során.

**13. táblázat:** NILM  $\geq$  30 éves populáció: A  $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3 valószínűségi aránya az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és az Aptima HPV teszt eredményei alapján (megerősítési torzítással korrigált becült értékek) a kiindulási vizsgálat során

Az Aptima Assay eredményeinek értelmezése*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Valószínűségi arány (95%-os KI)	Valószínűségi arány (95%-os KI)
HPV 16 és/vagy HPV 18/45 pozitív	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Más HR HPV pozitív	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
HR HPV negatív	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú

\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

**14. táblázat:** NILM  $\geq$  30 éves populáció: A  $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3 elváltozások valószínűségi aránya az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és az Aptima HPV teszt eredményei esetében (korrigálatlan becült értékek), a kiindulási vizsgálat során

Az Aptima Assay eredményeinek értelmezése*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Valószínűségi arány (95%-os KI)	Valószínűségi arány (95%-os KI)
HPV 16 és/vagy HPV 18/45 pozitív	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Más HR HPV pozitív	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
HR HPV negatív	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú

\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

## NILM ≥ 30 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay klinikai teljesítőképessége a 3 éves követéses vizsgálat során

A követéses fázisban összesen 10 822 olyan, legalább 30 éves nő volt bevonható, akinek NILM citológiai eredménye volt, és a kiindulási vizsgálat során a Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszteredménye pozitív volt és volt érvényes Aptima HPV 16 18/45 genotípusassay-eredménye, vagy a Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszteredménye negatív volt. Azon nők közül, akiknél nem igazolódott ≥CIN2 elváltozás, 67,0% (7 235/10 802) vett részt az 1 éves, 60,3% (6 505/10 793) a 2 éves és 58,7% (6 330/10 786) a 3 éves követéses Papanicolaou-vizsgálaton. Összesen a nők 58,8%-a (6366/10 822) fejezte be a vizsgálatot (≥CIN2 elváltozást azonosítottak náluk a kiindulási vizsgálat vagy a követéses vizsgálatok során), és/vagy vett részt az előírt vizsgálatokon.

A 10 822 vizsgálati alany közül 490 (4,5%) nőnek a kiindulási vizsgálat idején pozitív volt az Aptima HPV teszteredménye, és volt érvényes Aptima HPV 16 18/45 genotípusassay-eredménye. Az 490 nő közül 247 (50,4%) rendelkezett citológiai vagy kolposzkópos/biopsziás eredménnyen alapuló akár pozitív, akár negatív 3 éves betegségállapottal. Huszonöt (25) nőnél ≥CIN2 elváltozást azonosítottak, beleértve azt a 18 nőt is, akik eredménye ≥CIN3 volt; 222 nő szövettani eredménye normál/CIN1 volt.

A 247 vizsgálatba bevonható, 3 éves betegség állapottal rendelkező nő közül, akiknél az Aptima HPV teszt pozitív eredményt mutatott, 47 nő (19,0%) Aptima HPV 16 18/45 genotípusassay-eredménye pozitív volt, ami HPV 16 és/vagy HPV 18/45 klinikai küszöbérték feletti jelenlétére utalt; 200 nő (81,0%) eredménye negatív volt, ami a másik 11 magas kockázatú HPV típus legalább egyikének klinikai küszöbérték feletti jelenlétét jelezte.

A további 10 332 nő kiindulási Aptima HPV teszteredménye a CLEAR vizsgálat során negatív volt. Közülük 57,6%-nak (5946/10 322) volt 3 éves betegség állapota. Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay eredményeit a kiindulási vizsgálat idején, valamint a konszenzusos szövettani ellenőrző panel szerinti 3 éves betegség állapotot (beleértve a kiindulási és a követéses vizsgálatot) a 15.táblázat tartalmazza.

**15. táblázat:** NILM ≥ 30 éves populáció: a követéses fázisba bevonható nők felosztása a kiindulási vizsgálat során végzett Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és az Aptima HPV teszt eredményei, valamint a kiindulási vizsgálat során és a követéses fázisokban meghatározott betegség állapotuk alapján

Aptima HPV Teszt eredménye	AHPV-GT vizsgálat eredménye	Értelmezés	3 éves betegség állapot (beleértve a kiindulási és a követéses vizsgálatot is)							
			Kiesés a követéses vizsgálatból	Meghatározhatatlan*	Normál	CIN1	CIN2	CIN3	Daganat	Összesen
Pozitív	HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	HPV 16 poz	25	2	16	0	1	5	1	50
	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	HPV 18/45 poz	22	3	18	2	2	0	2	49
	HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	1	0	0	0	0	0	0	1
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	Más HR HPV poz	168	22	178	8	4	10	0	390
Összesen			216	27	212	10	7	15	3	490
Negatív	HPV 16/18/45 neg**	HR HPV neg	4 150	236	5 879	46	16	5	0	10 332
Összesen			4 366	263	6 091	56	23	20	3 <sup>^</sup>	10 822

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay; HR = magas kockázatú; neg = negatív; poz = pozitív

\*Azok a nők, akiknél a követéses vizsgálat során abnormális citológiai teszteredmény született, azonban nem rendelkeztek konszenzusos szövettani ellenőrző panel eredménnyel, valamint azok a nők, akiknél az utolsó követéses vizsgálat során nem megfelelő citológiai eredmény született

\*\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

<sup>^</sup>Három nőnél in situ adenocarcinoma (AIS) igazolódott.

A betegség ( $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3) kialakulásának 3 éves kumulatív kockázata a Kaplan-Meier becslésen alapul (élettábla analízis), és magában foglalja a kiindulási és a követéses vizsgálat során azonosított betegségeket is. Azokat a nőket, akiknél volt betegségre utaló jel (ASC-US vagy annál súlyosabb citológiai eredmény), azonban nem rendelkeztek konszenzusos szövettani ellenőrző panel eredménnyel, a többszörös adathiány-pótlási módszert alkalmazva vonták be az elemzésbe; ezzel a módszerrel meghatározható azoknak a nőknek a száma, akiknél a kolposzkópia elvégzése esetén feltehetően betegség igazolódott volna.

A betegség ( $\geq$ CIN2 and  $\geq$ CIN3) 3 éves abszolút kumulatív kockázatát az Aptima HPV teszt és az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay eredményei alapján a 16.táblázat szemlélteti. A betegség 3 éves relatív kumulatív kockázatát az Aptima 16 18/45 genotípus assay pozitív, illetve negatív eredményei esetében a 17.táblázat szemlélteti.

**16. táblázat:** NILM  $\geq$  30 éves populáció: A  $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3 elváltozások 3 éves abszolút kumulatív kockázata\* az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és egy Aptima HPV teszt eredményei esetében, a kiindulási vizsgálat során

Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT vizsgálat eredménye	Értelmezés	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Abszolút kockázat (95%-os KI)	Abszolút kockázat (95%-os KI)
Pozitív	HPV 16 poz és/vagy HPV 18/45 poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 poz	16,5 (9,4, 28,1)	11,9 (6,0, 22,8)
	HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	Csak HPV 16 poz	21,4 (10,8, 39,7)	18,6 (8,7, 37,3)
	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	Csak HPV 18/45 poz	12,2 (4,7, 29,6)	5,4 (1,3, 21,1)
	HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 és 18/45 poz	N.a.	N.a.
	HPV 16/18/45 neg	Más HR HPV poz	5,7 (3,4, 9,5)	3,8 (2,0, 7,2)
	Poz vagy neg	HR HPV poz	7,9 (5,4, 11,3)	5,4 (3,5, 8,5)
Negatív	HPV 16/18/45 neg**	HR HPV neg	0,3 (0,2, 0,5)	0,1 (0,0, 0,2)
<b>Prevalencia</b>			0,7%	0,3%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay; HR = magas kockázatú; N.a. = nem alkalmazható; neg = negatív; poz = pozitív

\*A további lehetséges torzító hatások szerint korrigált 3 éves kumulatív kockázati értékek nem tértek el a táblázatban bemutatott értékektől. A követéses vizsgálatban részt vevő nők két csoportja (azok, akiknél történt kolposzkópos vizsgálat a kiindulási vizsgálat során, valamint azok, akiknél nem) között az 1 éves és a 2 éves vizsgálat során előre jelezhető kockázati eltérés miatt az összevont csoportra vonatkozóan kizárólag a 3 éves kumulatív kockázati értékek kerültek közlésre.

