

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Για *in vitro* διαγνωστική χρήση.
Μόνο για εξαγωγή από τις Η.Π.Α.

Γενικές πληροφορίες	2
Χρήση για την οποία προορίζεται	2
Περίληψη και επεξήγηση της εξέτασης	2
Αρχές της διαδικασίας	3
Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις	4
Απαιτήσεις αποθήκευσης και χειρισμού αντιδραστηρίων	6
Συλλογή και αποθήκευση παρασκευασμάτων	7
Ερμηνεία της εξέτασης	22
Περιορισμοί	23
Αναμενόμενα αποτελέσματα στο Tigris DTS System: Επιπολασμός mRNA από HPV υψηλού κινδύνου	25
Απόδοση του προσδιορισμού στο Tigris DTS System	26
Αναμενόμενα αποτελέσματα στο Panther System: Επιπολασμός mRNA από HPV υψηλού κινδύνου	45
Απόδοση του προσδιορισμού στο Panther System	46
Βιβλιογραφία	63

Tigris™ DTS™ System

Tigris DTS System	9
Αντιδραστήρια και υλικά που παρέχονται	9
Υλικά που απαιτούνται αλλά διατίθενται χωριστά	10
Διαδικασία εξέτασης στο Tigris DTS System	11
Σημειώσεις σχετικά με τη διαδικασία	13

Panther™ System

Panther System	15
Αντιδραστήρια και υλικά που παρέχονται	15
Υλικά που απαιτούνται αλλά διατίθενται χωριστά	16
Διαδικασία εξέτασης στο Panther System	17
Σημειώσεις σχετικά με τη διαδικασία	19

Γενικές πληροφορίες

Χρήση για την οποία προορίζεται

Ο προσδιορισμός γονότυπου Aptima HPV 16 18/45 είναι μια *in vitro* εξέταση ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος για την ποιοτική ανίχνευση του ιικού αγγελιοφόρου RNA (mRNA) των ογκογονιδίων E6/E7 στους γονότυπους υψηλού κινδύνου 16, 18 και 45 του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) σε δείγματα από γυναίκες με θετικά αποτελέσματα με τον προσδιορισμό Aptima HPV. Το mRNA του HPV ανιχνεύεται σε τραχηλικά παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης για τεστ Παπανικολάου (ΠΑΠ), τα οποία συλλέγονται σε φιαλίδια ThinPrep™ που περιέχουν διάλυμα PreservCyt™, πριν ή μετά την επεξεργασία τους με χρώση ΠΑΠ, ή σε παρασκευάσματα που συλλέγονται με το κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima. Τα τραχηλικά παρασκευάσματα που συλλέγονται σε συντηρητικό υγρό SurePath μπορούν να υποβληθούν σε εξέταση με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Ο προσδιορισμός χρησιμοποιείται με το Tigris DTS System και το Panther System.

Περίληψη και επεξήγηση της εξέτασης

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μία από τις πιο συχνές μορφές καρκίνου που προσβάλλει τις γυναίκες παγκοσμίως. Ο HPV είναι ο αιτιολογικός παράγοντας που ευθύνεται για περιστατικά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε ποσοστό άνω του 99%.^{1,2,3} Ο HPV είναι ένας συχνός σεξουαλικά μεταδιδόμενος DNA ιός που έχει περισσότερους από 100 γονότυπους.⁴

Το ιικό γονιδίωμα του HPV είναι ένα δίκλωνο κυκλικό DNA με μήκος περίπου 7900 ζεύγη βάσεων. Το γονιδίωμα έχει οχτώ αλληλεπικαλυπτόμενα ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης. Υπάρχουν έξι πρώιμα (E) γονίδια, δύο όψιμα (L) γονίδια και μία αμετάφραστη μακριά περιοχή ελέγχου. Τα γονίδια L1 και L2 κωδικοποιούν τις μείζονες και ελάσσονες καψιδιακές πρωτεΐνες. Τα πρώιμα γονίδια ρυθμίζουν την αντιγραφή του ιού HPV. Τα γονίδια E6 και E7 των γονότυπων υψηλού κινδύνου του HPV είναι γνωστά ογκογονίδια. Οι πρωτεΐνες που εκφράζονται από το πολυσιστρονικό mRNA των E6/E7 μεταβάλλουν τη λειτουργία της πρωτεΐνης p53 και της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος των κυττάρων, με αποτέλεσμα τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου στα σημεία ελέγχου και την αστάθεια του κυτταρικού γονιδιώματος.^{5,6}

Δεκατέσσερις γονότυποι του HPV θεωρούνται παθογόνοι ή υψηλού κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου του τραχήλου.⁷ Πολλές μελέτες έχουν συνδέσει τους γονότυπους 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 και 68 με την εξέλιξη της νόσου.^{2,5,8} Οι γυναίκες με εμμένουσα λοίμωξη από έναν από αυτούς τους γονότυπους διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βαριάς δυσπλασίας του τραχήλου ή καρκινώματος του τραχήλου.^{7,9}

Μελέτες έδειξαν ότι οι διαφορετικοί γονότυποι υψηλού κινδύνου του HPV συνεπάγονται διαφορετικά επίπεδα κινδύνου ανάπτυξης βαριάς δυσπλασίας ή καρκινώματος του τραχήλου. Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι γονότυποι 16, 18 και 45 του HPV σχετίζονται με το 80% περίπου του συνόλου των περιστατικών διηθητικού καρκίνου του τραχήλου.^{2,10} Αυτοί οι τρεις γονότυποι απαντώνται στο 75% του συνόλου των πλακωδών καρκινωμάτων, με τον γονότυπο 16 να αποτελεί την πλειονότητα (85%) αυτών των λοιμώξεων. Στα αδενοκαρκινώματα, οι γονότυποι 16, 18 και 45 του HPV απαντώνται στο 80-94% των περιστατικών, με τους γονότυπους 18 και 45 να αποτελούν σχεδόν το ήμισυ αυτών των λοιμώξεων.^{2,10} Η παρουσία του γονότυπου 18 του HPV σε πρώιμο στάδιο του καρκίνου του τραχήλου έχει αναφερθεί ότι συσχετίζεται με κακή πρόγνωση.¹¹ Οι γονότυποι 18 και 45 του HPV δεν αναφέρονται επαρκώς σε προκαρκινικές βλάβες, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην παρουσία μη εμφανών βλαβών στο τραχηλικό κανάλι, στις οποίες δεν είναι δυνατή η πρόσβαση κατά την κολποσκόπηση.¹² Στις γυναίκες με λοίμωξη από τους γονότυπους 16 και/ή 18 του HPV, ο αθροιστικός κίνδυνος εκδήλωσης νόσου του τραχήλου είναι 10 φορές υψηλότερος συγκριτικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης νόσου λόγω άλλων γονότυπων υψηλού κινδύνου.^{13,14,15}

Αρχές της διαδικασίας

Το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay περιλαμβάνει τρία κύρια βήματα, τα οποία πραγματοποιούνται σε ένα μόνο σωληνάριο: σύλληψη στόχου, ενίσχυση στόχου με τη μέθοδο ενίσχυσης μέσω μεταγραφής (TMA)¹⁶ και ανίχνευση των προϊόντων της ενίσχυσης (αμπλικόνιο) με τον προσδιορισμό προστασίας υβριδισμού (HPA).¹⁷ Ο προσδιορισμός ενσωματώνει έναν εσωτερικό μάρτυρα (IC) για την παρακολούθηση της σύλληψης, της ενίσχυσης και της ανίχνευσης του νουκλεϊκού οξέος, καθώς και των σφαλαμάτων του χειριστή ή του οργάνου.

Τα παρασκευάσματα συλλέγονται ή μεταφέρονται σε σωληνάριο που περιέχει μέσο μεταφοράς παρασκευάσματος (STM), το οποίο λύει τα κύτταρα, απελευθερώνει το mRNA και το προστατεύει από τη διάσπαση κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης. Όταν εκτελείται το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, το mRNA-στόχος απομονώνεται από το παρασκεύασμα με χρήση ολιγομερών σύλληψης, τα οποία συνδέονται σε μαγνητικά μικροσωματίδια. Τα ολιγομερή σύλληψης περιέχουν αλληλουχίες που είναι συμπληρωματικές προς ειδικές περιοχές των μορίων-στόχων mRNA του HPV, καθώς και μια σειρά καταλοίπων δεοξυαδενοσίνης. Κατά το βήμα του υβριδισμού, οι ειδικές για την αλληλουχία περιοχές των ολιγομερών σύλληψης συνδέονται σε ειδικές περιοχές του μορίου-στόχου mRNA του HPV. Στη συνέχεια, η σύλληψη του συμπλόκου ολιγομερούς σύλληψης-στόχου συντελείται έξω από το διάλυμα, μειώνοντας τη θερμοκρασία της αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου. Η μείωση της θερμοκρασίας επιτρέπει τον υβριδισμό μεταξύ της περιοχής δεοξυαδενοσίνης στο ολιγομερές σύλληψης και των μορίων πολυ-δεοξυθυμιδίνης που συνδέονται ομοιοπολικά στα μαγνητικά σωματίδια. Τα μικροσωματίδια, συμπεριλαμβανομένων των συλληφθέντων μορίων-στόχων mRNA του HPV που είναι συνδεδεμένα με αυτά, έλκονται στην πλευρά του σωληναρίου αντίδρασης με μαγνήτες και το υπερκείμενο υγρό αναρροφάται. Τα σωματίδια υποβάλλονται σε πλύση για την αφαίρεση των υπολειμμάτων της μήτρας του παρασκευάσματος που μπορεί να περιέχουν αναστολές της ενίσχυσης.

Μετά την ολοκλήρωση της σύλληψης του στόχου, το mRNA του HPV ενισχύεται με χρήση TMA, η οποία είναι μια μέθοδος ενίσχυσης νουκλεϊκού οξέος με βάση τη μεταγραφή, κατά την οποία χρησιμοποιούνται δύο ένζυμα, η ανάστροφη μεταγραφάση MMLV και η πολυμεράση RNA T7. Η ανάστροφη μεταγραφάση χρησιμοποιείται για τη δημιουργία ενός αντιγράφου DNA της αλληλουχίας του mRNA-στόχου, το οποίο περιέχει μια αλληλουχία υποκινητή για την πολυμεράση RNA T7. Η πολυμεράση RNA T7 παράγει πολλαπλά αντίγραφα του αμπλικονίου RNA από το εκμαγείο του αντιγράφου DNA.

Η ανίχνευση του αμπλικονίου επιτυγχάνεται μέσω HPA με χρήση ανιχνευτών μονόκλωνου νουκλεϊκού οξέος με επισημάνσεις χημειοφωταύγειας που είναι συμπληρωματικές προς το αμπλικόνιο. Οι επισημασμένοι ανιχνευτές νουκλεϊκού οξέος υβριδίζονται ειδικά με το αμπλικόνιο. Το αντιδραστήριο επιλογής διαφοροποιεί τους υβριδοποιημένους από τους μη υβριδοποιημένους ανιχνευτές αδρανοποιώντας την επισημάνση στους μη υβριδοποιημένους ανιχνευτές. Κατά τη διάρκεια του βήματος ανίχνευσης, το φως που εκπέμπεται από τα επισημασμένα υβρίδια RNA-DNA μετριέται ως σήματα φωτονίων, τα οποία ονομάζονται σχετικές μονάδες φωτός (RLU), με ένα φωτόμετρο. Η ερμηνεία των τελικών αποτελεσμάτων του προσδιορισμού γίνεται με βάση τον λόγο σήματος προς τιμή αποκλεισμού (S/CO) του αναλύτη.

Ο IC προστίθεται σε κάθε αντίδραση μέσω του αντιδραστήριου σύλληψης στόχου. Ο IC παρακολουθεί τα βήματα της σύλληψης στόχου, της ενίσχυσης και της ανίχνευσης που πραγματοποιούνται κατά τον προσδιορισμό. Ο προσδιορισμός διπλής κινητικής (DKA) είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη διαφοροποίηση των σημάτων του HPV και του σήματος του IC.¹⁸ Ο IC και το αμπλικόνιο HPV 16 ανιχνεύονται από ανιχνευτές με ταχεία κινητική εκπομπής φωτός (στιγμιαίο σήμα). Το σήμα του IC σε κάθε αντίδραση διακρίνεται από το σήμα του HPV 16 μέσω του μεγέθους της εκπομπής φωτός. Τα ειδικά για HPV 18 και 45 αμπλικόνια ανιχνεύονται με χρήση ανιχνευτών με σχετικά πιο αργή κινητική εκπομπής φωτός (παρατεταμένο σήμα).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- A. Για *in vitro* διαγνωστική χρήση.
- B. Για επαγγελματική χρήση.
- C. Για επιπλέον ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σχετικά με τον εξοπλισμό ανατρέξτε στο *Εγχειρίδιο λειτουργίας του Tigris DTS System* ή στο *Εγχειρίδιο λειτουργίας του Panther System*.