\*\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

**17. táblázat:** NILM  $\geq$  30 éves populáció: A  $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3 elváltozások 3 éves relatív kumulatív kockázata\* az Aptima HPV 16/18/45 genotípus assay és egy Aptima HPV teszt eredményei esetében, a kiindulási vizsgálat során

Az Aptima Assay tesztjeinek értelmezése**	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Relatív kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)
HPV 16 és/vagy 18/45 poz, illetve HR HPV neg	51,2 (25,9, 101,0)	129,6 (42,7, 393,5)
HPV 16 és/vagy 18/45 poz, illetve más HR HPV poz	2,9 (1,4, 6,2)	3,1 (1,2, 7,9)
Más HR HPV poz, illetve HR HPV neg	17,6 (8,9, 34,9)	42,0 (14,2, 124,0)
HR HPV poz, illetve HR HPV neg	24,3 (13,7, 43,2)	59,5 (22,0, 161,0)
Prevalencia	0,7%	0,3%

CI = konfidenciaintervallum; HR = magas kockázatú; neg = negatív; poz = pozitív

\*A további lehetséges torzító hatások szerint korrigált 3 éves kumulatív kockázati értékek nem tértek el a táblázatban bemutatott értékektől. A követéses vizsgálatban részt vevő nők két csoportja (azok, akiknél történt kolposzkópos vizsgálat a kiindulási vizsgálat során, valamint azok, akiknél nem) között az 1 éves és a 2 éves vizsgálat során előre jelezhető kockázati eltérés miatt az összevont csoportra vonatkozóan kizárólag a 3 éves kumulatív kockázati értékek kerültek közlésre.

\*\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16/18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

A  $\geq$ CIN2 és  $\geq$ CIN3 elváltozások 3 éves kumulált prevalenciája az NILM citológiai eredménnyel rendelkező nők között rendre 0,7% és 0,3% volt a kiindulási vizsgálat során. A  $\geq$ CIN2 kimutatás relatív kockázata azoknál a nőknél, akiknek HPV 16 és/vagy 18/45 eredménye pozitív volt, 2,9 volt (95% KI: 1,4–6,2) azokéhoz képest, akik más magas kockázatú HPV-re kaptak pozitív eredményt, ami azt mutatja, hogy azoknál a nőknél, akiknek HPV 16 és/vagy 18/45 eredménye pozitív volt, 2,9-szer gyakrabban mutatták ki a  $\geq$ CIN2 eltérést, mint azoknál, akik más magas kockázatú HPV-re kaptak pozitív eredményt. A  $\geq$ CIN3 elváltozás kialakulásának relatív kockázata 3,1 (95%-os konfidencia-intervallum: 1,2, 7,9) volt. A  $\geq$ CIN2 kimutatás relatív kockázata azoknál a nőknél, akiknek más magas kockázatú HPV eredménye pozitív volt, 17,6 volt (95% KI: 8,9–34,9) azokéhoz képest, akiknél nem volt jelen magas kockázatú HPV, ami azt mutatja, hogy azoknál a nőknél, akiknek a más magas kockázatú HPV eredménye pozitív volt, 17,6-szer gyakrabban mutatták ki a  $\geq$ CIN2 eltérést, mint azoknál, akiknek más magas kockázatú HPV eredményük negatív volt. A  $\geq$ CIN3 elváltozás kialakulásának relatív kockázata 42,0 (95%-os konfidencia-intervallum: 14,2, 124,0) volt.

### Az Aptima HPV 16/18/45 genotípus assay klinikai teljesítőképessége SurePath folyadék alapú citológiai minták esetében

Egy vagy több abnormális Pap Test és HPV-fertőzés vagy valamilyen más ok miatt követéses vizsgálatra küldött kanadai nőktől SurePath folyadék alapú citológiai mintát vettek. Minden minta egy alikvotját (0,5 ml) átvitték egy Aptima Specimen Transfer (mintaáviteli) csőbe, majd Aptima Transfer oldattal kezelték. Minden mintából egyetlen példányt vizsgáltak az Aptima HPV tesztel (n = 500). Ezután az Aptima HPV 16/18/45 genotípus assay segítségével megvizsgálták a pozitív mintákat; az Aptima HPV teszt eredményeit a 18.táblázat tartalmazza. Hasonló eredményeket adott a kereskedelmi forgalomban kapható HPV PCR-teszt, amely megkülönbözteti a HPV 16-os és a HPV 18-as típust a többi magas kockázatú genotípustól, a HPV 45-ös típust viszont nem. A betegség relatív kockázatát a pozitív és negatív genotípus-eredmények alapján az Aptima HPV 16/18/45 genotípus assay és a HPV PCR teszt esetében a 19.táblázat tartalmazza.



**18. táblázat:** A  $\geq$ CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és egy, a kereskedelmi forgalomban kapható HPV PCR teszt eredményei esetében

HR HPV eredmény	Genotípus eredmény	Értelmezés	$\geq$ CIN3 Aptima szerinti abszolút kockázata (95%-os KI)	$\geq$ CIN3 HPV PCR szerinti abszolút kockázata (95%-os KI)
Pozitív	HPV 16 poz és/vagy HPV 18/45* poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45* poz	13,9 (10,8–17,0)	13,9 (11,4–16,4)
	HPV 16 poz és HPV 18/45* neg	Csak HPV 16 poz	16,8 (12,4–21,3)	16,2 (12,8–19,5)
	HPV 16 neg és/vagy HPV 18/45* poz	Csak HPV 18/45* poz	6,1 (2,0–12,9)	6,6 (2,1–13,9)
	HPV 16 poz és/vagy HPV 18/45* poz	HPV 16 és HPV 18/45* poz	25,0 (2,9–59,8)	12,5 (1,3–34,5)
	HPV 16 neg és/vagy HPV 18/45* neg	Más HR HPV poz	2,1 (1,4–2,8)	2,0 (1,4–2,7)
	Poz vagy neg	HR HPV poz	11,5 (10,3–12,4)	10,7 (9,8–11,4)
Negatív**	HPV 16 neg és/vagy HPV 18/45* neg	HR HPV neg	1,1 (0,5–2,0)	0,6 (0,2–1,4)
Prevalencia (%)			4,2%	4,6%

HR = magas kockázatú; poz = pozitív; neg = negatív

\*A HPV PCR teszt csak a HPV 16-os és HPV 18-as típus különbözteti meg a másik 12 magas kockázatú genotípustól, azok közé sorolva a HPV 45-öst is.

\*\*Az elemzés céljából azok a nők, akiknél az Aptima HPV teszt eredménye negatívnak bizonyult, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay szempontjából negatívnak minősültek.