Σχετικά με το εργαστήριο

- D. Χρησιμοποιείτε μόνο τα παρεχόμενα ή τα καθορισμένα αναλώσιμα εργαστηριακά υλικά.
- E. Τηρείτε τις συνήθειες εργαστηριακές προφυλάξεις. Μην καταναλώνετε τροφή και ποτά, και μην καπνίζετε στους χώρους εργασίας. Φοράτε αναλώσιμα γάντια χωρίς πούδρα, προστατευτικά γυαλιά και εργαστηριακή ρόμπα κατά τον χειρισμό των παρασκευασμάτων και των κιτ αντιδραστηρίων. Πλένετε σχολαστικά τα χέρια σας μετά τον χειρισμό των παρασκευασμάτων και των κιτ αντιδραστηρίων.
- F. **Προειδοποίηση: Ερεθιστικό και διαβρωτικό:** Αποφύγετε την επαφή του Auto Detect 2 με το δέρμα, τα μάτια και τους βλεννογόνους. Σε περίπτωση επαφής αυτού του υγρού με το δέρμα ή τα μάτια, πλύνετε την προσβεβλημένη περιοχή με νερό. Εάν αυτό το υγρό χυθεί, αραιώστε την ποσότητα που χύθηκε με νερό, προτού το σκουπίσετε για να στεγνώσει.
- G. Οι επιφάνειες εργασίας, οι πιπέτες και ο υπόλοιπος εξοπλισμός πρέπει να απολυμαίνονται τακτικά με διάλυμα 2,5% έως 3,5% (0,35 M έως 0,5 M) υποχλωριώδους νατρίου. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο *Διαδικασία εξέτασης στο Tigris DTS System* ή στο *Διαδικασία εξέτασης στο Panther System*.

Σχετικά με το παρασκεύασμα



- H. Διατηρείτε τις σωστές συνθήκες θερμοκρασίας κατά τη μεταφορά και την αποθήκευση του παρασκευάσματος, για να διασφαλιστεί η ακεραιότητα του παρασκευάσματος. Η σταθερότητα του παρασκευάσματος δεν έχει αξιολογηθεί σε συνθήκες μεταφοράς και αποθήκευσης διαφορετικές από τις συνιστώμενες.
- I. Οι ημερομηνίες λήξης που αναγράφονται στα κιτ συλλογής/μεταφοράς παρασκευάσματος και στα σωληνάρια αφορούν τον χώρο μεταφοράς και όχι τις εγκαταστάσεις όπου πραγματοποιούνται οι εξετάσεις. Τα παρασκευάσματα που συλλέγονται/μεταφέρονται οποιαδήποτε στιγμή πριν από αυτές τις ημερομηνίες λήξης είναι έγκυρα για τη διενέργεια εξέτασης υπό την προϋπόθεση ότι μεταφέρθηκαν και αποθηκεύτηκαν σύμφωνα με το κατάλληλο ένθετο συσκευασίας, ακόμη και αν οι συγκεκριμένες ημερομηνίες λήξης έχουν παρέλθει.
- J. Τα παρασκευάσματα μπορεί να είναι μολυσματικά. Τηρείτε τις γενικές προφυλάξεις κατά τη διενέργεια αυτού του προσδιορισμού. Θα πρέπει να έχουν θεσπιστεί κατάλληλες μέθοδοι χειρισμού και απόρριψης από τον διευθυντή του εργαστηρίου. Η διαδικασία αυτή πρέπει να εκτελείται μόνο από προσωπικό που είναι επαρκώς εκπαιδευμένο στον χειρισμό μολυσματικών υλικών.
- K. Αποφύγετε τη διασταυρούμενη μόλυνση κατά τη διάρκεια των βημάτων χειρισμού του παρασκευάσματος. Διασφαλίστε ότι οι περιέκτες των παρασκευασμάτων δεν έρχονται σε επαφή μεταξύ τους και απορρίψτε τα χρησιμοποιηθέντα υλικά χωρίς να τα μεταφέρετε επάνω από ανοιχτούς περιέκτες. Αλλάξτε γάντια, εάν έρθουν σε επαφή με το παρασκεύασμα.
- L. Υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να διαρρεύσει υγρό από τα πώματα των σωληναρίων μετά τη διάτρησή τους. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο *Διαδικασία εξέτασης στο Tigris DTS System* ή στο *Διαδικασία εξέτασης στο Panther System*.

- M. Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep και του κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima (CSCT) θα πρέπει να απορρίπτονται, εάν η συσκευή συλλογής έχει παραμείνει στο σωληνάριο δείγματος.
- N. Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath θα πρέπει να απορρίπτονται, εάν δεν υπάρχει στο φιαλίδιο συσκευή συλλογής.

Σχετικά με τον προσδιορισμό

- O. Τα αντιδραστήρια πρέπει να αποθηκεύονται στις καθορισμένες θερμοκρασίες. Η απόδοση του προσδιορισμού ενδέχεται να επηρεαστεί από τη χρήση αντιδραστηρίων που δεν έχουν αποθηκευτεί κατάλληλα.
- P. Αποφύγετε τη μόλυνση των αντιδραστηρίων από μικρόβια και ριβονουκλεάση.
- Q. Μη χρησιμοποιείτε το κιτ μετά την ημερομηνία λήξης.
- R. Μην εναλλάσσετε, αναμειγνύετε ή συνδυάζετε αντιδραστήρια προσδιορισμού ή βαθμονομητές από κιτ με διαφορετικούς αριθμούς παρτίδας.
- S. Τα υγρά προσδιορισμού Aptima, το συντηρητικό υγρού συστήματος Aptima (μόνο για το Tigris DTS System) και τα αντιδραστήρια Auto Detect δεν αποτελούν μέρος της κύριας παρτίδας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε παρτίδα.
- T. Η σχολαστική ανάμειξη των αντιδραστηρίων προσδιορισμού είναι απαραίτητη για την επίτευξη αποτελεσμάτων υψηλής ακρίβειας.
- U. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ρύγχη με υδρόφοβη τάπα.
- V. Ορισμένα αντιδραστήρια αυτού του κιτ φέρουν ετικέτα με σύμβολα κινδύνου και ασφάλειας.

Σημείωση: Οι πληροφορίες κοινοποίησης κινδύνου αντικατοπτρίζουν τις ταξινομήσεις των Δελτίων Δεδομένων Ασφαλείας (ΔΔΑ) της ΕΕ. Για πληροφορίες κοινοποίησης κινδύνου ειδικά για την περιοχή σας, ανατρέξτε στο ειδικό για την περιοχή ΔΔΑ στη βιβλιοθήκη δελτίων δεδομένων ασφαλείας στη διεύθυνση www.hologiccsds.com.

Πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο για την ΕΕ	
	<p>Αντιδραστήριο επιλογής ΒΟΡΙΚΟ ΟΞΥ 1–5% Υδροξείδιο του νατρίου <1% ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ H315 – Προκαλεί ερεθισμό του δέρματος H319 – Προκαλεί σοβαρό οφθαλμικό ερεθισμό</p>
	<p>Αντιδραστήριο σύλληψης στόχου EDTA 1–5% H411 – Τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις P273 – Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον P280 – Να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/το πρόσωπο</p>

Απαιτήσεις αποθήκευσης και χειρισμού αντιδραστηρίων

Μη χρησιμοποιείτε τα αντιδραστήρια μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στα φιαλίδια. Για επιπλέον οδηγίες αποθήκευσης, βλ. παρακάτω.

- A. Τα ακόλουθα αντιδραστήρια αποθηκεύονται σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C (σε ψυγείο) μόλις παραληφθούν:
- Αντιδραστήριο ενίσχυσης HPV 16 18/45
 - Ενζυμικό αντιδραστήριο HPV 16 18/45
 - Αντιδραστήριο-ανιχνευτής HPV 16 18/45
 - Αντιδραστήριο εσωτερικού μάρτυρα HPV 16 18/45
 - Θετικοί βαθμονομητές HPV 16 18/45 και αρνητικοί βαθμονομητές HPV 16 18/45
- B. Τα ακόλουθα αντιδραστήρια αποθηκεύονται σε θερμοκρασία από 15 °C έως 30 °C (θερμοκρασία δωματίου):
- Διάλυμα ανασύστασης ενίσχυσης HPV 16 18/45
 - Διάλυμα ανασύστασης ενζύμου HPV 16 18/45
 - Διάλυμα ανασύστασης ανιχνευτή HPV 16 18/45
 - Αντιδραστήριο σύλληψης στόχου HPV 16 18/45
 - Αντιδραστήριο επιλογής HPV 16 18/45
 - Διάλυμα πλύσης
 - Αντιδραστήριο λαδιού
 - Ρυθμιστικό διάλυμα για το υγρό αδρανοποίησης
 - Αντιδραστήριο Auto Detect 1
 - Αντιδραστήριο Auto Detect 2
 - Συντηρητικό υγρού συστήματος Aptima (μόνο για το Tigris DTS System)
- C. Μετά την ανασύσταση, τα ακόλουθα αντιδραστήρια είναι σταθερά για 30 ημέρες όταν αποθηκευτούν σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C:
- Αντιδραστήριο ενίσχυσης HPV 16 18/45
 - Ενζυμικό αντιδραστήριο HPV 16 18/45
 - Αντιδραστήριο-ανιχνευτής HPV 16 18/45
- D. Το αντιδραστήριο σύλληψης στόχου εργασίας (wTCR) είναι σταθερό για 30 ημέρες όταν αποθηκευτεί σε θερμοκρασία από 15 °C έως 30 °C. Να μην αποθηκεύεται στο ψυγείο.
- E. Απορρίπτετε τα μη χρησιμοποιημένα ανασυσταθέντα αντιδραστήρια και τα αντιδραστήρια wTCR μετά από 30 ημέρες ή μετά την παρέλευση της ημερομηνίας λήξης της κύριας παρτίδας, όποιο επέλθει πρώτο.
- F. Τα αντιδραστήρια του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay είναι σταθερά για συνολικό χρονικό διάστημα 48 ωρών, όταν αποθηκεύονται στο Tigris DTS System.
- G. Τα αντιδραστήρια του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay είναι σταθερά για συνολικό χρονικό διάστημα 72 ωρών, όταν αποθηκεύονται στο Panther System.
- H. Τα αντιδραστήρια-ανιχνευτές και τα ανασυσταθέντα αντιδραστήρια-ανιχνευτές είναι φωτοευαίσθητα. Αποθηκεύετε τα αντιδραστήρια σε μέρος προστατευμένο από το φως.
- I. Μην καταψύχετε τα αντιδραστήρια.

Συλλογή και αποθήκευση παρασκευασμάτων

A. Συλλογή και επεξεργασία παρασκευασμάτων

Παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

1. Συλλέξτε τα τραχηλικά παρασκευάσματα σε φιαλίδια ThinPrep Pap Test, τα οποία περιέχουν διάλυμα PreservCyt, με διατάξεις συλλογής τύπου στειλεού ή κυτταρολογικής βούρτσας/σπάτουλας σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
2. Πριν ή μετά την επεξεργασία με το ThinPrep 2000 System, το ThinPrep 3000 System, το ThinPrep 5000 Processor, το ThinPrep 5000 Processor with Autoloader ή το ThinPrep Genesis Processor, μεταφέρετε 1 mL παρασκευάματος κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep σε ένα σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima, σύμφωνα με το ένθετο συσκευασίας του κιτ μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima.

Παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath

1. Συλλέξτε ένα παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης του SurePath Pap Test και/ή του PrepStain System.
2. Μεταφέρετε το παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath σε ένα σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima σύμφωνα με τις οδηγίες που υπάρχουν στο ένθετο συσκευασίας του κιτ μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima.

Παρασκευάσματα κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima

Συλλέξτε το παρασκεύασμα σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης του κιτ CSCT.

B. Μεταφορά και αποθήκευση πριν από την εξέταση

Παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

1. Μεταφέρετε τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep σε θερμοκρασία από 2 °C έως 30 °C.
2. Τα παρασκευάσματα θα πρέπει να μεταφέρονται σε ένα σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima εντός 105 ημερών από τη συλλογή τους.
3. Πριν από τη μεταφορά, τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep θα πρέπει να αποθηκεύονται σε θερμοκρασία από 2 °C έως 30 °C και η διάρκεια αποθήκευσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 30 ημέρες σε θερμοκρασίες άνω των 8 °C.
4. Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που έχουν μεταφερθεί σε σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima μπορούν να αποθηκευτούν σε θερμοκρασία από 2 °C έως 30 °C για έως και 60 ημέρες.
5. Εάν απαιτείται μεγαλύτερη διάρκεια αποθήκευσης, το παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep ή το παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που έχει αραιωθεί στο σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων μπορεί να αποθηκευτεί σε θερμοκρασία από -20 °C έως -70 °C για έως και 24 μήνες.

Παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath

1. Μεταφέρετε τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath σε θερμοκρασία από 2 °C έως 25 °C.
2. Τα παρασκευάσματα θα πρέπει να μεταφέρονται σε ένα σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima εντός 7 ημερών από τη συλλογή τους.
3. Πριν από τη μεταφορά, τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath θα πρέπει να αποθηκεύονται σε θερμοκρασία από 2 °C έως 25 °C.
4. Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath που έχουν μεταφερθεί σε σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima μπορούν να αποθηκευτούν σε θερμοκρασία από 2 °C έως 25 °C για έως και 7 ημέρες.

5. Τα μεταφερθέντα παρασκευάσματα SurePath πρέπει να υποβάλλονται σε επεξεργασία με το διάλυμα μεταφοράς Aptima πριν από την εξέταση με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Τα επεξεργασμένα δείγματα μπορούν να αποθηκευτούν σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C για έως και 17 ημέρες πριν από την εξέταση με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Για περαιτέρω λεπτομέρειες, ανατρέξτε στο ένθετο συσκευασίας του kit μεταφοράς παρασκευασμάτων.

Παρασκευάσματα kit συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima

1. Μεταφέρετε και αποθηκεύστε τα παρασκευάσματα σε θερμοκρασία από 2 °C έως 30 °C για έως και 60 ημέρες.
2. Εάν απαιτείται μεγαλύτερη διάρκεια αποθήκευσης, τα παρασκευάσματα του kit μεταφοράς μπορούν να αποθηκευτούν σε θερμοκρασία από -20 °C έως -70 °C για έως και 24 μήνες.