**19. táblázat:** A  $\geq$ CIN3 relatív kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay és egy, a kereskedelmi forgalomban kapható HPV PCR teszt eredményei esetében

Aptima Assay eredménye		HPV PCR teszt eredménye	
A teszt értelmezése	$\geq$ CIN3 relatív kockázata (95%-os KI)	A teszt értelmezése	$\geq$ CIN3 relatív kockázata (95%-os KI)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív, illetve HR HPV negatív	12,6 (5,9–27,0)	HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív, illetve HR HPV negatív	23,3 (8,4–64,3)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív, illetve más HR HPV pozitív	3,0 (1,6–5,5)	HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív, illetve más HR HPV pozitív	3,1 (1,8–5,3)
Más HR HPV pozitív, illetve HR HPV negatív	4,2 (1,8–10,1)	Más HR HPV pozitív, illetve HR HPV negatív	7,6 (2,6–22,4)
HR HPV pozitív, illetve HR HPV negatív	8,3 (4,0–17,3)	HR HPV pozitív, illetve HR HPV negatív	14,4 (5,3–39,5)
Prevalencia	4,2%	Prevalencia	4,6%

### Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay klinikai teljesítőképessége Cervical Specimen Collection and Transport Kit segítségével levett minták esetében

Nőktől rutin szűrővizsgálatok vagy követéses vizsgálatok során CSCT-mintákat vettek, amelyeket az Aptima HPV teszttel vizsgáltak. Azokat a maradék CSCT-mintákat, amelyeknél az Aptima HPV teszt pozitív eredményt adott (n=378), a Tigris DTS System készüléken az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-vel is megvizsgálták. Az egyes minták HPV-genotípusát DNS-genotipizáló teszt segítségével határozták meg. Azoknak a mintáknak a HPV 16-os, HPV 18-as és HPV 45-ös státuszát, amelyekre a genotipizáló tesztek (DNS és Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay) eltérő eredményeket adtak, reverz transzkripció PCR alapú szekvenálási vizsgálattal állapították meg. Meghatározták az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay klinikai egyezését (pozitív és negatív eredmények) a magas kockázatú HPV 16-os, 18-as és 45-ös típus kimutatását tekintve. Az eredményeket a 20.táblázat tartalmazza.

**20. táblázat:** A Tigris DTS System készüléken végzett Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay klinikai egyezése a magas kockázatú HPV 16-os, 18-as és 45-ös típus CSCT mintákban való kimutatását tekintve

		Referencia-módszer				Összesen
		HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	
Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay	HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	125	0	1	0	126
	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	0	43	0	1	44
	HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	0	0	8	1	9
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	1	1	0	197	199
	<b>Összesen</b>	<b>126</b>	<b>44</b>	<b>9</b>	<b>199</b>	<b>378</b>

poz = pozitív, neg = negatív

Pozitív eredmények egyezése: 98,3% (176/179) (95% KI: 95,2–99,4)

Negatív eredmények egyezése: 99,0% (197/199) (95% KI: 96,4–99,7)

### Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay klinikai teljesítőképessége Cervical Specimen Collection and Transport Kit segítségével levett minták esetében

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay teljesítményét olyan nőktől levett CSCT-mintákkal értékelték, akiket a Pap-teszten kapott abnormális eredményük miatt beutaltak követéses vizsgálatra. A mintákat (n = 651) először az Aptima HPV teszttel vizsgálták. Azután azokat a mintákat, amelyek Aptima HPV teszt eredménye pozitív lett (n=414), mind a Tigris DTS System, mind a Panther System készüléken megvizsgálták az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-vel.

A Tigris DTS System készüléken kapott eredmények, mint referencia-módszer alapján meghatározták a Panther System készüléken elvégzett Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay klinikai egyezését a magas kockázatú HPV 16-os, 18-as és 45-ös kimutatását tekintve. Kiszámolták a pozitív és negatív eredmények százalékos egyezését és a kapcsolódó 95%-os konfidenciaintervallumokat. Az eredményeket a 21.táblázat tartalmazza.

**21. táblázat:** A Panther System készüléken végzett Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay klinikai egyezése a magas kockázatú HPV 16-os, 18-as és 45-ös típus CSCT mintákban való kimutatását tekintve

		Tigris DTS System készüléken kapott eredmény				Összesen
		HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	
Panther System készüléken kapott eredmény	HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	194	0	1	3	198
	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	0	34	0	0	34
	HPV 16 poz, HPV 18/45 poz	0	0	7	0	7
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	1	1	0	173	175
	<b>Összesen</b>	<b>195</b>	<b>35</b>	<b>8</b>	<b>176</b>	<b>414</b>

poz = pozitív, neg = negatív

Pozitív eredmények egyezése: 98,7% (235/238) (95% KI: 96,4–99,6)

Negatív eredmények egyezése: 98,3% (173/176) (95% KI: 95,1–99,4)

## A Panther System készüléken citológia előtti és utáni ThinPrep klinikai mintákkal végzett Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay eredményeinek összehasonlítása

Vizsgálatot végeztek, hogy értékeljék a ThinPrep 5000 Processor készüléken történő citológiai feldolgozás előtt vizsgált (citológia előtti), illetve citológiai feldolgozás után vizsgált (citológia utáni) cervikális mintákkal a Panther System készüléken végzett Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay eredményeinek egyezését.

A minták olyan nőktől származtak, akiktől a rutin méhnyakrákszűrés keretében cervikális mintákat vettek, amelyeket ThinPrep Pap Testhez használt üvegekbe mártottak.

Minden vizsgálati alany esetében a ThinPrep Pap Testhez használt üvegben tárolt cervikális mintából kétszer 1 mL alikvotot manuálisan átvittek egy Aptima Specimen Transfer csőbe (citológia előtti „A” és „B” minta). A ThinPrep 5000 készülékkel való feldolgozás után a maradék ThinPrep mintából átvittek egyszer 1 mL-t egy Aptima Specimen Transfer csőbe (citológia utáni „C” minta).

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay segítségével összesen 214 olyan mintát értékelték, amelyek Aptima HPV teszteredménye pozitív volt. A vizsgálat által kimutatott HPV 16 és/vagy HPV 18/45 gyakoriságát a teljes populációra a 22.táblázat, az NILM (≥30 éves) populációra a 23.táblázat, az ASC-US (≥21 éves) populációra pedig a 24.táblázat tartalmazza. A vizsgálatba csak azok a minták kerültek be, amelyeknél vagy az „A” vagy a „B”, valamint a „C” minta Aptima HPV teszteredménye pozitív volt.

**22. táblázat:** Teljes populáció<sup>1</sup>: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay által citológia előtti és citológia utáni mintákban kimutatott HPV 16 és/vagy 18/45 genotípusok gyakorisága

		Citológia előtti „A” és „B” minta			
		HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	Más magas kockázatú HPV <sup>3</sup> poz, HPV 16/18/45 neg	Bizonytalan <sup>4</sup>
Citológia utáni „C” minta <sup>2</sup>	HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	18	0	0	2
	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	0	9	2	4
	HPV 16 poz és HPV 18/45 poz	0	0	0	1
	Más magas kockázatú HPV <sup>3</sup> poz, HPV 16/18/45 neg	0	0	175	3

HR = magas kockázatú, neg = negatív, poz = pozitív.

<sup>1</sup> A teljes populáció a következőket foglalja magában: >ASC-US, NILM, ASC-US.

<sup>2</sup> Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay mintái esetében valamennyi mintához teljes eredményesorozat tartozik.

<sup>3</sup> HPV 31-es, 33-as, 35-ös, 39-es, 51-es, 52-es, 56-os, 58-as, 59-es, 66-os és/vagy 68-as genotípusa.

<sup>4</sup> Olyan mintákat foglal magában, amelyeknél legalább egy citológia előtti („A” vagy „B”) minta HPV 16 és/vagy HPV 18/45 negatív.

**23.táblázat:** NILM ≥ 30 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay által citológia előtti és citológia utáni mintákban kimutatott HPV 16 és/vagy 18/45 genotípusok gyakorisága

		Citológia előtti „A” és „B” minta			
		HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	Más magas kockázatú HPV <sup>2</sup> poz, HPV 16/18/45 neg	Bizonytalan <sup>3</sup>
Citológia utáni „C” minta <sup>1</sup>	HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	5	0	0	2
	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	0	1	0	1
	Más magas kockázatú HPV <sup>2</sup> poz, HPV 16/18/45 neg	0	0	71	2

HR = magas kockázatú, neg = negatív, poz = pozitív.

<sup>1</sup> Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay mintái esetében valamennyi mintához teljes eredményesorozat tartozik.

<sup>2</sup> HPV 31-es, 33-as, 35-ös, 39-es, 51-es, 52-es, 56-os, 58-as, 59-es, 66-os és/vagy 68-as genotípusa.

<sup>3</sup> Olyan mintákat foglal magában, amelyeknél legalább egy citológia előtti („A” vagy „B”) minta HPV 16 és/vagy HPV 18/45 negatív.

**24.táblázat:** ASC-US ≥ 21 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay által citológia előtti és citológia utáni mintákban kimutatott HPV 16 és/vagy 18/45 genotípusok gyakorisága

		Citológia előtti „A” és „B” minta			
		HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	Más magas kockázatú HPV <sup>2</sup> poz, HPV 16/18/45 neg	Bizonytalan <sup>3</sup>
Citológia utáni „C” minta <sup>1</sup>	HPV 16 poz, HPV 18/45 neg	3	0	0	0
	HPV 16 neg, HPV 18/45 poz	0	3	1	1
	Más magas kockázatú HPV <sup>2</sup> poz, HPV 16/18/45 neg	0	0	48	0

HR = magas kockázatú, neg = negatív, poz = pozitív.

<sup>1</sup> Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay mintái esetében valamennyi mintához teljes eredményesorozat tartozik.

<sup>2</sup> HPV 31-es, 33-as, 35-ös, 39-es, 51-es, 52-es, 56-os, 58-as, 59-es, 66-os és/vagy 68-as genotípusa.

<sup>3</sup> Olyan mintákat foglal magában, amelyeknél legalább egy citológia előtti („A” vagy „B”) minta HPV 16 és/vagy HPV 18/45 negatív.

## Analitikai szenzitivitás

A kimutatási határ (LoD) a klinikai küszöbértéknél az a koncentráció, amely az esetek 95%-ában pozitív (a klinikai küszöbérték feletti). Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay LoD értékének megállapításához olyan egyedi vagy csoportos negatív klinikai ThinPrep folyékony citológiai mintákat vizsgáltak, amelyeket HPV *in vitro* transzkriptumokkal vagy HPV-vel fertőzött tenyésztett sejtekkel (SiHa, HeLa és MS751; ATCC, Manassas, Virginia) különböző koncentrációkban adalékoltak. Az *in vitro* transzkriptumpanelek esetében a vizsgálatot minden egyes koncentrációnál két különböző reagenssarzssal, tételenként 60 példányon végezték el, összesen 120 példányon. A sejtvonalpanelek esetében a vizsgálatot minden egyes koncentrációnál két különböző reagenssarzssal, tételenként 30 példányon végezték el, összesen 60 példányon. A vizsgálat nyolc napon át tartott, naponta legalább három futtatást végeztek, amelyek mindegyikében egy adott genotípus esetében öt példányt vizsgáltak. A 95%-os kimutatási határ (25.táblázat) számítása az egyes hígítási panelek pozitív eredményei alapján, probitanalízis alkalmazásával történt.

**25. táblázat:** Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay kimutatási határa a klinikai küszöbértéknél

Célszekvencia	Kimutatási határ* (95%-os KI)
HPV 16	23,7 (19,1, 30,9)
HPV 18	26,1 (21,2, 33,9)
HPV 45	34,5 (28,5, 43,6)
SiHa	0,4 (0,3, 0,7)
HeLa	0,7 (0,4, 1,4)
MS751	0,2 (0,1, 0,3)

\**in vitro* transzkriptumok esetén kópia/reakció, sejtvonalak esetén sejt/reakció

## A vizsgálat pontossága

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay pontosságát két vizsgálatban értékelték, amelyek során ugyanazt a 24 tagú panelt használták. Az 1. tanulmány a teszt reprodukálhatóságát hivatott vizsgálni 3 külső vizsgálati helyszínen. A 2. egy belső vizsgálat volt, amely a laboratóriumon belüli pontosság meghatározására szolgált. A panel a következőket tartalmazta: 17 HPV 16 és/vagy HPV 18/45 pozitív tag, amelyek koncentrációja elérte vagy meghaladta az assay kimutatási határát (várható pozitivitás  $\geq 95\%$ ), 3 HPV 16 és/vagy HPV 18/45 pozitív tag, amelyek koncentrációja az assay kimutatási határa alatt volt (várható pozitivitás:  $> 0\%$  és  $< 25\%$  között) és 4 HPV-negatív tag. A HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív paneltagokat úgy készítették, hogy *in vitro* transzkriptumot vagy HPV-vel fertőzött tenyésztett sejteket (SiHa, HeLa és MS751; ATCC, Manassas, Virginia) adalékoltak poolozott ThinPrep folyékony citológiai maradványmintákba, vagy HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típust tartalmazó klinikai mintákat hígítottak STM oldattal hígított, poolozott ThinPrep folyékony citológiai maradványmintákban. A panel HPV-negatív tagjait poolozott ThinPrep folyékony citológiai mintákkal vagy STM oldattal hígított PreservCyt oldattal készítették.

Az 1. vizsgálatban mind a 3 vizsgálati helyszínen 2 operátor (helyszínenként 1 készülék) naponta 2 Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay munkalistát végzett el 3 napon keresztül. A vizsgálatot 2 reagenssarzssal végezték. Minden munkalista a reprodukálhatósági panel elemeinek 3 példányát tartalmazta. A panel minden egyes tagja esetében száznolc (108) egyedi mintacsövet vizsgáltak (3 vizsgálóhely x 1 készülék x 2 operátor x 2 tétel x 3 nap x 3 példány). A 2. tanulmány során a belső tesztelést 13 nap alatt végezték el, ezalatt a panel minden egyes elemére 162 reakció jutott (1 vizsgálati helyszín x 3 berendezés x 3 operátor x 3 sarzs x 2 munkalista x 3 példány).

A panel tagjainak leírását a 26a. táblázat: táblázat és a 26b. táblázat: táblázat tartalmazza, a HPV 16, illetve a HPV 18/45 várt eredményeivel való egyezés összesítésével együtt. A 27. táblázat a HPV 16 és HPV 18/45 analit S/CO értékeit mutatja be az S/CO eloszlás 2,5., 50. és 97,5. percentilisének. A panel azon tagjai esetében, amelyek HPV 16 eredménye várhatóan pozitív lesz, a HPV 16 analit S/CO variabilitását az 1. vizsgálatnál a 28. táblázat, míg a 2. vizsgálatnál a 29. táblázat szemlélteti. A panel azon tagjai esetében, amelyek HPV 18/45 eredménye várhatóan pozitív lesz, a HPV 18/45 analit S/CO variabilitását az 1. vizsgálatnál a 30. táblázat, míg a 2. vizsgálatnál a 31. táblázat szemlélteti.