C. Αποθήκευση παρασκευασμάτων μετά την εξέταση

1. Τα παρασκευάσματα που έχουν υποβληθεί σε προσδιορισμό πρέπει να αποθηκεύονται όρθια σε έναν δειγματοφορέα.
2. Τα σωληνάρια παρασκευάσματος θα πρέπει να καλύπτονται με ένα νέο, καθαρό πλαστικό ή αλουμινένιο κάλυμμα.
3. Εάν απαιτηθεί κατάψυξη ή μεταφορά των παρασκευασμάτων που έχουν υποβληθεί σε προσδιορισμό, αφαιρέστε τα διατρήσιμα πώματα και τοποθετήστε νέα, μη διατρήσιμα πώματα στα σωληνάρια παρασκευάσματος. Εάν απαιτηθεί μεταφορά των παρασκευασμάτων σε διαφορετικές εγκαταστάσεις για εξέταση, πρέπει να διατηρηθεί η καθορισμένη θερμοκρασία. Προτού αφαιρέσετε τα πώματα από τα σωληνάρια των παρασκευασμάτων, τα οποία έχουν ήδη υποβληθεί σε εξέταση και φέρουν εκ νέου πώματα, πρέπει να πραγματοποιηθεί φυγοκέντριση για 5 λεπτά σε 420 RCF (σχετική δύναμη φυγόκεντρου), ώστε να μεταφερθεί όλο το υγρό στον πυθμένα του σωληναρίου.

Σημείωση: Τα παρασκευάσματα πρέπει να μεταφέρονται σύμφωνα με τους ισχύοντες τοπικούς, εθνικούς και διεθνείς κανονισμούς μεταφοράς.

Tigris DTS System

Αντιδραστήρια και υλικά που παρέχονται

Κιτ Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, 100 εξετάσεις (3 κουτιά) Αρ. κατ. 303234

Οι βαθμονομητές μπορούν να αγοραστούν ξεχωριστά. Βλ. παρακάτω τον αριθμό καταλόγου για κάθε επιμέρους κουτί.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Κουτί αποθηκευμένο στο ψυγείο
(αποθήκευση σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C με την παραλαβή)

Σύμβολο	Στοιχείο	Ποσότητα
A	Αντιδραστήριο ενίσχυσης HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικά νουκλεϊκά οξέα αποξηραμένα σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% διογκωτικό παράγοντα.</i>	1 φιαλίδιο
E	Ενζυμικό αντιδραστήριο HPV 16 18/45 <i>Ανάστροφη μεταγραφάση και πολυμεράση RNA αποξηραμένες σε ρυθμιστικό διάλυμα HEPES που περιέχει < 10% διογκωτικό παράγοντα.</i>	1 φιαλίδιο
P	Αντιδραστήριο-ανιχνευτής HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικοί ανιχνευτές DNA χημειοφωταύγειας (< 500 ng/φιαλίδιο) αποξηραμένοι σε ρυθμιστικό διάλυμα ηλεκτρικού οξέος που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	1 φιαλίδιο
IC	Αντιδραστήριο εσωτερικού μάρτυρα HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικό μετάγραφο RNA σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	1 φιαλίδιο

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Κουτί αποθηκευμένο σε θερμοκρασία δωματίου
(αποθήκευση σε θερμοκρασία από 15°C έως 30°C με την παραλαβή)

Σύμβολο	Στοιχείο	Ποσότητα
AR	Διάλυμα ανασύστασης ενίσχυσης HPV 16 18/45 <i>Υδατικό διάλυμα που περιέχει συντηρητικά.</i>	1 φιαλίδιο
ER	Διάλυμα ανασύστασης ενζύμου HPV 16 18/45 <i>Ρυθμιστικό διάλυμα HEPES που περιέχει επιφανειοδραστικό παράγοντα και γλυκερίνη.</i>	1 φιαλίδιο
PR	Διάλυμα ανασύστασης ανιχνευτή HPV 16 18/45 <i>Ρυθμιστικό διάλυμα ηλεκτρικού οξέος που περιέχει <5% απορρυπαντικό.</i>	1 φιαλίδιο
S	Αντιδραστήριο επιλογής HPV 16 18/45 <i>Ρυθμιστικό διάλυμα βορικού οξέος 600 mM που περιέχει επιφανειοδραστικό παράγοντα.</i>	1 φιαλίδιο
TCR	Αντιδραστήριο σύλληψης στόχου HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικό νουκλεϊκό οξύ σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει στερεά φάση (<0,5 mg/mL).</i>	1 φιαλίδιο
	Κολάρα ανασύστασης	3
	Φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας	1 φύλλο

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Κουτί βαθμονομητών (Αρ. κατ. 303235)
(αποθήκευση σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C με την παραλαβή)

Σύμβολο	Στοιχείο	Ποσότητα
PCAL1	Θετικός βαθμονομητής 1 HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικό HPV 18 in vitro μετάγραφο σε 750 αντίγραφα ανά mL σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	5 φιαλίδια
PCAL2	Θετικός βαθμονομητής 2 HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικό HPV 16 in vitro μετάγραφο σε 1000 αντίγραφα ανά mL σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	5 φιαλίδια
NCAL	Αρνητικός βαθμονομητής HPV 16 18/45 <i>Ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	5 φιαλίδια

Υλικά που απαιτούνται αλλά διατίθενται χωριστά

Σημείωση: Οι αριθμοί καταλόγου των υλικών που διατίθενται από την Hologic παρατίθενται στην παρακάτω λίστα, εκτός εάν καθορίζεται διαφορετικά.

	<u>Αρ. κατ.</u>
Tigris DTS System	105118
Κιτ εκτέλεσης Tigris DTS System	301191
Μονάδες πολλαπλών σωληναρίων (MTU)	104772-02
MTU-Σακούλα αποβλήτων ρυγχών	900907
Διάταξη εκτροπής αποβλήτων MTU	900931
Καλύμματα αποβλήτων MTU	105523
Κιτ υγρών προσδιορισμού Aptima	302382
(Διάλυμα πλύσης Aptima, ρυθμιστικό διάλυμα για το υγρό αδρανισμού Aptima και αντιδραστήριο λαδιού Aptima)	
Κιτ Aptima Auto Detect	301048
Κιτ συντηρητικού υγρού συστήματος Aptima	302380
Ρύγχη, 1000 µL αγωγή, με ανίχνευση υγρού	10612513 (Tecan)
Κιτ μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima	301154C
Κιτ μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima – εκτυπώσιμο	PRD-05110
Κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima	302657
Διατρήσιμα πώματα Aptima	105668
Ανταλλακτικά μη διατρήσιμα πώματα	103036A
Εφεδρικά πώματα για 100 κιτ εξέτασης:	
Διαλύματα ανασύστασης αντιδραστηρίου ενίσχυσης και αντιδραστηρίου-ανιχνευτή	CL0041
Διάλυμα ανασύστασης ενζυμικού αντιδραστηρίου	CL0041
TCR και αντιδραστήριο επιλογής	501604
Λευκαντικό, διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου τουλάχιστον 5% ή 0,7 M	–
Νερό για το Tigris DTS System	–
για τις προδιαγραφές, ανατρέξτε στο Εγχειρίδιο λειτουργίας του Tigris DTS System	
Αναλώσιμα γάντια	–
Κιτ διαλύματος μεταφοράς Aptima (μόνο για παρασκευάσματα SurePath)	303658

Προαιρετικά υλικά

	<u>Αρ. κατ.</u>
Ενισχυτικό λευκαντικού για καθαρισμό	302101

Διαδικασία εξέτασης στο Tigris DTS System

Σημείωση: Για επιπλέον πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία εξέτασης στο Tigris DTS System, ανατρέξτε στο Εγχειρίδιο λειτουργίας του Tigris DTS System.

A. Προετοιμασία της περιοχής εργασίας

Καθαρίστε τις επιφάνειες εργασίας πάνω στις οποίες θα παρασκευαστούν τα αντιδραστήρια. Σκουπίστε τις επιφάνειες εργασίας και τα συστήματα πιπετών με διάλυμα 2,5% έως 3,5% (0,35 M έως 0,5 M) υποχλωριώδους νατρίου. Αφήστε το διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου να παραμείνει σε επαφή με τις επιφάνειες και τα συστήματα πιπετών για τουλάχιστον 1 λεπτό και στη συνέχεια εκπλύνετε με νερό. Μην αφήσετε το διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου να στεγνώσει. Καλύψτε την επιφάνεια του πάγκου, πάνω στην οποία θα παρασκευαστούν τα αντιδραστήρια, με καθαρά, απορροφητικά καλύμματα με πλαστική επένδυση, για εργαστηριακούς πάγκους.

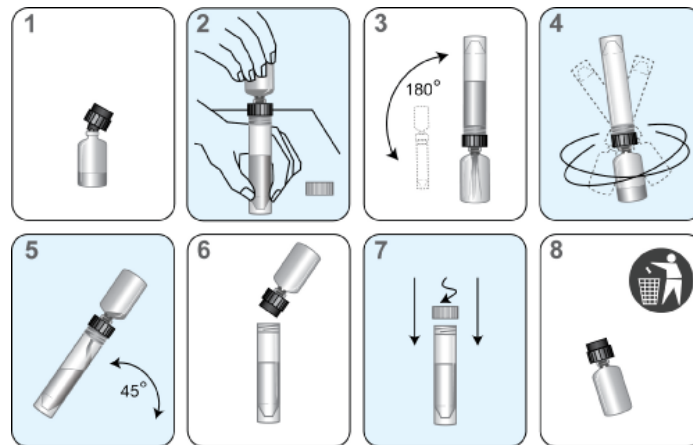
B. Παρασκευή αντιδραστηρίων από νέο κιτ

Σημείωση: Η ανασύσταση των αντιδραστηρίων θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη οποιασδήποτε εργασίας στο Tigris DTS System.

1. Για την ανασύσταση του αντιδραστηρίου ενίσχυσης, του ενζυμικού αντιδραστηρίου και του αντιδραστηρίου-ανιχνευτή, συνδυάστε τις φιάλες του λυοφιλοποιημένου αντιδραστηρίου με το διάλυμα ανασύστασης. Εάν τα διαλύματα ανασύστασης αποθηκεύονται σε ψυγείο, αφήστε τα να περιέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.
 - a. Τοποθετήστε ανά ζεύγος κάθε διάλυμα ανασύστασης με το αντίστοιχο λυοφιλοποιημένο αντιδραστήριο.
 - b. Ελέγξτε τους αριθμούς παρτίδας στο φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας, για να βεβαιωθείτε ότι τοποθετήθηκαν ανά ζεύγη τα κατάλληλα αντιδραστήρια.
 - c. Ανοίξτε το φιαλίδιο του λυοφιλοποιημένου αντιδραστηρίου και εισαγάγετε σταθερά το αιχμηρό άκρο του κολάρου ανασύστασης στο άνοιγμα του φιαλιδίου (Εικόνα 1, Βήμα 1).
 - d. Ανοίξτε το αντίστοιχο διάλυμα ανασύστασης και τοποθετήστε το πώμα επάνω σε μια καθαρή, καλυμμένη επιφάνεια εργασίας.
 - e. Κρατώντας τη φιάλη του διαλύματος επάνω στον πάγκο, εισαγάγετε σταθερά το άλλο άκρο του κολάρου ανασύστασης στο άνοιγμα της φιάλης (Εικόνα 1, Βήμα 2).
 - f. Αναποδογυρίστε αργά τις συναρμολογημένες φιάλες. Αφήστε το διάλυμα να ρεύσει από τη φιάλη στο γυάλινο φιαλίδιο (Εικόνα 1, Βήμα 3).
 - g. Περιστρέψτε απαλά το διάλυμα στο φιαλίδιο για να αναμειχθεί καλά. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την περιστροφή του φιαλιδίου (Εικόνα 1, Βήμα 4).
 - h. Περιμένετε προκειμένου το λυοφιλοποιημένο αντιδραστήριο να εισρεύσει στο διάλυμα και, κατόπιν, αναποδογυρίστε ξανά τις συναρμολογημένες φιάλες με κλίση 45° για να ελαχιστοποιηθεί ο αφρός (Εικόνα 1, Βήμα 5). Αφήστε όλο το υγρό να εισρεύσει πίσω στην πλαστική φιάλη.
 - i. Αφαιρέστε το κολάρο ανασύστασης και το φιαλίδιο (Εικόνα 1, Βήμα 6).
 - j. Τοποθετήστε ξανά το πώμα στην πλαστική φιάλη. Σημειώστε στην ετικέτα τα αρχικά του χειριστή και την ημερομηνία ανασύστασης (Εικόνα 1, Βήμα 7).
 - k. Απορρίψτε το κολάρο ανασύστασης και το φιαλίδιο (Εικόνα 1, Βήμα 8).

Προειδοποίηση: Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την ανασύσταση των αντιδραστηρίων. Ο αφρός επηρεάζει αρνητικά την ανίχνευση στάθμης στο Tigris DTS System.

Σημείωση: Αναμείξτε καλά το αντιδραστήριο ενίσχυσης, το ενζυμικό αντιδραστήριο, το αντιδραστήριο-ανιχνευτή και το αντιδραστήριο επιλογής αναστρέφοντάς τα απαλά, προτού τα φορτώσετε στο σύστημα. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την αναστροφή των αντιδραστηρίων.



Εικόνα 1. Διαδικασία ανασύστασης στο Tigris DTS System

2. Παρασκευάστε το αντιδραστήριο σύλληψης στόχου εργασίας (wTCR):
 - a. Τοποθετήστε ανά ζεύγη τις κατάλληλες φιάλες TCR και IC.
 - b. Ελέγξτε τους αριθμούς παρτίδας των αντιδραστηρίων στο φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας, για να βεβαιωθείτε ότι τοποθετήθηκαν ανά ζεύγη τα κατάλληλα αντιδραστήρια.
 - c. Ανοίξτε τη φιάλη του TCR και τοποθετήστε το πώμα επάνω σε μια καθαρή, καλυμμένη επιφάνεια εργασίας.
 - d. Ανοίξτε τη φιάλη του IC και ρίξτε όλο το περιεχόμενό της μέσα στη φιάλη του TCR. Είναι αναμενόμενο ότι μια μικρή ποσότητα υγρού θα παραμείνει στη φιάλη του IC.
 - e. Τοποθετήστε το πώμα στη φιάλη του TCR και περιστρέψτε απαλά το διάλυμα για να αναμειχθούν τα περιεχόμενα. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά τη διάρκεια αυτού του βήματος.
 - f. Σημειώστε στην ετικέτα τα αρχικά του χειριστή και την τρέχουσα ημερομηνία.
 - g. Απορρίψτε τη φιάλη και το πώμα του IC.
 - h. Ενδέχεται να σχηματιστεί στο wTCR ίζημα, φαινόμενο το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μη έγκυρα αποτελέσματα λόγω σφαλμάτων κατά την επαλήθευση του όγκου. Το ίζημα μπορεί να διαλυθεί με θέρμανση του wTCR σε θερμοκρασία από 42 °C έως 60 °C για έως και 90 λεπτά. Αφήστε το wTCR να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν εξακολουθεί να υπάρχει ίζημα.
3. Παρασκευάστε το αντιδραστήριο επιλογής:
 - a. Ελέγξτε τον αριθμό παρτίδας του αντιδραστηρίου στο φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας, για να βεβαιωθείτε ότι ανήκει στο κιτ.
 - b. Εάν το αντιδραστήριο επιλογής περιέχει ίζημα, θερμάνετε το αντιδραστήριο επιλογής σε θερμοκρασία 60 °C ± 1 °C για έως και 45 λεπτά, προκειμένου να διαλυθεί το ίζημα. Αναμειγνύετε απαλά τη φιάλη κάθε 5 έως 10 λεπτά. Αφήστε το αντιδραστήριο επιλογής να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν εξακολουθεί να υπάρχει ίζημα ή θολότητα.

Σημείωση: Αναμείξτε καλά αναστρέφοντας απαλά όλα τα αντιδραστήρια, προτού τα φορτώσετε στο σύστημα. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την αναστροφή των αντιδραστηρίων.

- C. Παρασκευή αντιδραστηρίου για αντιδραστήρια που έχουν ανασυσταθεί προηγουμένως
 1. Τα αντιδραστήρια ενίσχυσης, το ενζυμικό αντιδραστήριο και το αντιδραστήριο-ανιχνευτής που έχουν ανασυσταθεί προηγουμένως, πρέπει να περιέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C έως 30 °C), πριν από την έναρξη του προσδιορισμού.

- Εάν το ανασυσταθέν αντιδραστήριο-ανιχνευτής περιέχει ίζημα το οποίο δεν διαλύεται σε θερμοκρασία δωματίου, θερμάνετέ το σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 60 °C για 1 έως 2 λεπτά. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν υπάρχει ίζημα ή είναι θολό.
- Εάν το wTCR περιέχει ίζημα, θερμάνετέ το σε θερμοκρασία από 42 °C έως 60 °C για έως και 90 λεπτά. Αφήστε το wTCR να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν εξακολουθεί να υπάρχει ίζημα.
- Εάν το αντιδραστήριο επιλογής περιέχει ίζημα, θερμάνετε το αντιδραστήριο επιλογής σε θερμοκρασία 60 °C ± 1 °C για έως και 45 λεπτά, προκειμένου να διαλυθεί το ίζημα. Αναμειγνύετε απαλά τη φιάλη κάθε 5 έως 10 λεπτά. Αφήστε το αντιδραστήριο επιλογής να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν εξακολουθεί να υπάρχει ίζημα ή θολότητα.
- Αναμειξτε καλά κάθε αντιδραστήριο αναστρέφοντάς το απαλά, προτού το φορτώσετε στο σύστημα. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την αναστροφή των αντιδραστηρίων.
- Μη συμπληρώνετε τις φιάλες αντιδραστηρίων. Το Tigris DTS System θα αναγνωρίσει και θα απορρίψει φιάλες που έχουν συμπληρωθεί.

D. Χειρισμός δειγμάτων

- Αφήστε τα δείγματα (βαθμονομητές και παρασκευάσματα) να περιέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου, πριν από την επεξεργασία.
- Μην περιδινίζετε μηχανικά τα δείγματα.**
- Επιθεωρήστε τα σωληνάρια δείγματος προτού τα φορτώσετε στους δειγματοφορείς. Εάν κάποιο σωληνάριο δείγματος περιέχει φυσαλίδες ή έχει χαμηλότερο όγκο από αυτόν που παρατηρείται συνήθως, φυγοκεντρίστε το σωληνάριο για 5 λεπτά σε 420 RCF, προκειμένου να διασφαλίσετε ότι δεν υπάρχει υγρό στο πώμα.

Σημείωση: Εάν δεν ακολουθήσετε το βήμα 3, ενδέχεται να διαρρεύσει υγρό από το πώμα του σωληναρίου δείγματος.

E. Προετοιμασία συστήματος

Ρυθμίστε το σύστημα και τον κατάλογο εργασίας σύμφωνα με τις οδηγίες του *Εγχειριδίου λειτουργίας του Tigris DTS System* και της ενότητας *Σημειώσεις σχετικά με τη διαδικασία* παρακάτω.

Σημειώσεις σχετικά με τη διαδικασία

A. Βαθμονομητές

- Κάθε κατάλογος εργασίας πρέπει να περιέχει 2 αντίγραφα από τον αρνητικό βαθμονομητή και από κάθε θετικό βαθμονομητή. Προκειμένου να εργαστείτε σωστά με το λογισμικό του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ο αρνητικός βαθμονομητής πρέπει να βρίσκεται στη θέση του πρώτου σωληναρίου του πρώτου δειγματοφορέα στον κατάλογο εργασίας, ο θετικός βαθμονομητής 1 πρέπει να βρίσκεται στη θέση του δεύτερου σωληναρίου του πρώτου δειγματοφορέα στον κατάλογο εργασίας και ο θετικός βαθμονομητής 2 πρέπει να βρίσκεται στη θέση του τρίτου σωληναρίου του πρώτου δειγματοφορέα στον κατάλογο εργασίας.
- Εάν προσπαθήσετε να διανείμετε με πιπέτα περισσότερα από δύο αντίγραφα από ένα σωληνάριο βαθμονομητή, μπορούν να προκληθούν σφάλματα ανεπαρκούς όγκου.
- Οι βαθμονομητές πρέπει να χρησιμοποιούνται με την αντίστοιχη κύρια παρτίδα αντιδραστηρίων. Ο χειριστής πρέπει να διασφαλίζει ότι χρησιμοποιείται η σωστή παρτίδα βαθμονομητών με την αντίστοιχη κύρια παρτίδα των αντιδραστηρίων του kit, όπως υποδεικνύεται στο φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας. Κατά την παραγγελία επιπλέον βαθμονομητών, θα πρέπει να αναφέρεται ο κατάλληλος αριθμός παρτίδας.

B. Θερμοκρασία

Ως θερμοκρασία δωματίου ορίζεται η θερμοκρασία από 15 °C έως 30 °C.

C. Πούδρα από γάντια

Όπως συμβαίνει σε οποιοδήποτε σύστημα αντιδραστηρίων, η υπερβολική ποσότητα πούδρας που υπάρχει σε ορισμένα γάντια μπορεί να μολύνει τα ανοιχτά σωληνάρια. Συνιστάται να χρησιμοποιείτε γάντια χωρίς πούδρα.

Panther System

Αντιδραστήρια και υλικά που παρέχονται

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, 100 εξετάσεις (3 κουτιά) Αρ. κατ. 303236

Οι βαθμονομητές μπορούν να αγοραστούν ξεχωριστά. Βλ. παρακάτω τον αριθμό καταλόγου για κάθε επιμέρους κουτί.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Κουτί αποθηκευμένο στο ψυγείο
(αποθήκευση σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C με την παραλαβή)

Σύμβολο	Στοιχείο	Ποσότητα
A	Αντιδραστήριο ενίσχυσης HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικά νουκλεϊκά οξέα αποξηραμένα σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% διογκωτικό παράγοντα.</i>	1 φιαλίδιο
E	Ενζυμικό αντιδραστήριο HPV 16 18/45 <i>Ανάστροφη μεταγραφάση και πολυμεράση RNA αποξηραμένες σε ρυθμιστικό διάλυμα HEPES που περιέχει < 10% διογκωτικό παράγοντα.</i>	1 φιαλίδιο
P	Αντιδραστήριο-ανιχνευτής HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικοί ανιχνευτές DNA χημειοφωταύγειας (< 500 ng/φιαλίδιο) αποξηραμένοι σε ρυθμιστικό διάλυμα ηλεκτρικού οξέος που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	1 φιαλίδιο
IC	Αντιδραστήριο εσωτερικού μάρτυρα HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικό μετάγραφο RNA σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	1 φιαλίδιο

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Κουτί αποθηκευμένο σε θερμοκρασία δωματίου
(αποθήκευση σε θερμοκρασία από 15°C έως 30°C με την παραλαβή)

Σύμβολο	Στοιχείο	Ποσότητα
AR	Διάλυμα ανασύστασης ενίσχυσης HPV 16 18/45 <i>Υδατικό διάλυμα που περιέχει συντηρητικά.</i>	1 φιαλίδιο
ER	Διάλυμα ανασύστασης ενζύμου HPV 16 18/45 <i>Ρυθμιστικό διάλυμα HEPES που περιέχει επιφανειοδραστικό παράγοντα και γλυκερίνη.</i>	1 φιαλίδιο
PR	Διάλυμα ανασύστασης ανιχνευτή HPV 16 18/45 <i>Ρυθμιστικό διάλυμα ηλεκτρικού οξέος που περιέχει <5% απορρυπαντικό.</i>	1 φιαλίδιο
S	Αντιδραστήριο επιλογής HPV 16 18/45 <i>Ρυθμιστικό διάλυμα βορικού οξέος 600 mM που περιέχει επιφανειοδραστικό παράγοντα.</i>	1 φιαλίδιο
TCR	Αντιδραστήριο σύλληψης στόχου HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικό νουκλεϊκό οξύ σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει στερεά φάση (<0,5 mg/mL).</i>	1 φιαλίδιο
	Κολάρα ανασύστασης	3
	Φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας	1 φύλλο

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Κουτί βαθμονομητών (Αρ. κατ. 303235)
(αποθήκευση σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C με την παραλαβή)

Σύμβολο	Στοιχείο	Ποσότητα
PCAL1	Θετικός βαθμονομητής 1 HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικό HPV 18 in vitro μετάγραφο σε 750 αντίγραφα ανά mL σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	5 φιαλίδια
PCAL2	Θετικός βαθμονομητής 2 HPV 16 18/45 <i>Μη μολυσματικό HPV 16 in vitro μετάγραφο σε 1000 αντίγραφα ανά mL σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	5 φιαλίδια
NCAL	Αρνητικός βαθμονομητής HPV 16 18/45 <i>Ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	5 φιαλίδια

Υλικά που απαιτούνται αλλά διατίθενται χωριστά

Σημείωση: Οι αριθμοί καταλόγου των υλικών που διατίθενται από την Hologic παρατίθενται στην παρακάτω λίστα, εκτός εάν καθορίζεται διαφορετικά.

	<u>Αρ. κατ.</u>
Panther System	303095
Κιτ εκτέλεσης Panther	303096
Κιτ υγρών προσδιορισμού Aptima	303014
(Διάλυμα πλύσης Aptima, ρυθμιστικό διάλυμα για το υγρό αδρανισμού Aptima και αντιδραστήριο λαδιού Aptima)	
Κιτ Aptima Auto Detect	303013
Μονάδες πολλαπλών σωληναρίων (MTU)	104772-02
Κιτ σάκου αποβλήτων Panther	902731
Κάλυμμα κάδου αποβλήτων Panther	504405
Ρύγχη, 1000 µL αγωγή, με ανίχνευση υγρού	10612513 (Tecan)
Κιτ μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima	301154C
Κιτ μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima – εκτυπώσιμο	PRD-05110
Κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima	302657
Διατρήσιμα πώματα Aptima	105668
Ανταλλακτικά μη διατρήσιμα πώματα	103036A
Εφεδρικά πώματα για 100 κιτ εξέτασης:	
Διαλύματα ανασύστασης αντιδραστήριου ενίσχυσης και αντιδραστήριου-ανιχνευτή	CL0041
Διάλυμα ανασύστασης ενζυμικού αντιδραστήριου	CL0041
TCR και αντιδραστήριο επιλογής	501604
Λευκαντικό, διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου τουλάχιστον 5% ή 0,7 M	–
Αναλώσιμα γάντια	–
Κιτ διαλύματος μεταφοράς Aptima (μόνο για παρασκευάσματα SurePath)	303658

Προαιρετικά υλικά

	<u>Αρ. κατ.</u>
Ενισχυτικό λευκαντικού για καθαρισμό	302101

Διαδικασία εξέτασης στο Panther System

Σημείωση: Για επιπλέον πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία εξέτασης στο Panther System, ανατρέξτε στο Εγχειρίδιο λειτουργίας του Panther System.