**26a. táblázat:** Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay 1. és 2. pontossági vizsgálata: A panel leírása és a várható HPV 16 eredményekkel való százalékos egyezés

Panel leírása (kópia vagy sejt/reakció)	HPV 16 Várt eredmény	Százalékos egyezés (95% KI)	
		1. vizsgálat (3 vizsgálati helyszínen)	2. vizsgálat (1 vizsgálati helyszínen)
HPV 16 IVT (240 kópia) Magas pozitív	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 kópia) Magas pozitív	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 kópia) Magas pozitív	Negatív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
1-es HPV 16 klinikai minta Magas pozitív	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
1-es HPV 18/45 klinikai minta Magas pozitív	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa sejtek (4 sejt) – Magas pozitív és HeLa sejtek (0,7 sejt) – alacsony pozitív	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa sejtek (0,4 sejt) – Alacsony pozitív és HeLa sejtek (7 sejt) – magas pozitív	Pozitív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
SiHa sejtek (0,4 sejt) Alacsony pozitív	Pozitív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HeLa sejtek (0,7 sejt) Alacsony pozitív	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 sejtek (0,2 sejt) Alacsony pozitív	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
HPV 16 IVT (24 kópia) Alacsony pozitív	Pozitív	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 kópia) Alacsony pozitív	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 kópia) Alacsony pozitív	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
2-es HPV 16 klinikai minta Alacsony pozitív	Pozitív	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
3-es HPV 16 klinikai minta Alacsony pozitív	Pozitív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
2-es HPV 18/45 klinikai minta Alacsony pozitív	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
3-es HPV 18/45 klinikai minta Alacsony pozitív	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa sejtek (0,001 sejt) Magas negatív	Negatív	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
HeLa sejtek (0,001 sejt) Magas negatív	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 sejtek (0,006 sejt) Magas negatív	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
1-es HPV-negatív klinikai minta	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
2-es HPV-negatív klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatív PreservCyt 1	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatív PreservCyt 2	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = konfidenciaintervallum

**Megjegyzés:** A százalékos egyezést befolyásolhatták az adalékolásban, a hígításban és/vagy az alikvotálásban mutatkozó eltérések.

26b. táblázat: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay 1. és 2. pontosság vizsgálat: A panel leírása és a várható HPV 18/45 eredményekkel való százalékos egyezés

Panel leírása (kópia vagy sejt/reakció)	Százalékos egyezés (95% KI)		
	Várható HPV 18/ 45 eredmény	1. vizsgálat (3 vizsgálati helyszín)	2. vizsgálat (1 vizsgálati helyszín)
HPV 16 IVT (240 kópia) Magas pozitív	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 kópia) Magas pozitív	Pozitív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 kópia) Magas pozitív	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
1-es HPV 16 klinikai minta Magas pozitív	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
1-es HPV 18/45 klinikai minta Magas pozitív	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa sejtek (4 sejt) – Magas pozitív és HeLa sejtek (0,7 sejt) – alacsony pozitív	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa sejtek (0,4 sejt) – Alacsony pozitív és HeLa sejtek (7 sejt) – magas pozitív	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa sejtek (0,4 sejt) Alacsony pozitív	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HeLa sejtek (0,7 sejt) Alacsony pozitív	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 sejtek (0,2 sejt) Alacsony pozitív	Pozitív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 kópia) Alacsony pozitív	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 kópia) Alacsony pozitív	Pozitív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 kópia) Alacsony pozitív	Pozitív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
2-es HPV 16 klinikai minta Alacsony pozitív	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
3-es HPV 16 klinikai minta Alacsony pozitív	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
2-es HPV 18/45 klinikai minta Alacsony pozitív	Pozitív	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
3-es HPV 18/45 klinikai minta Alacsony pozitív	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa sejtek (0,001 sejt) Magas negatív	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
HeLa sejtek (0,001 sejt) Magas negatív	Negatív	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
MS751 sejtek (0,006 sejt) Magas negatív	Negatív	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
1-es HPV-negatív klinikai minta	Negatív	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
2-es HPV-negatív klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatív PreservCyt 1	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatív PreservCyt 2	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = konfidenciaintervallum

**Megjegyzés:** A százalékos egyezést befolyásolhatták az adalékolásban, a hígításban és/vagy az alikvotálásban mutatkozó eltérések.

**27. táblázat:** Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay 1. és 2. pontossági vizsgálata: A HPV 16 és HPV 18/45 analit S/CO értékek percentilis eloszlása

Panel leírása (kópia vagy sejt/reakció)	HPV 16 analit S/CO percentilis						HPV 18/45 analit S/CO percentilis					
	1. vizsgálat (3 vizsgálati helyszínen)			2. vizsgálat (1 vizsgálati helyszínen)			1. vizsgálat (3 vizsgálati helyszínen)			2. vizsgálat (1 vizsgálati helyszínen)		
	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th
HPV 16 IVT (240 kópia) Magas pozitív	2,86	3,26	3,53	2,92	3,30	3,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18 IVT (260 kópia) Magas pozitív	0,00	0,30	0,59	0,13	0,34	0,51	5,22	5,66	8,86	5,24	5,53	6,17
HPV 45 IVT (350 kópia) Magas pozitív	0,00	0,22	0,43	0,08	0,24	0,41	4,37	4,92	8,78	4,40	5,05	5,99
1-es HPV 16 klinikai minta Magas pozitív	2,49	3,12	3,34	2,67	3,10	3,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1-es HPV 18/45 klinikai minta Magas pozitív	0,00	0,30	0,56	0,15	0,33	0,50	4,95	6,67	8,95	4,49	6,22	8,27
SiHa sejtek (4 sejt) – magas pozitív, és HeLa sejtek (0,7 sejt) – alacsony pozitív	2,48	3,26	3,60	2,83	3,29	3,62	3,76	4,64	6,16	4,12	4,58	5,28
SiHa sejtek (0,4 sejt) – alacsony pozitív, és HeLa sejtek (7 sejt) – magas pozitív	1,14	2,77	3,40	1,25	2,95	3,47	4,01	4,87	6,73	4,36	4,70	5,34
SiHa sejtek (0,4 sejt) Alacsony pozitív	1,60	2,81	3,24	1,13	2,70	3,26	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00
HeLa sejtek (0,7 sejt) Alacsony pozitív	0,00	0,31	0,56	0,17	0,33	0,52	3,63	5,11	7,17	4,15	5,15	5,66
MS751 sejtek (0,2 sejt) Alacsony pozitív	0,00	0,26	0,41	0,12	0,28	0,38	1,33	4,23	6,28	0,34	3,34	5,38
HPV 16 IVT (24 kópia) Alacsony pozitív	1,56	3,16	3,43	0,99	3,16	3,57	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18 IVT (26 kópia) Alacsony pozitív	0,00	0,30	0,52	0,14	0,30	0,51	4,76	5,48	8,01	4,47	5,42	5,86
HPV 45 IVT (35 kópia) Alacsony pozitív	0,00	0,24	0,43	0,12	0,24	0,39	1,57	4,81	8,91	2,04	4,80	5,85
2-es HPV 16 klinikai minta Alacsony pozitív	1,37	2,95	3,51	1,25	2,90	3,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3-es HPV 16 klinikai minta Alacsony pozitív	1,80	2,96	3,58	1,15	2,84	3,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2-es HPV 18/45 klinikai minta Alacsony pozitív	0,03	0,28	0,46	0,16	0,33	0,46	2,50	4,20	7,04	0,69	3,60	4,85
3-es HPV 18/45 klinikai minta Alacsony pozitív	0,00	0,32	0,54	0,14	0,32	0,48	2,37	4,83	8,07	1,68	4,08	7,21
SiHa sejtek (0,001 sejt) Magas negatív	0,28	0,32	1,12	0,28	0,31	0,43	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,02
HeLa sejtek (0,001 sejt) Magas negatív	0,28	0,33	0,43	0,29	0,32	0,36	0,00	0,00	1,28	0,00	0,00	0,87
MS751 sejtek (0,006 sejt) Magas negatív	0,17	0,32	0,35	0,27	0,32	0,36	0,00	0,01	4,32	0,00	0,01	2,03
1-es HPV-negatív klinikai minta	0,24	0,32	0,35	0,28	0,31	0,35	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,02
2-es HPV-negatív klinikai minta	0,27	0,32	0,35	0,29	0,32	0,34	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,03
HPV-negatív PreservCyt 1	0,27	0,33	0,37	0,30	0,33	0,36	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02
HPV-negatív PreservCyt 2	0,29	0,33	0,37	0,30	0,33	0,35	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,01



**28. táblázat:** Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay, 1. pontossági vizsgálat: a HPV 16 analit jelének variabilitása a panel azon tagjai esetében, amelyek várható HPV 16 eredménye pozitív

Panel leírása (kópia vagy sejt/reakció)	N	S/CO átlaga	Sarzsok között		Operátorok között		Sarzsok között		Munkalisták között		Munkalistán belül		Összesen	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 kópia) Magas pozitív	108	3,23	0,06	2,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,09	2,9	0,14	4,2	0,18	5,5
1-es HPV 16 klinikai minta, magas pozitív	108	3,07	0,07	2,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	3,6	0,16	5,2	0,21	6,8
SiHa sejtek (4 sejt), magas pozitív, és HeLa sejtek (0,7 sejt), alacsony pozitív	108	3,22	0,10	3,2	0,02	0,6	0,00	0,0	0,08	2,4	0,21	6,5	0,25	7,6
SiHa sejtek (0,4 sejt), alacsony pozitív, és HeLa sejtek (7 sejt), magas pozitív	108	2,63	0,05	1,8	0,00	0,0	0,00	0,0	<0,01	0,0	0,58	22,3	0,59	22,3
SiHa sejtek (0,4 sejt) Alacsony pozitív	108	2,65	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	4,6	0,00	0,0	0,44	16,6	0,46	17,3
HPV 16 IVT (24 kópia) Alacsony pozitív	107*	3,01	0,06	2,1	0,05	1,5	0,05	1,6	0,00	0,0	0,44	14,6	0,45	14,9
2-es HPV 16 klinikai minta Alacsony pozitív	107*	2,88	0,08	2,8	0,00	0,0	0,08	2,9	0,17	5,9	0,39	13,7	0,44	15,4
3-es HPV 16 klinikai minta Alacsony pozitív	108	2,89	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,14	4,8	0,39	13,5	0,41	14,4

CV = variációs koefficiens; SD = szórás

\*Két minta Aptima HPV 16 18/45 genotípusassay-eredménye érvénytelen volt, ezeket kihagyták az elemzésből.

**Megjegyzés:** A variabilitás bizonyos tényezők hatására negatív számértéket is felvehet. Ez abban az esetben fordulhat elő, ha ezen tényezők miatt a variabilitás rendkívül alacsony. Ezekben az esetekben az SD és CV feltüntetett értéke nulla.

**29. táblázat:** Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay, 2. pontossági vizsgálat: a HPV 16 analit jelének variabilitása a panel azon tagjai esetében, amelyek várható HPV 16 eredménye pozitív

Panel leírása (kópia vagy sejt/reakció)	N	S/CO átlaga	Berendezések között		Operátorok között		Sarzok között		Munkalisták között		Munkalistán belül		Összesen	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 kópia) Magas pozitív	162	3,28	0,05	1,5	0,02	0,5	0,12	3,8	0,17	5,3	0,13	3,8	0,25	7,7
1-es HPV 16 klinikai minta Magas pozitív	162	3,08	0,04	1,2	0,00	0,0	0,08	2,6	0,07	2,3	0,19	6,2	0,22	7,2
SiHa sejtek (4 sejt), magas pozitív, és HeLa sejtek (0,7 sejt), alacsony pozitív	162	3,27	0,05	1,6	0,00	0,0	0,05	1,4	0,13	4,0	0,18	5,5	0,23	7,2
SiHa sejtek (0,4 sejt), alacsony pozitív, és HeLa sejtek (7 sejt), magas pozitív	162	2,78	0,08	2,8	0,04	1,3	0,28	10,2	0,20	7,1	0,53	18,9	0,64	22,8
SiHa sejtek (0,4 sejt) Alacsony pozitív	162	2,54	0,16	6,2	0,05	2,0	0,29	11,4	0,25	9,9	0,47	18,6	0,63	24,8
HPV 16 IVT (24 kópia) Alacsony pozitív	162	3,04	0,03	1,0	0,05	1,5	0,20	6,5	0,34	11,3	0,36	11,8	0,54	17,7
2-es HPV 16 klinikai minta Alacsony pozitív	162	2,77	0,08	2,9	0,00	0,0	0,23	8,3	0,21	7,5	0,37	13,3	0,49	17,7
3-es HPV 16 klinikai minta Alacsony pozitív	162	2,67	0,03	1,1	0,04	1,6	0,22	8,1	0,25	9,2	0,49	18,2	0,59	22,0

CV = variációs koefficiens; SD = szórás

**Megjegyzés:** A variabilitás bizonyos tényezők hatására negatív számértéket is felvehet. Ez abban az esetben fordulhat elő, ha ezen tényezők miatt a variabilitás rendkívül alacsony. Ezekben az esetekben az SD és CV feltüntetett értéke nulla.

**30. táblázat:** Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay, 1. pontossági vizsgálat: a HPV 18/45 analit jelének variabilitása a panel azon tagjai esetében, amelyek várható HPV 18/45 eredménye pozitív

Panel leírása (kópia vagy sejt/reakció)	N	S/CO átlaga	Sarzok között		Operátorok között		Sarzok között		Munkalisták között		Munkalistán belül		Összesen	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 kópia) Magas pozitív	107*	5,88	0,33	5,5	0,52	8,9	0,00	0,0	0,43	7,4	0,17	2,8	0,77	13,1
HPV 45 IVT (350 kópia) Magas pozitív	108	5,12	0,43	8,4	0,47	9,2	0,31	6,1	0,58	11,3	0,18	3,6	0,93	18,2
1-es HPV 18/45 klinikai minta Magas pozitív	108	6,71	0,66	9,8	0,58	8,7	0,50	7,5	0,42	6,2	0,94	14,0	1,44	21,5
SiHa sejtek (4 sejt), magas pozitív, és HeLa sejtek (0,7 sejt), alacsony pozitív	108	4,69	0,22	4,7	0,10	2,1	0,08	1,7	0,10	2,2	0,54	11,4	0,60	12,8
SiHa sejtek (0,4 sejt), alacsony pozitív, és HeLa sejtek (7 sejt), magas pozitív	108	4,94	0,28	5,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	7,7	0,42	8,4	0,63	12,7
HeLa sejtek (0,7 sejt) Alacsony pozitív	108	5,17	0,38	7,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,40	7,6	0,56	10,8	0,78	15,1
MS751 sejtek (0,2 sejt) Alacsony pozitív	108	4,00	0,62	15,4	0,00	0,0	0,38	9,5	0,47	11,8	0,94	23,5	1,28	31,9
HPV 18 IVT (26 kópia) Alacsony pozitív	108	5,52	0,21	3,8	0,15	2,7	0,00	0,0	0,37	6,7	0,60	10,9	0,75	13,7
HPV 45 IVT (35 kópia) Alacsony pozitív	108	4,71	0,34	7,1	0,41	8,6	0,15	3,1	0,69	14,6	0,88	18,6	1,24	26,3
2-es HPV 18/45 klinikai minta Alacsony pozitív	107*	4,29	0,17	4,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	8,9	1,05	24,6	1,13	26,5
3-es HPV 18/45 klinikai minta Alacsony pozitív	108	5,12	0,38	7,5	0,00	0,0	0,38	7,4	0,00	0,0	1,37	26,8	1,47	28,8

CV = variációs koefficiens; SD = szórás

\*Két minta Aptima HPV 16 18/45 genotípusassay-eredménye érvénytelen volt, ezeket kihagyták az elemzésből.