A. Προετοιμασία της περιοχής εργασίας

Καθαρίστε τις επιφάνειες εργασίας πάνω στις οποίες θα παρασκευαστούν τα αντιδραστήρια και τα δείγματα. Σκουπίστε τις επιφάνειες εργασίας με διάλυμα 2,5% έως 3,5% (0,35 M έως 0,5 M) υποχλωριώδους νατρίου. Αφήστε το διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου να παραμείνει σε επαφή με τις επιφάνειες για τουλάχιστον 1 λεπτό και στη συνέχεια εκπλύνετε με νερό. Μην αφήσετε το διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου να στεγνώσει. Καλύψτε την επιφάνεια του πάγκου, πάνω στην οποία θα παρασκευαστούν τα αντιδραστήρια και τα δείγματα, με καθαρά, απορροφητικά καλύμματα με πλαστική επένδυση, για εργαστηριακούς πάγκους.

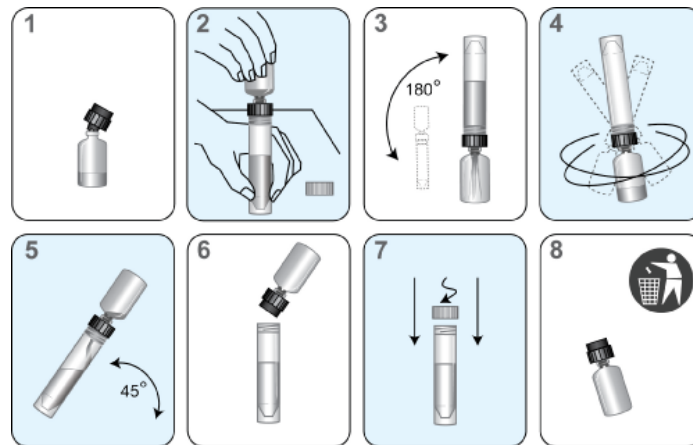
B. Παρασκευή αντιδραστηρίων από νέο κιτ

Σημείωση: Η ανασύσταση των αντιδραστηρίων θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη οποιασδήποτε εργασίας στο Panther System.

1. Για την ανασύσταση του αντιδραστηρίου ενίσχυσης, του ενζυμικού αντιδραστηρίου και του αντιδραστηρίου-ανιχνευτή, συνδυάστε τις φιάλες του λυοφιλοποιημένου αντιδραστηρίου με το διάλυμα ανασύστασης. Εάν τα διαλύματα ανασύστασης αποθηκεύονται σε ψυγείο, αφήστε τα να περιέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.
 - a. Τοποθετήστε ανά ζεύγος κάθε διάλυμα ανασύστασης με το αντίστοιχο λυοφιλοποιημένο αντιδραστήριο. Προτού τοποθετήσετε το κολάρο ανασύστασης, βεβαιωθείτε ότι τα χρώματα των ετικετών του διαλύματος ανασύστασης και του αντιδραστηρίου ταιριάζουν μεταξύ τους.
 - b. Ελέγξτε τους αριθμούς παρτίδας στο φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας, για να βεβαιωθείτε ότι τοποθετήθηκαν ανά ζεύγη τα κατάλληλα αντιδραστήρια.
 - c. Ανοίξτε το φιαλίδιο του λυοφιλοποιημένου αντιδραστηρίου και εισαγάγετε σταθερά το αιχμηρό άκρο του κολάρου ανασύστασης στο άνοιγμα του φιαλιδίου (Εικόνα 2, Βήμα 1).
 - d. Ανοίξτε το αντίστοιχο διάλυμα ανασύστασης και τοποθετήστε το πώμα επάνω σε μια καθαρή, καλυμμένη επιφάνεια εργασίας.
 - e. Κρατώντας τη φιάλη του διαλύματος επάνω στον πάγκο, εισαγάγετε σταθερά το άλλο άκρο του κολάρου ανασύστασης στη φιάλη (Εικόνα 2, Βήμα 2).
 - f. Αναποδογυρίστε αργά τις συναρμοσμένες φιάλες. Αφήστε το διάλυμα να ρεύσει από τη φιάλη στο γυάλινο φιαλίδιο (Εικόνα 2, Βήμα 3).
 - g. Περιστρέψτε απαλά το διάλυμα στη φιάλη για να αναμειχθεί καλά. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την περιστροφή της φιάλης (Εικόνα 2, Βήμα 4).
 - h. Περιμένετε προκειμένου το λυοφιλοποιημένο αντιδραστήριο να εισρεύσει στο διάλυμα και, κατόπιν, αναποδογυρίστε ξανά τις συναρμοσμένες φιάλες με κλίση 45° για να ελαχιστοποιηθεί ο αφρός (Εικόνα 2, Βήμα 5). Αφήστε όλο το υγρό να εισρεύσει πίσω στην πλαστική φιάλη.
 - i. Αφαιρέστε το κολάρο ανασύστασης και το γυάλινο φιαλίδιο (Εικόνα 2, Βήμα 6).
 - j. Τοποθετήστε ξανά το πώμα στην πλαστική φιάλη. Σημειώστε στην ετικέτα τα αρχικά του χειριστή και την ημερομηνία ανασύστασης (Εικόνα 2, Βήμα 7).
 - k. Απορρίψτε το κολάρο ανασύστασης και το φιαλίδιο (Εικόνα 2, Βήμα 8).

Προειδοποίηση: Αποφεύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την ανασύσταση των αντιδραστηρίων. Ο αφρός επηρεάζει αρνητικά την ανίχνευση στάθμης στο Panther System.

Σημείωση: Αναμείξτε καλά το αντιδραστήριο ενίσχυσης, το ενζυμικό αντιδραστήριο, το αντιδραστήριο-ανιχνευτή και το αντιδραστήριο επιλογής αναστρέφοντάς τα απαλά, προτού τα φορτώσετε στο σύστημα. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την αναστροφή των αντιδραστηρίων.



Εικόνα 2. Διαδικασία ανασύστασης στο Panther System

2. Παρασκευάστε το αντιδραστήριο σύλληψης στόχου εργασίας (wTCR):
 - a. Τοποθετήστε ανά ζεύγη τις κατάλληλες φιάλες TCR και IC.
 - b. Ελέγξτε τους αριθμούς παρτίδας των αντιδραστηρίων στο φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας, για να βεβαιωθείτε ότι τοποθετήθηκαν ανά ζεύγη τα κατάλληλα αντιδραστήρια στο κιτ.
 - c. Ανοίξτε τη φιάλη του TCR και τοποθετήστε το πώμα επάνω σε μια καθαρή, καλυμμένη επιφάνεια εργασίας.
 - d. Ανοίξτε τη φιάλη του IC και ρίξτε όλο το περιεχόμενό της μέσα στη φιάλη του TCR. Είναι αναμενόμενο ότι μια μικρή ποσότητα υγρού θα παραμείνει στη φιάλη του IC.
 - e. Τοποθετήστε το πώμα στη φιάλη του TCR και περιστρέψτε απαλά το διάλυμα για να αναμειχθούν τα περιεχόμενα. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά τη διάρκεια αυτού του βήματος.
 - f. Σημειώστε στην ετικέτα τα αρχικά του χειριστή και την τρέχουσα ημερομηνία.
 - g. Απορρίψτε τη φιάλη και το πώμα του IC.
 - h. Ενδέχεται να σχηματιστεί στο wTCR ίζημα, φαινόμενο το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μη έγκυρα αποτελέσματα λόγω σφαλμάτων κατά την επαλήθευση του όγκου. Το ίζημα μπορεί να διαλυθεί με θέρμανση του wTCR σε θερμοκρασία από 42 °C έως 60 °C για έως και 90 λεπτά. Αφήστε το wTCR να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν εξακολουθεί να υπάρχει ίζημα.
3. Παρασκευάστε το αντιδραστήριο επιλογής
 - a. Ελέγξτε τον αριθμό παρτίδας του αντιδραστηρίου στο φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας, για να βεβαιωθείτε ότι ανήκει στο κιτ.
 - b. Εάν το αντιδραστήριο επιλογής περιέχει ίζημα, θερμάνετε το αντιδραστήριο επιλογής σε θερμοκρασία 60 °C ± 1 °C για έως και 45 λεπτά, προκειμένου να διαλυθεί το ίζημα. Αναμειγνύετε απαλά τη φιάλη κάθε 5 έως 10 λεπτά. Αφήστε το αντιδραστήριο επιλογής να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν εξακολουθεί να υπάρχει ίζημα ή θολότητα.

Σημείωση: Αναμείξτε καλά αναστρέφοντας απαλά όλα τα αντιδραστήρια, προτού τα φορτώσετε στο σύστημα. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την αναστροφή των αντιδραστηρίων.

- C. Παρασκευή αντιδραστηρίου για αντιδραστήρια που έχουν ανασυσταθεί προηγουμένως
1. Τα αντιδραστήριο ενίσχυσης, το ενζυμικό αντιδραστήριο και το αντιδραστήριο-ανιχνευτής που έχουν ανασυσταθεί προηγουμένως, πρέπει να περιέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C έως 30 °C), πριν από την έναρξη του προσδιορισμού.
 2. Εάν το ανασυσταθέν αντιδραστήριο-ανιχνευτής περιέχει ίζημα το οποίο δεν διαλύεται σε θερμοκρασία δωματίου, θερμάνετε το σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 60 °C για 1 έως 2 λεπτά. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν υπάρχει ίζημα ή είναι θολό.
 3. Εάν το wTCR περιέχει ίζημα, θερμάνετε το σε θερμοκρασία από 42 °C έως 60 °C για έως και 90 λεπτά. Αφήστε το wTCR να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν εξακολουθεί να υπάρχει ίζημα.
 4. Εάν το αντιδραστήριο επιλογής περιέχει ίζημα, θερμάνετε το αντιδραστήριο επιλογής σε θερμοκρασία 60 °C ± 1 °C για έως και 45 λεπτά, προκειμένου να διαλυθεί το ίζημα. Αναμειγνύετε απαλά τη φιάλη κάθε 5 έως 10 λεπτά. Αφήστε το αντιδραστήριο επιλογής να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Μην το χρησιμοποιήσετε, εάν εξακολουθεί να υπάρχει ίζημα ή θολότητα.
 5. Αναμείξτε καλά κάθε αντιδραστήριο αναστρέφοντάς το απαλά, προτού το φορτώσετε στο σύστημα. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού κατά την αναστροφή των αντιδραστηρίων.
 6. Μη συμπληρώνετε τις φιάλες αντιδραστηρίων. Το Panther System θα αναγνωρίσει και θα απορρίψει φιάλες που έχουν συμπληρωθεί.

D. Χειρισμός δειγμάτων

1. Αφήστε τα δείγματα (βαθμονομητές, παρασκευάσματα και κάθε δείγμα εξωτερικού ελέγχου ποιότητας που παρέχεται από τον χρήστη) να περιέλθουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την επεξεργασία.
2. **Μην περιδινίζετε μηχανικά τα δείγματα.**
3. Επιθεωρήστε τα σωληνάρια δείγματος προτού τα φορτώσετε στον δειγματοφορέα. Εάν κάποιο σωληνάριο δείγματος περιέχει φυσαλίδες ή έχει χαμηλότερο όγκο από αυτόν που παρατηρείται συνήθως, φυγοκεντρίστε το σωληνάριο για 5 λεπτά σε 420 RCF, προκειμένου να διασφαλίσετε ότι δεν υπάρχει υγρό στο πώμα.

Σημείωση: Εάν δεν ακολουθήσετε το βήμα 3, ενδέχεται να διαρρεύσει υγρό από το πώμα του σωληναρίου δείγματος.

E. Προετοιμασία συστήματος

Ρυθμίστε το σύστημα σύμφωνα με τις οδηγίες του *Εγχειριδίου Λειτουργίας του Panther System* και της ενότητας *Σημειώσεις σχετικά με τη διαδικασία* παρακάτω. Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιούνται δειγματοφορείς αντιδραστηρίων και προσαρμογείς TCR κατάλληλου μεγέθους.

Σημειώσεις σχετικά με τη διαδικασία

A. Βαθμονομητές

1. Για να εργαστείτε σωστά με το λογισμικό του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System, απαιτούνται δύο αντίγραφα από τον αρνητικό βαθμονομητή και από κάθε θετικό βαθμονομητή. Ένα φιαλίδιο από κάθε βαθμονομητή μπορεί να φορτωθεί σε οποιαδήποτε θέση δειγματοφορέα σε μια λωρίδα χώρου δειγμάτων στο Panther System. Η διανομή με πιπέτα των παρασκευασμάτων θα αρχίσει όταν εκπληρωθεί μία από τις ακόλουθες δύο συνθήκες:
 - a. Οι θετικοί και οι αρνητικοί βαθμονομητές υποβάλλονται τη συγκεκριμένη στιγμή σε επεξεργασία από το Panther System.
 - b. Υπάρχουν καταχωρισμένα στο Panther System έγκυρα αποτελέσματα για τους βαθμονομητές.

2. Μετά τη διανομή με πιπέτα στα σωληνάρια βαθμονομητή και την επεξεργασία τους για ένα συγκεκριμένο κιτ αντιδραστηρίων, τα παρασκευάσματα μπορούν να υποβληθούν σε ανάλυση με το σχετιζόμενο κιτ αντιδραστηρίων προσδιορισμού για έως και 24 ώρες, εκτός εάν:
 - a. Οι βαθμονομητές είναι μη έγκυροι.
 - b. Το σχετιζόμενο κιτ αντιδραστηρίων προσδιορισμού έχει αφαιρεθεί από το Panther System.
 - c. Το σχετιζόμενο κιτ αντιδραστηρίων προσδιορισμού έχει υπερβεί τα όρια σταθερότητας.
3. Εάν προσπαθήσετε να διανείμετε με πιπέτα περισσότερα από δύο αντίγραφα από ένα σωληνάριο βαθμονομητή, μπορούν να προκληθούν σφάλματα ανεπαρκούς όγκου.