**Megjegyzés:** A variabilitás bizonyos tényezők hatására negatív számértéket is felvehet. Ez abban az esetben fordulhat elő, ha ezen tényezők miatt a variabilitás rendkívül alacsony. Ezekben az esetekben az SD és CV feltüntetett értéke nulla.

**31. táblázat:** Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay, 2. pontossági vizsgálat: a HPV 18/45 analit jelének variabilitása a panel azon tagjai esetében, amelyek várható HPV 18/45 eredménye pozitív

Panel leírása (kópia vagy sejt/reakció)	N	S/CO átlaga	Berendezése k között		Operátorok között		Sarzsok között		Munkalisták között		Munkalistán belül		Összesen	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 kópia) Magas pozitív	162	5,56	0,08	1,5	0,06	1,1	0,05	0,9	0,13	2,4	0,14	2,6	0,23	4,1
HPV 45 IVT (350 kópia) Magas pozitív	162	5,09	0,16	3,1	0,00	0,0	0,54	10,6	0,46	9,1	0,12	2,3	0,74	14,5
1-es HPV 18/45 klinikai minta Magas pozitív	161*	6,22	0,10	1,7	0,00	0,0	0,26	4,2	0,00	0,0	1,06	17,1	1,10	17,7
SiHa sejtek (4 sejt), magas pozitív, és HeLa sejtek (0,7 sejt), alacsony pozitív	162	4,59	0,00	0,0	0,07	1,5	0,07	1,4	0,20	4,3	0,23	5,0	0,32	6,9
SiHa sejtek (0,4 sejt), alacsony pozitív, és HeLa sejtek (7 sejt), magas pozitív	162	4,78	0,00	0,0	0,08	1,7	0,00	0,0	0,30	6,3	0,24	5,0	0,39	8,2
HeLa sejtek (0,7 sejt) Alacsony pozitív	162	5,08	0,08	1,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,0	0,31	6,1	0,35	7,0
MS751 sejtek (0,2 sejt) Alacsony pozitív	159*	3,19	0,18	5,7	0,36	11,2	0,71	22,4	0,15	4,7	1,36	42,6	1,59	50,0
HPV 18 IVT (26 kópia) Alacsony pozitív	162	5,38	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,23	4,4	0,25	4,7	0,35	6,4
HPV 45 IVT (35 kópia) Alacsony pozitív	162	4,79	0,31	6,4	0,11	2,3	0,55	11,4	0,62	13,0	0,50	10,5	1,02	21,4
2-es HPV 18/45 klinikai minta Alacsony pozitív	162	3,21	0,00	0,0	0,02	0,8	0,36	11,1	0,00	0,0	1,14	35,5	1,20	37,2
3-es HPV 18/45 klinikai minta Alacsony pozitív	162	4,09	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,6	1,33	32,6	1,34	32,8

CV = variációs koefficiens; SD = szórás

\*Két minta Aptima HPV 16 18/45 genotípusassay-eredménye érvénytelen volt, ezeket kihagyták az elemzésből.

**Megjegyzés:** A variabilitás bizonyos tényezők hatására negatív számértéket is felvehet. Ez abban az esetben fordulhat elő, ha ezen tényezők miatt a variabilitás rendkívül alacsony. Ezekben az esetekben az SD és CV feltüntetett értéke nulla.

## Keresztreakció

**Megjegyzés:** Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay potenciálisan keresztreaktív mikroorganizmusokkal való vizsgálata a Tigris DTS System készüléken történt. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-t először 2012-ben indították el a Tigris DTS System készüléken. Az indikációk körének bővítésével 2013-ban az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-t a Panther System készüléken is használni kezdték. A Panther System a Tigris DTS System alternatívjaként használható kisebb készülékplatform. Mindkét rendszer a diagnosztikai vizsgálatoknál használt nukleinsav-amplifikációs tesztek teljes automatizálására szolgál. A vizsgálat Panther System készüléken nyújtott teljesítményének alátámasztása egy kiválasztott, a Tigris DTS System készüléken elvégzett teljesítményvizsgálat alapján történt.

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay analitikai specificitását az 1:2,9 arányban STM-ben hígított (Aptima transzfercsőbe átvitt mintához hasonló) ThinPrep folyékony citológiai minták maradványaiból álló poolokkal értékelték, amelyeket tenyésztett baktériumokkal, élesztőgombákkal vagy gombákkal, tenyésztett vírusokkal vagy nem célzott HPV *in vitro* transzkriptumokkal adalékoltak. Azokat a mikroorganizmusokat és vizsgálati koncentrációkat, amelyeknél nem észleltek keresztreaktivitást, a 32.táblázat tartalmazza. Annak megítélése, hogy egy adott mikroorganizmus jelenléte hatással van-e a teszt specificitására, a pozitivitás alapján történt.

**32. táblázat:** Analitikai specificitási panel: keresztreaktivitást nem mutató mikroorganizmusok és azok koncentrációja

Mikroorganizmus	teszt Keresztreaktivitást nem okozó koncentráció	Mikroorganizmus	teszt Keresztreaktivitást nem okozó koncentráció
<b>Baktériumok</b>			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Campylobacter jejuni</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1x10 <sup>6</sup> IFU/mL	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Clostridium difficile</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Prevotella bivia</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL		
<b>Nem célzott magas kockázatú HPV-genotípusok*</b>			
HPV 31	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml	HPV 56	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml
HPV 33	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml	HPV 58	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml
HPV 35	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml	HPV 59	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml

**32. táblázat:** Analitikai specifikációs panel: keresztreaktivitást nem mutató mikroorganizmusok és azok koncentrációja (*continued*)

Mikroorganizmus	teszt Keresztreaktivitást nem okozó koncentráció	Mikroorganizmus	teszt Keresztreaktivitást nem okozó koncentráció
HPV 39	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml	HPV 66	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml
HPV 51	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml	HPV 68	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml
HPV 52	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml		
<b>Élesztőgombák/protozoonok</b>			
<i>Candida albicans</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i> **	1x10 <sup>5</sup> sejt/ml
<b>Vírusok</b>			
Adenovírus	5,25x10 <sup>7</sup> PFU/mL	HIV-1	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/mL
Cytomegalovírus	1.58x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /mL	Herpes simplex vírus 1	3.39x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL
Epstein-Barr vírus	1,59x10 <sup>5</sup> TD <sub>50</sub> /mL	Herpes simplex vírus 2	2.29x10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /mL
<b>Nem célzott más HPV-genotípusok*</b>			
HPV 6	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml	HPV 53	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml
HPV 11	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml	HPV 67	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml
HPV 26	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml	HPV 69	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml
HPV 30	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml	HPV 70	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml
HPV 34	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml	HPV 73	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml
HPV 42	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml	HPV 82	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml
HPV 43	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml	HPV 85	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml
HPV 44	2,5x10 <sup>6</sup> kópia/ml		

CFU = telepképző egység, PFU = plakk-képző egység, TD<sub>50</sub> = transzformációs dózis 50, TCID<sub>50</sub> = szövetnyészetek 50%-át megfertőző dózis

\*Vizsgált *in vitro* transzkriptum.