B. Θερμοκρασία

Ως θερμοκρασία δωματίου ορίζεται η θερμοκρασία από 15 °C έως 30 °C.

C. Πούδρα από γάντια

Όπως συμβαίνει σε οποιοδήποτε σύστημα αντιδραστηρίων, η υπερβολική ποσότητα πούδρας που υπάρχει σε ορισμένα γάντια μπορεί να μολύνει τα ανοιχτά σωληνάρια. Συνιστάται να χρησιμοποιείτε γάντια χωρίς πούδρα.

Διαδικασίες ελέγχου ποιότητας

A. Κριτήρια εγκυρότητας εκτέλεσης

Το λογισμικό προσδιορίζει αυτόματα την εγκυρότητα της εκτέλεσης. Το λογισμικό θα θεωρήσει μη έγκυρη μια εκτέλεση, εάν συντρέχει κάποια από τις ακόλουθες συνθήκες:

- Περισσότερα από ένα μη έγκυρα αντίγραφα αρνητικού βαθμονομητή.
- Περισσότερα από ένα μη έγκυρα αντίγραφα θετικού βαθμονομητή 1.
- Περισσότερα από ένα μη έγκυρα αντίγραφα θετικού βαθμονομητή 2.
- Συνδυάζονται περισσότερα από 1 από 6 μη έγκυρα αντίγραφα βαθμονομητή.

Μια εκτέλεση μπορεί να θεωρηθεί μη έγκυρη από τον χειριστή, εάν παρατηρηθούν και τεκμηριωθούν τεχνικές δυσκολίες και δυσκολίες όσον αφορά τον χειριστή ή το όργανο κατά τη διεξαγωγή του προσδιορισμού.

Μια μη έγκυρη εκτέλεση πρέπει να επαναλαμβάνεται. Οι εκτελέσεις που ματαιώθηκαν πρέπει να επαναλαμβάνονται.

B. Κριτήρια αποδοχής βαθμονομητή

Στον παρακάτω πίνακα ορίζονται τα κριτήρια RLU για τα αντίγραφα των αρνητικών και των θετικών βαθμονομητών.

	Tigris DTS System	Panther System
Αρνητικός βαθμονομητής		
18/45 RLU	≥ 0 και ≤ 60.000 RLU	≥ 0 και ≤ 60.000 RLU
IC/16 RLU	≥ 75.000 και ≤ 300.000 RLU	≥ 75.000 και ≤ 300.000 RLU
Θετικός βαθμονομητής 1		
18/45 RLU	≥ 850.000 και $\leq 2.200.000$ RLU	≥ 800.000 και $\leq 2.200.000$ RLU
IC/16 RLU	≤ 475.000 RLU	≤ 475.000 RLU
Θετικός βαθμονομητής 2		
18/45 RLU	≤ 115.000 RLU	≤ 115.000 RLU
IC/16 RLU	≥ 625.000 και $\leq 4.000.000$ RLU	≥ 625.000 και $\leq 4.000.000$ RLU

C. Τιμή αποκλεισμού IC

Η τιμή αποκλεισμού IC προσδιορίζεται από το σήμα αναλύτη IC/16 από τα έγκυρα αντίγραφα του αρνητικού βαθμονομητή.

$$\text{Τιμή αποκλεισμού IC} = 0,5 \times [\text{μέση τιμή RLU IC/16 των έγκυρων αντιγράφων του αρνητικού βαθμονομητή}]$$

D. Τιμή αποκλεισμού αναλύτη 16

Η τιμή αποκλεισμού αναλύτη για το HPV 16 προσδιορίζεται από το σήμα IC/16 RLU από τα έγκυρα αντίγραφα του αρνητικού βαθμονομητή και τα έγκυρα αντίγραφα του θετικού βαθμονομητή 2.

$$\text{Τιμή αποκλεισμού αναλύτη 16} = 2 \times [\text{μέση τιμή RLU IC/16 των έγκυρων αντιγράφων του αρνητικού βαθμονομητή}] + 0,1 \times [\text{μέση τιμή RLU IC/16 των έγκυρων αντιγράφων του θετικού βαθμονομητή 2}]$$

E. Τιμή αποκλεισμού αναλύτη 18/45

Η τιμή αποκλεισμού αναλύτη για το HPV 18/45 προσδιορίζεται από το σήμα 18/45 RLU από τα έγκυρα αντίγραφα του αρνητικού βαθμονομητή και τα έγκυρα αντίγραφα του θετικού βαθμονομητή 1.

$$\text{Τιμή αποκλεισμού αναλύτη 18/45} = 1 \times [\text{μέση τιμή RLU 18/45 των έγκυρων αντιγράφων του αρνητικού βαθμονομητή}] + 0,18 \times [\text{μέση τιμή RLU 18/45 των έγκυρων αντιγράφων του θετικού βαθμονομητή 1}]$$

Ερμηνεία της εξέτασης

Τα αποτελέσματα της εξέτασης προσδιορίζονται αυτόματα από το λογισμικό του προσδιορισμού. Το αποτέλεσμα μιας εξέτασης μπορεί να είναι αρνητικό για αμφότερα τα HPV 16 και HPV 18/45, αρνητικό για το HPV 16 και θετικό για τα HPV 18/45, θετικό για το HPV 16 και αρνητικό για τα HPV 18/45, θετικό για αμφότερα τα HPV 16 και HPV 18/45, ή μη έγκυρο με βάση τους λόγους IC RLU και S/CO, όπως περιγράφεται στον πίνακα παρακάτω. Επίσης, το αποτέλεσμα μιας εξέτασης μπορεί να είναι μη έγκυρο εξαιτίας άλλων παραμέτρων (π.χ. ανώμαλο σχήμα καμπύλης), οι οποίες βρίσκονται εκτός του φυσιολογικού αναμενόμενου εύρους. Οι εξετάσεις με μη έγκυρα αποτελέσματα θα πρέπει να επαναλαμβάνονται.

Τα παρασκευάσματα kit CSCT μπορούν να αραιωθούν για να εξουδετερωθεί η δράση δυνητικά ανασταλτικών ουσιών. Αραιώστε 1 μέρος από το μη έγκυρο παρασκεύασμα με 8 μέρη μέσου μεταφοράς παρασκευάσματος (το διάλυμα στα σωληνάρια του kit CSCT), π.χ. 560 μL παρασκευάσματος μέσα σε ένα νέο σωληνάριο kit CSCT, το οποίο περιέχει 4,5 mL μέσου μεταφοράς παρασκευάσματος. Αναστρέψτε απαλά το αραιωμένο παρασκεύασμα για να αναμειχθεί. Αποφύγετε τη δημιουργία αφρού. Εξετάστε το αραιωμένο παρασκεύασμα σύμφωνα με την καθιερωμένη διαδικασία προσδιορισμού.

Σημείωση: Μην αραιώνετε ένα μη έγκυρο αραιωμένο παρασκεύασμα. Εάν το αποτέλεσμα που λαμβάνεται από ένα αραιωμένο παρασκεύασμα είναι μη έγκυρο, θα πρέπει να ληφθεί ένα νέο δείγμα από τον ασθενή.

Αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	Κριτήρια
Αρνητικό - 16 Αρνητικό - 18/45	IC/HPV 16 RLU \geq Τιμή αποκλεισμού IC και HPV 16 S/CO $<$ 1,00 και HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
Αρνητικό - 16 Θετικό - 18/45	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 και HPV 18/45 S/CO \geq 1,00 και HPV 18/45 RLU \leq 3.000.000
Θετικό - 16 Αρνητικό - 18/45	HPV 16 S/CO \geq 1,00 και IC/HPV 16 RLU \leq 4.000.000 και HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
Θετικό - 16 Θετικό - 18/45	HPV 16 S/CO \geq 1,00 και IC/HPV 16 RLU \leq 4.000.000 και HPV 18/45 S/CO \geq 1,00 και HPV 18/45 RLU \leq 3.000.000
Μη έγκυρο	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 και HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00 και IC/HPV 16 RLU $<$ Τιμή αποκλεισμού IC ή IC/HPV 16 RLU $>$ 4.000.000 ή HPV 18/45 RLU $>$ 3.000.000

Περιορισμοί

- A. Δεν έχουν αξιολογηθεί τύποι παρασκευασμάτων διαφορετικοί από αυτούς που αναφέρονται στην ενότητα Χρήση για την οποία προορίζεται.
- B. Η απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay δεν έχει αξιολογηθεί σε άτομα που έχουν εμβολιαστεί κατά του HPV.
- C. Το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay δεν έχει αξιολογηθεί σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης σεξουαλικής κακοποίησης.
- D. Ο επιπολασμός της λοίμωξης από HPV σε έναν πληθυσμό ενδέχεται να επηρεάσει την απόδοση. Οι θετικές προγνωστικές αξίες μειώνονται όταν εξετάζονται πληθυσμοί με χαμηλό επιπολασμό ή άτομα που δεν διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης.
- E. Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που περιέχουν λιγότερο από 1 mL μετά την παρασκευή της αντικειμενοφόρου πλάκας ThinPrep Pap Test θεωρούνται ανεπαρκή για το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.
- F. Η ακατάλληλη συλλογή, αποθήκευση ή επεξεργασία των παρασκευασμάτων ενδέχεται να επηρεάσει τα αποτελέσματα της εξέτασης.
- G. Ο εσωτερικός μάρτυρας παρακολουθεί τα βήματα του προσδιορισμού που αφορούν τη σύλληψη στόχου, την ενίσχυση και την ανίχνευση. Δεν προορίζεται για τον έλεγχο της αριότητας της δειγματοληψίας από τον τράχηλο.
- H. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay δεν αποκλείει την πιθανότητα κυτταρολογικών ανωμαλιών ή τη μελλοντική εμφάνιση ή την υποκείμενη παρουσία CIN2, CIN3 ή καρκίνου.
- I. Το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay παρέχει ποιοτικά αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατόν να συσχετισθεί το μέγεθος ενός θετικού σήματος του προσδιορισμού με τον βαθμό έκφρασης του mRNA σε ένα παρασκευάσμα.
- J. Η ανίχνευση mRNA από HPV υψηλού κινδύνου (γονότυποι 16, 18 και 45) εξαρτάται από τον αριθμό των αντιγράφων που υπάρχουν στο παρασκευάσμα και μπορεί να επηρεαστεί από τις μεθόδους συλλογής παρασκευάσματος, από παράγοντες σχετικούς με την ασθενή, από το στάδιο της λοίμωξης και από την παρουσία παρεμβαλλόμενων ουσιών.
- K. Η λοίμωξη από HPV δεν αποτελεί ένδειξη κυτταρολογικής HSIL (πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση υψηλού βαθμού) ή υποκείμενης CIN (τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία) υψηλού βαθμού, ούτε συνεπάγεται την εμφάνιση CIN2, CIN3 ή καρκίνου. Οι περισσότερες γυναίκες που είναι μολυσμένες με έναν ή περισσότερους γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV δεν εμφανίζουν CIN2, CIN3 ή καρκίνο.
- L. Η απόδοση του προσδιορισμού μπορεί να επηρεαστεί δυσμενώς, όταν υπάρχουν σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των καθορισμένων τα εξής: κολπικά λιπαντικά (που περιέχουν Polyquaternium 15) σε συγκέντρωση 1% w/v, αντιμυκητιασική αλοιφή (που περιέχει τιοκοναζόλη) σε συγκέντρωση 0,03% w/v, βλέννη σε συγκέντρωση 0,3% w/v, ενδοκολπικές ορμόνες (συμπεριλαμβανομένης προγεστερόνης) σε συγκέντρωση 1% w/v, *Trichomonas vaginalis* σε συγκέντρωση 3×10^4 κύτταρα/mL.
- M. Οι υψηλές συγκεντρώσεις του HPV 45 μπορούν να μειώσουν την ικανότητα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay να ανιχνεύσει την παρουσία του HPV 16 σε χαμηλά επίπεδα.
- N. Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση άλλων πιθανών μεταβλητών, όπως το κολπικό έκκριμα, η χρήση ταμπόν κ.λπ., ή μεταβλητών που σχετίζονται με τη συλλογή του παρασκευάσματος.

- O. Αυτό το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από προσωπικό εκπαιδευμένο στη χρήση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.
- P. Η διασταυρούμενη μόλυνση των δειγμάτων μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Το ποσοστό επιμόλυνσης του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Tigris DTS System και στο Panther System ήταν 0,35% και 0,19%, αντίστοιχα, σύμφωνα με μη κλινικές μελέτες.
- Q. Η ερμηνεία του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay θα πρέπει να πραγματοποιείται σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα που έχει στη διάθεσή του ο κλινικός ιατρός.

Αναμενόμενα αποτελέσματα στο Tigris DTS System: Επιπολασμός mRNA από HPV υψηλού κινδύνου

Ο επιπολασμός της λοίμωξης από HPV υψηλού κινδύνου ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό και επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες, ο σημαντικότερος εκ των οποίων είναι η ηλικία.^{19,20} Σε πολλές μελέτες διερευνήθηκε ο επιπολασμός του HPV με βάση την ανίχνευση του DNA του HPV, ωστόσο σε λίγες μελέτες αναφέρεται ο επιπολασμός με βάση την ανίχνευση του mRNA των ογκογονιδίων του HPV. Γυναίκες από ένα πλήθος κλινικών κέντρων (n=18), οι οποίες αντιπροσώπευαν μια ευρεία γεωγραφική κατανομή και έναν ποικιλόμορφο πληθυσμό (10 πολιτείες των ΗΠΑ), εντάχθηκαν σε μια προοπτική κλινική μελέτη, γνωστή ως δοκιμή CLEAR, για την αξιολόγηση του Aptima HPV Assay, που ανιχνεύει 14 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV.²¹ Δείγματα από γυναίκες στη δοκιμή CLEAR που έδωσαν θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay αξιολογήθηκαν με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay σε μια ξεχωριστή κλινική μελέτη. Ο επιπολασμός των γονότυπων 16, 18 και 45 του HPV καθώς και των υπόλοιπων 11 γονότυπων υψηλού κινδύνου του HPV που παρατηρήθηκαν στην κλινική μελέτη, με βάση τα αποτελέσματα της εξέτασης με το Aptima HPV Assay και το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ταξινομήθηκε συνολικά κατά ηλικιακή ομάδα και κατά εξεταστικό κέντρο. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται αποτελέσματα για τον πληθυσμό με άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιορίστου σημασίας (ASC-US) και για τον πληθυσμό που ήταν αρνητικός για ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια (NILM).

Πίνακας 1: Επιπολασμός mRNA από HPV υψηλού κινδύνου σε πληθυσμούς κατά ηλικιακή ομάδα, εξεταστικό κέντρο και συνολικά

	Ποσοστό θετικότητας % (x/n)							
	Πληθυσμός ASC-US (≥ 21 ετών)				Πληθυσμός NILM (≥ 30 ετών)			
	Θετ. για HPV 16	Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	Θετ. για υπόλοιπους 11 ΥΚ*	Θετ. για HPV 16	Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	Θετ. για υπόλοιπους 11 ΥΚ*
Συνολικά	7,8 (71/912)	5,2 (47/912)	0,3 (3/912)	25,5 (233/912)	0,4 (47/10.846)	0,4 (47/10.846)	0 (0/10.846)	3,9 (421/10.846)
Ηλικιακή ομάδα (έτη)								
21 έως 29	13,2 (51/386)	4,9 (19/386)	0,5 (2/386)	38,3 (148/386)	Δ/Ι	Δ/Ι	Δ/Ι	Δ/Ι
30 έως 39	5,4 (14/257)	7,0 (18/257)	0,4 (1/257)	21,8 (56/257)	0,7 (30/4.188)	0,6 (27/4.188)	0 (0/4.188)	5,3 (221/4.188)
≥ 40	2,2 (6/269)	3,7 (10/269)	0 (0/269)	10,8 (29/269)	0,3 (17/6.658)	0,3 (20/6.658)	0 (0/6.658)	3,0 (200/6.658)
Εξεταστικό κέντρο								
1	9,0 (27/301)	4,3 (13/301)	0,7 (2/301)	24,9 (75/301)	0,4 (13/3.666)	0,5 (18/3.666)	0 (0/3.666)	3,8 (141/3.666)
2	7,4 (23/310)	6,1 (19/310)	0 (0/310)	26,5 (82/310)	0,5 (18/3.671)	0,5 (17/3.671)	0 (0/3.671)	3,7 (136/3.671)
3	7,0 (21/301)	5,0 (15/301)	0,3 (1/301)	25,2 (76/301)	0,5 (16/3.509)	0,3 (12/3.509)	0 (0/3.509)	4,1 (144/3.509)

Δ/Ι = Δεν ισχύει, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό

* Γονότυποι HPV: 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 και 68

Απόδοση του προσδιορισμού στο Tigris DTS System

Σχεδιασμός κλινικής μελέτης του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

Το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay αξιολογήθηκε με τη χρήση των παρασκευασμάτων τεστ ΠΑΠ που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή, τα οποία συλλέχθηκαν με τη συγκατάθεση των γυναικών, κατά τη διάρκεια της προοπτικής, πολυκεντρικής κλινικής μελέτης στις ΗΠΑ, γνωστής ως δοκιμή CLEAR. Η δοκιμή CLEAR πραγματοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της κλινικής απόδοσης του Aptima HPV Assay ως προς την ανίχνευση ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου βαθμού 2 ή πιο βαριάς νόσου του τραχήλου (\geq CIN2). Οι γυναίκες εντάχθηκαν είτε στη μελέτη ASC-US είτε στη μελέτη NILM ανάλογα με τα αποτελέσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή μετά από τακτικό προσυμπτωματικό έλεγχο για καρκίνο του τραχήλου. Ο πληθυσμός της μελέτης ASC-US περιλάμβανε γυναίκες ηλικίας 21 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US και ο πληθυσμός της μελέτης NILM περιλάμβανε γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM.

Αναλύθηκαν γυναίκες από 18 κλινικά κέντρα, κυρίως μαιευτικές/γυναικολογικές κλινικές, οι οποίες αντιπροσώπευαν μια ευρεία γεωγραφική κατανομή και έναν ποικιλόμορφο πληθυσμό. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής CLEAR, τα κατάλοιπα παρασκευασμάτων τεστ ΠΑΠ που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή εξετάστηκαν τόσο με το Aptima HPV Assay όσο και με μια εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV. Όσον αφορά την κλινική δοκιμή του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, δείγματα από τα κατάλοιπα παρασκευασμάτων τεστ ΠΑΠ που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή εξετάστηκαν με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay.

Όλες οι γυναίκες στη μελέτη ASC-US παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay και της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης DNA του HPV. Λήφθηκαν βιοψίες με ενδοτραχηλική απόξεση (ECC) και βιοψία διάτρησης (punch) τραχήλου (1 βιοψία από καθένα από τα 4 τεταρτημόρια). Στις περιπτώσεις εμφανούς βλάβης λήφθηκε βιοψία διάτρησης (κατευθυνόμενη μέθοδος, 1 βιοψία ανά βλάβη), ενώ στα τεταρτημόρια χωρίς εμφανή βλάβη λήφθηκε βιοψία στην αδενοπλακώδη συμβολή (τυχαία μέθοδος).

Στη μελέτη NILM, οι γυναίκες που ήταν θετικές με το Aptima HPV Assay και/ή με την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV, καθώς και οι τυχαία επιλεγθείσες γυναίκες που ήταν αρνητικές και με τους δύο προσδιορισμούς, παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση. Βιοψία με ECC λήφθηκε από κάθε γυναίκα που υποβλήθηκε σε κολποσκόπηση. Βιοψίες διάτρησης λήφθηκαν μόνο από εμφανείς βλάβες (κατευθυνόμενη μέθοδος, 1 βιοψία ανά βλάβη). Η παρακολούθηση των γυναικών της μελέτης NILM, οι οποίες δεν είχαν \geq CIN2 κατά την αρχική αξιολόγηση είναι σε εξέλιξη εδώ και 3 έτη, με ετήσιες επισκέψεις για κυτταρολογική εξέταση. Οι γυναίκες με ASC-US ή με πιο δυσμενή κυτταρολογικά αποτελέσματα, κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης παραπέμπονται για κολποσκόπηση με χρήση της ίδιας διαδικασίας βιοψίας που εφαρμόστηκε για την αρχική αξιολόγηση.

Η κατάσταση της νόσου προσδιορίστηκε από μια συναινετική ομάδα ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων και βασίστηκε στη συμφωνία τουλάχιστον 2 ειδικών παθολογοανατόμων. Οι ειδικοί παθολογοανατόμοι δεν γνώριζαν την κατάσταση των γυναικών ως προς τον HPV και τις κυτταρολογικές εξετάσεις, και ο καθένας τους δεν γνώριζε ιστολογικές διαγνώσεις των άλλων. Τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay και της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης DNA του HPV δεν γνωστοποιήθηκαν στους ερευνητές, στους κλινικούς ιατρούς και στις γυναίκες παρά μόνο μετά την ολοκλήρωση της κολποσκόπησης, για την αποφυγή σφαλμάτων μεροληψίας.

Για την επικύρωση της ενδεδειγμένης χρήσης του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ως συμπληρωματικής εξέτασης (reflex test) που πραγματοποιείται κατόπιν θετικού αποτελέσματος με το Aptima HPV Assay, τα κατάλοιπα παρασκευασμάτων τεστ ΠΑΠ που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή από όλες τις αξιολογήσιμες γυναίκες στη μελέτη ASC-US και στη μελέτη NILM με θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay ήταν κατάλληλα για εξέταση με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Αξιολογήθηκε η κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για την ανίχνευση \geq CIN2 και ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου βαθμού 3 ή πιο βαριάς νόσου του τραχήλου (\geq CIN3).

Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

Συνολικά, υπήρχαν 400 αξιολογήσιμες γυναίκες ηλικίας 21 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US και θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, των οποίων τα δείγματα από τα τεστ ΠΑΠ που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή ήταν κατάλληλα για εξέταση με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Για 46 από αυτές τις γυναίκες τα δείγματα από τα τεστ ΠΑΠ που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή δεν ήταν διαθέσιμα για εξέταση και για 6 από αυτές η διάγνωση νόσου ήταν απροσδιόριστη. Όλες τους αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Οι υπόλοιπες 348 αξιολογήσιμες γυναίκες με σαφή κατάσταση νόσου είχαν έγκυρα αποτελέσματα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay βάσει συμπληρωματικής εξέτασης μετά από θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay. Εξήντα επτά (67) γυναίκες είχαν ≥CIN2 και 29 είχαν ≥CIN3.

Από τις 348 αξιολογήσιμες γυναίκες με θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, οι 117 γυναίκες είχαν θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία HPV 16 και/ή HPV 18/45, και οι 231 είχαν αρνητικό αποτέλεσμα, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία ενός ή περισσοτέρων από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV όπως ανιχνεύθηκαν με το Aptima HPV Assay (δηλ., γονότυποι 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 και 68 του HPV). Ένας επιπλέον αριθμός 545 αξιολογήσιμων γυναικών ηλικίας 21 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US είχε αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay κατά τη διάρκεια της δοκιμής CLEAR. Τα αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay υποδεικνύουν την απουσία και των 14 γονότυπων υψηλού κινδύνου του HPV και ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης. Ο επιπολασμός ≥CIN2 και ≥CIN3 στις αξιολογήσιμες γυναίκες με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US ήταν 8,8% και 3,7%, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay και τη διάγνωση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay με βάση τη διάγνωση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay*	Ερμηνεία	Διάγνωση συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων						
			Απροσδιόριστη**	Φυσιολογική	CIN1	CIN2	CIN3	Καρκίνος	Σύνολο
Θετικό	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16	1	27	18	11	14	0	71
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45	3	23	14	3	3	1	47
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0	1	0	1	1	0	3
	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	2	125	73	23	10	0	233
Σύνολο			6	176	105	38	28	1	354
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45***	Αρν. για HPV ΥΚ	13	458	75	8	4	0	558
Σύνολο			19	634	180	46	32	1****	912

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, CIN1 = Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου βαθμού 1, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Αρν. = Αρνητικό, Θετ. = Θετικό

*Τα αποτελέσματα για όλα τα δείγματα ήταν τελικά (κατά την τελική εξέταση ή μετά την επίλυση των αρχικών μη έγκυρων αποτελεσμάτων ανά διαδικασία).

**19 γυναίκες υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση, αλλά δεν κατέστη δυνατή η διάγνωση για τους εξής λόγους: λήφθηκαν < 5 παρασκευάσματα βιοψίας, όλα με ιστολογικά αποτελέσματα φυσιολογικά/CIN1 (n=15), χωρίς συλλογή υλικού βιοψίας (n=3) και με απώλεια των αντικειμενοφόρων πλακών της βιοψίας (n=1).

***Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

****Μία γυναίκα είχε αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS).

Ο απόλυτος κίνδυνος νόσου (\geq CIN2 και \geq CIN3) με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Ο κίνδυνος \geq CIN2 στις γυναίκες με γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV ήταν 29,1% συγκριτικά με 14,3% στις γυναίκες με έναν ή περισσότερους από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV και 2,2% στις γυναίκες χωρίς γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Οι απόλυτοι κίνδυνοι παρουσιάζονται κατά ηλικιακή ομάδα στον Πίνακα 4.

Πίνακας 3: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας \geq 21 ετών: Απόλυτοι κίνδυνοι \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay

Αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	\geq CIN2	\geq CIN3
			Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	29,1 (34/117) (22,4, 36,0)	16,2 (19/117) (11,4, 21,1)
	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	35,7 (25/70) (26,1, 45,9)	20,0 (14/70) (12,6, 28,0)
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	15,9 (7/44) (7,2, 28,3)	9,1 (4/44) (2,9, 19,5)
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	14,3 (33/231) (10,9, 17,9)	4,3 (10/231) (2,4, 6,8)
	Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	19,3 (67/348) (17,1, 21,3)	8,3 (29/348) (6,9, 9,4)
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	2,2 (12/545) (1,2, 3,5)	0,7 (4/545) (0,2, 1,6)
Επιπολασμός			8,8% (79/893)	3,7% (33/893)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 4: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Απόλυτοι κίνδυνοι ≥CIN2 και ≥CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay κατά ηλικιακή ομάδα

	Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	≥CIN2	≥CIN3
				Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
21 έως 29 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	26,8 (19/71) (18,3, 35,7)	15,5 (11/71) (9,3, 21,8)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	28,0 (14/50) (17,5, 39,6)	18,0 (9/50) (9,9, 26,9)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	15,8 (3/19) (3,7, 36,3)	5,3 (1/19) (0,2, 22,5)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		Αρν. για HPV 16/18/ 45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	17,0 (25/147) (12,6, 21,5)	5,4 (8/147) (2,8, 8,5)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	20,2 (44/218) (17,6, 22,5)	8,7 (19/218) (7,1, 9,8)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/ 45*	Αρν. για HPV ΥΚ	3,6 (6/165) (1,5, 6,9)	0,6 (1/165) (0,0, 2,7)
Επιπολασμός				13,1% (50/383)	5,2% (20/383)
30 έως 39 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	32,3 (10/31) (19,0, 45,9)	16,1 (5/31) (7,0, 25,4)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	18,8 (3/16) (3,0, 40,6)	12,5 (2/16) (1,3, 30,8)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		Αρν. για HPV 16/18/ 45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	12,7 (7/55) (6,2, 20,5)	3,6 (2/55) (0,6, 9,1)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	19,8 (17/86) (15,1, 23,9)	8,1 (7/86) (4,7, 10,3)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/ 45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,2 (2/167) (0,2, 3,5)	0,6 (1/167) (0,0, 2,3)
Επιπολασμός				7,5% (19/253)	3,2% (8/253)
≥ 40 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	66,7 (4/6) (27,1, 93,5)	33,3 (2/6) (6,2, 69,2)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	11,1 (1/9) (0,5, 39,7)	11,1 (1/9) (0,5, 37,1)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	--- (0/0)	--- (0/0)
		Αρν. για HPV 16/18/ 45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,4 (1/29) (0,1, 14,0)	0 (0/29) (0,0, 8,2)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	13,6 (6/44) (6,5, 20,6)	6,8 (3/44) (1,8, 11,4)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/ 45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,9 (4/213) (0,6, 3,4)	0,9 (2/213) (0,1, 2,0)
Επιπολασμός				3,9% (10/257)	1,9% (5/257)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Ο σχετικός κίνδυνος νόσου για τα θετικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay έναντι των αρνητικών αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Οι γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV είχαν 13,2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN2 και 22,1 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN3 σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Οι γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV είχαν 2,0 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN2 και 3,8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN3 σε σχέση με τις γυναίκες με έναν ή περισσότερους από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV.