\*\*A *Trichomonas vaginalis* esetében nem volt megfigyelhető keresztreaktivitás, interferencia viszont igen (lásd alább).

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay analitikai szenzitivitását mikroorganizmusok jelenlétében a 32.táblázatban bemutatott panellel megegyező panelen vizsgálták, amelyeket alacsony koncentrációjú HPV-fertőzött SiHa sejtekkel (1,6 sejt/reakció) és HPV-fertőzött HeLa sejtekkel (0,3 sejt/reakció) is adalékolnak. Annak megítélése, hogy egy adott mikroorganizmus jelenléte hatással van-e a teszt szenzitivitására, a pozitivitás alapján történt. A mikroorganizmusok jelenléte a *Trichomonas vaginalis* (TV) kivételével nem zavarta az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatot. A TV esetében 3 x 10<sup>4</sup> sejt/mL-nél nagyobb koncentrációban interferencia volt megfigyelhető.

## Interferencia

**Megjegyzés:** Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay potenciálisan zavaró anyagokkal való vizsgálata a Tigris DTS System készüléken történt. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-t először 2012-ben indították el a Tigris DTS System készüléken. Az indikációk körének bővítésével 2013-ban az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-t a Panther System készüléken is használni kezdték. A Panther System a Tigris DTS System alternatívájaként használható kisebb készülékplatform. Mindkét rendszer a diagnosztikai vizsgálatoknál használt nukleinsav-amplifikációs tesztek teljes automatizálására szolgál. A vizsgálat Panther System készüléken nyújtott teljesítményének alátámasztása egy kiválasztott, a Tigris DTS System készüléken elvégzett teljesítményvizsgálat alapján történt.

A 33.táblázatban ismertetett anyagokat külön-külön a táblázatban megadott koncentrációban poolozott, 1:2,9 arányban STM-ben hígított ThinPrep folyékony citológiai mintákhoz adalékolták. Az összes anyaggal elvégezték az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-t HPV-vel fertőzött tenyésztett sejtek (SiHa, 1,6 sejt/reakció és HeLa, 0,3 sejt/reakció) jelenlétében és hiányában is. A következőknél, ha a megadottnál nagyobb koncentrációban voltak jelen, interferencia volt megfigyelhető: polikvaternium 15 tartalmú hüvelyi síkosítók (1% w/v), tiokonazol-tartalmú gombaellenes krém (0,03% w/v), nyálka (0,3% w/v), progeszteron tartalmú intravaginális hormonok (1% w/v).

**33. táblázat:** Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay-vel való esetleges interferenciát a következő anyagokkal vizsgálták

Termékkategória	Termék márkanéve vagy típusa	A legmagasabb vizsgált koncentráció, amely nem zavarta a vizsgálatot*
Hüvelyi síkosító	KY természetes érzetet keltő folyadék	10% v/v
	up & up (Target saját márka) síkosító folyadék	
	Astroglide**	1% w/v
Spermicid / fogamzásgátló gél	Hüvelyi fogamzásgátló hab (VCF)	10% w/v
	Options conceptrol hüvelyi fogamzásgátló gél	
Gombaellenes krém	up & up (Target saját márka) mikonazol 3	10% w/v
	Monistat 3 kombinált csomag	
	up & up (Target saját márka) tiokonazol 1	0,03% w/v
Intimzuhany	Summer's Eve Douche	10% v/v
	up & up (Target saját márka) intimzuhany	
Női spray	Summer's Eve Feminine Deodorant Spray	10% w/v
	FDS Feminine Deodorant Spray	
Nyálka	Sertés mucin	0,3% w/v
Intravaginális hormonok	Estrace Vaginal Cream (ösztrogén)	10% w/v
	Crinone Cream (progeszteron)	1% w/v
Teljes vér***	Teljes vér	5% v/v
Leukociták	leukociták	1x10 <sup>7</sup> sejt/ml
Jégecetes mosóoldat <sup>^</sup>	Jégecet + CytoLyt oldat	2,6% v/v

\*koncentráció a vizsgálati mintában; ThinPrep folyékony citológiai minta 1:2,9 arányban STM-ben hígítva (Aptima transzfercsőbe átvitt mintához hasonló)

\*\*Polikvaternium 15 tartalmú síkosítószer.

\*\*\*10% v/v vizsgálati koncentrációban jelenlévő teljes vér zavarta a vizsgálatot

<sup>^</sup>Jégecetes mosóoldat, amelynek előállítására 1 rész jégecet és 9 rész Cytolyt oldat keverésével történik, a ThinPrep System kezelői kézikönyvében megadottak szerint.

## Irodalomjegyzék

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 110(5):525-41.
2. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 108(3):329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. 108(6):945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 189:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 90(12):5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 325(7364): 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 16(1):1-17.
7. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128: 927-935. doi 10.1002/ijc.25396.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol*. 73(1): 65-70.
9. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. 64(3):211-5.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet*. DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Nat. Cancer institute*. 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. *Cancer Res*. 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst*. 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. [http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical\\_update\\_20090408.pdf](http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf). Letöltve: 2012. március 22., csütörtök
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson and D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. 35:8429-8438.



## Elérhetőségek és felülvizsgálati előzmények



Hologic, Inc.  
10210 Genetic Center Drive  
San Diego, CA 92121 USA



Ausztráliai megbízó címe:  
Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd  
Macquarie Park NSW 2113



**Hologic BV**  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

Az országspecifikus Műszaki támogatás és Ügyfélszolgálat e-mail-címéért és telefonszámáért látogasson el a következő honlapra:  
[www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Ez a termék kizárólag *in vitro* humándagnosztikai felhasználásra szolgál.

Az Európai Unióban az eszközzel kapcsolatban előforduló súlyos váratlan eseményeket jelenteni kell a gyártónak, valamint a felhasználó és/vagy a beteg letelepedési helye szerinti tagállam illetékes hatóságának.

A Hologic, Aptima, DTS, Panther, PreservCyt, ThinPrep és Tigris a Hologic, Inc. vállalatnak és/vagy leányvállalatainak a védjegyei és/vagy bejegyzett védjegyei az Amerikai Egyesült Államokban és/vagy más országokban.

A SUREPATH és a PREPSTAIN a TriPath Imaging, Inc. védjegyei.

A jelen használati utasításban megjelenő minden más védjegy a jogos tulajdonosok birtokában van.

Ezt a terméket egy vagy több, a [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents) címen felsorolt egyesült államokbeli szabadalom védheti.

© 2007-2022 Hologic, Inc. Minden jog fenntartva.  
AW-22203-2801 Rev. 001  
2022-09

Felülvizsgálati előzmények	Dátum	Leírás
AW-22203 Rev. 001	2022. szeptember	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Aptima HPV-GT assay használati utasításának AW-22203 001. változata az AW-11504 010. változat alapján készült az IVDR rendeletnek való megfelelés érdekében.</li> <li>Frissített EU figyelmeztető mondatok</li> <li>A következő részek frissítése: Általános tudnivalók fejezet: Alkalmazási terület, Figyelmeztetések és óvintézkedések, Reagenstárolási és -kezelési előírások, Minőség-ellenőrzési eljárás, Mintavétel és -tárolás, Mellékelt reagensek és anyagok, Szükséges, de külön beszerezhető anyagok, A Panther System vizsgálat teljesítménye.</li> <li>Frissített 18. és 19. táblázat „Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus assay klinikai teljesítőképessége SurePath folyadék alapú citológiai minták esetében” című részben.</li> <li>Frissített elérhetőségek, többek között: EK-képviselő, CE-jelölés, ausztráliai képviselőre vonatkozó információk, valamint műszaki támogatás.</li> </ul>