Πίνακας 5: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας \geq 21 ετών: Σχετικοί κίνδυνοι \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay

Ερμηνεία αποτελέσματος του Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι Αρνητικού για HPV ΥΚ	13,2 (7,0, 24,7)	22,1 (7,7, 63,8)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι Θετικό για άλλους HPV ΥΚ	2,0 (1,3, 3,1)	3,8 (1,8, 7,8)
Θετικό για άλλους HPV ΥΚ έναντι Αρνητικού για HPV ΥΚ	6,5 (3,4, 12,3)	5,9 (1,9, 18,6)
Θετικό για HPV ΥΚ έναντι Αρνητικού για HPV ΥΚ	8,7 (4,8, 15,9)	11,4 (4,0, 32,0)
Επιπολασμός	8,8% (79/893)	3,7% (33/893)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Οι λόγοι πιθανοφάνειας (\geq CIN2 και \geq CIN3) με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Οι γονότυποι 16, 18 και/ή 45 του HPV ήταν 4,2 φορές πιο πιθανό να υπάρχουν στις γυναίκες με \geq CIN2 και 5,1 φορές πιο πιθανό να υπάρχουν στις γυναίκες με \geq CIN3.

Πίνακας 6: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας \geq 21 ετών: Λόγοι πιθανοφάνειας για \geq CIN2 και \geq CIN3 με βάση τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay

Ερμηνεία αποτελέσματος του Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45	4,2 (3,0, 5,8)	5,1 (3,4, 6,9)
Θετικό για άλλους HPV ΥΚ	1,7 (1,3, 2,3)	1,2 (0,6, 1,9)
Αρνητικού για HPV ΥΚ	0,2 (0,1, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

Συνολικά, υπήρχαν 540 αξιολογήσιμες γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM και θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, των οποίων τα δείγματα από τα τεστ ΠΑΠ που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή ήταν κατάλληλα για εξέταση με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Για 25 από αυτές τις γυναίκες τα δείγματα από τα τεστ ΠΑΠ που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή δεν ήταν διαθέσιμα για εξέταση. Όλες τους αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Για τις υπόλοιπες 515 αξιολογήσιμες γυναίκες τα αποτελέσματα Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ήταν έγκυρα. Από αυτές, οι 317 υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση. Δεκαπέντε (15) γυναίκες είχαν ≥CIN2 και 10 είχαν ≥CIN3, 283 γυναίκες είχαν φυσιολογικό/CIN1 ιστολογικό αποτέλεσμα και 19 γυναίκες είχαν απροσδιόριστη κατάσταση νόσου.

Από τις 298 αξιολογήσιμες γυναίκες με σαφή κατάσταση νόσου και θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, οι 61 είχαν θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία HPV 16 και/ή HPV 18/45, και οι 237 είχαν αρνητικό αποτέλεσμα, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία ενός ή περισσοτέρων από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Ένας επιπλέον αριθμός 505 αξιολογήσιμων γυναικών ηλικίας 30 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM και σαφή κατάσταση νόσου είχε αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay κατά τη διάρκεια της δοκιμής CLEAR. Τα αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay υποδεικνύουν την απουσία και των 14 γονότυπων υψηλού κινδύνου του HPV και ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης. Τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay και τη διάγνωση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay με βάση τη διάγνωση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay*	Ερμηνεία	Διάγνωση συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων						
			Απροσδιόριστη**	Φυσιολογική	CIN1	CIN2	CIN3	Καρκίνος	Σύνολο
Θετικό	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16	2	27	0	0	3	1	33
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45	1	26	1	1	0	2	31
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0	0	0	0	0	0	0
	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	16	218	11	4	4	0	253
Σύνολο			19	271	12	5	7	3	317
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45***	Αρν. για HPV ΥΚ	25	483	17	4	1	0	530
Σύνολο			44	754	29	9	8	3****	847

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Τα τελικά αποτελέσματα όλων των δειγμάτων ήταν έγκυρα (μετά την αρχική εξέταση ή μετά την επίλυση των αρχικών μη έγκυρων αποτελεσμάτων ανά διαδικασία).

**44 γυναίκες υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση, αλλά δεν κατέστη δυνατή η διάγνωση για τους εξής λόγους: δεν επιτεύχθηκε συναίνεση λόγω της ανεπάρκειας των παρασκευασμάτων (n=28), δεν λήφθηκαν βιοψίες λόγω υποκείμενων παραγόντων (n=13), εκ παραδρομής δεν λήφθηκαν ή δεν εξετάστηκαν βιοψίες (n=3).

***Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

****Τρεις γυναίκες είχαν αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS).

Σε σύνολο 515 γυναικών με θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay και με αποτελέσματα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, οι 217 είχαν μη επαληθευμένη (συμπεριλαμβανομένης της απροσδιόριστης) κατάσταση νόσου (Πίνακας 8). Από τις 10.331 γυναίκες της αρχικής δοκιμής CLEAR με αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, οι 9.826 είχαν μη επαληθευμένη κατάσταση νόσου. Επειδή παραπλέμφθηκαν για κολποσκοπηση μόνο τυχαία επιλεγμένες γυναίκες που είχαν αρνητικό αποτέλεσμα τόσο με το Aptima HPV Assay όσο και με την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV, το ποσοστό των γυναικών με μη επαληθευμένη κατάσταση νόσου ήταν υψηλό στην εν λόγω ομάδα (96,6%). Για την προσαρμογή ως προς το σφάλμα επαλήθευσης, χρησιμοποιήθηκε μέθοδος πολλαπλής αναγωγής, προκειμένου να εκτιμηθεί ο αριθμός των γυναικών με νόσο που θα είχαν εντοπιστεί εάν είχαν υποβληθεί όλες οι γυναίκες σε κολποσκοπηση. Για τις 803 γυναίκες με επαληθευμένη κατάσταση νόσου παρουσιάζονται παρακάτω οι εκτιμήσεις για την προσαρμοσμένη απόδοση ως προς το σφάλμα επαλήθευσης και για τη μη προσαρμοσμένη απόδοση.

Πίνακας 8: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Ταξινόμηση αξιολογήσιμων γυναικών NILM με βάση το Aptima HPV Assay, το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, τα αποτελέσματα εξέτασης DNA του HPV, την κατάσταση νόσου (≥CIN2 και ≥CIN3) και την κατάσταση επαλήθευσης νόσου

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay*	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay*	Εξέταση DNA του HPV	Σύνολο γυναικών	Επαληθευμένη κατάσταση νόσου: ≥CIN2		Επαληθευμένη κατάσταση νόσου: ≥CIN3		Μη επαληθευμένη κατάσταση νόσου
				Γυναίκες με νόσο (≥CIN2)	Γυναίκες χωρίς νόσο (≥CIN2)	Γυναίκες με νόσο (≥CIN3)	Γυναίκες χωρίς νόσο (≥CIN3)	Γυναίκες με άγνωστη κατάσταση νόσου (% άγνωστης)
Θετικό	Θετικό	Θετικό	83	6	48	5	49	29 (34,9%)
	Θετικό	Αρνητικό	9	1	5	1	5	3 (33,3%)
	Θετικό	Χωρίς αποτέλεσμα*	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Αρνητικό	Θετικό	271	7	171	4	174	93 (34,3%)
	Αρνητικό	Αρνητικό	137	1	52	0	53	84 (61,3%)
	Αρνητικό	Χωρίς αποτέλεσμα*	13	0	6	0	6	7 (53,8%)
Σύνολο			515	15	283	10	288	217 (42,1%)
Αρνητικό	Δ/Ι***	Θετικό	306	3	178	1	180	125 (40,8%)
	Δ/Ι***	Αρνητικό	9.420	1	322	0	323	9.097 (96,6%)
	Δ/Ι***	Χωρίς αποτέλεσμα*	605	1	0	0	1	604 (99,8%)
Σύνολο			10.846	20	783	11	792	10.043 (92,6%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, Δ/Ι = Δεν ισχύει

*Τα τελικά αποτελέσματα όλων των δειγμάτων ήταν έγκυρα (μετά την αρχική εξέταση ή μετά την επίλυση των αρχικών μη έγκυρων αποτελεσμάτων ανά διαδικασία).

**Για 620 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

***Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Οι προσαρμοσμένοι απόλυτοι κίνδυνοι νόσου (\geq CIN2 και \geq CIN3) με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay παρουσιάζονται στον Πίνακα 9α. Ο κίνδυνος \geq CIN2 στις γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV ήταν 12,6% συγκριτικά με 3,4% στις γυναίκες με έναν ή περισσότερους από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV και 0,6% στις γυναίκες χωρίς γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Οι μη προσαρμοσμένοι απόλυτοι κίνδυνοι νόσου παρουσιάζονται συνολικά στον Πίνακα 9β και κατά ηλικιακή ομάδα στον Πίνακα 10.

Πίνακας 9α: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Απόλυτοι κίνδυνοι \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (εκτιμήσεις με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης)

Αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	\geq CIN2	\geq CIN3
			Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	12,6 (3,7, 21,4)	9,5 (2,1, 16,8)
	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	14,5 (2,1, 26,9)	12,1 (0,7, 23,4)
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	10,7 (0,0, 22,5)	6,9 (0,0, 16,2)
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	Δ/Ι	Δ/Ι
	Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,4 (1,2, 5,6)	1,8 (0,1, 3,5)
	Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	5,0 (2,6, 7,5)	3,2 (1,3, 5,2)
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	0,6 (0,1, 1,2)	0,4 (0,0, 0,7)
Επιπολασμός			0,9%	0,5%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό, Δ/Ι = Δεν ισχύει

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 9β: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Απόλυτοι κίνδυνοι \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις)

Αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	\geq CIN2	\geq CIN3
			Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	11,5 (7/61) (5,4, 18,9)	9,8 (6/61) (4,6, 15,2)
	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	12,9 (4/31) (4,0, 26,0)	12,9 (4/31) (4,3, 23,8)
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	10,0 (3/30) (2,4, 23,0)	6,7 (2/30) (0,8, 17,7)
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	Δ/Ι (0/0)	Δ/Ι (0/0)
	Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,4 (8/237) (1,7, 5,3)	1,7 (4/237) (0,6, 3,2)
	Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	5,0 (15/298) (3,6, 6,2)	3,4 (10/298) (2,3, 3,9)
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,0 (5/505) (0,4, 1,9)	0,2 (1/505) (0,0, 0,9)
Επιπολασμός			2,5% (20/803)	1,4% (11/803)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό, Δ/Ι = Δεν ισχύει

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 10: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Απόλυτοι κίνδυνοι ≥CIN2 και ≥CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay κατά ηλικιακή ομάδα (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις)

	Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	≥CIN2	≥CIN3
				Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
30 έως 39 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	8,8 (3/34) (2,2, 17,8)	5,9 (2/34) (1,0, 13,3)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	0,0 (0/17) (0,0, 15,5)	0,0 (0/17) (0,0, 14,3)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	17,6 (3/17) (3,2, 35,4)	11,8 (2/17) (1,3, 27,0)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	Δ/Ι (0/0)	Δ/Ι (0/0)
		Αρν. για HPV 16/18/ 45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	4,0 (5/124) (1,7, 6,2)	2,4 (3/124) (0,7, 4,2)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	5,1 (8/158) (3,2, 6,1)	3,2 (5/158) (1,5, 4,0)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/ 45*	Αρν. για HPV ΥΚ	0,5 (1/217) (0,0, 1,9)	0,5 (1/217) (0,0, 1,7)
Επιπολασμός				2,4% (9/375)	1,6% (6/375)
≥ 40 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	14,8 (4/27) (4,7, 27,3)	14,8 (4/27) (5,1, 22,8)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	28,6 (4/14) (6,3, 50,7)	28,6 (4/14) (6,4, 46,5)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	0,0 (0/13) (0,0, 20,1)	0,0 (0/13) (0,0, 17,1)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	Δ/Ι (0/0)	Δ/Ι (0/0)
		Αρν. για HPV 16/18/ 45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	2,7 (3/113) (0,7, 5,8)	0,9 (1/113) (0,0, 3,1)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	5,0 (7/140) (2,6, 7,0)	3,6 (5/140) (1,9, 4,2)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/ 45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,4 (4/288) (0,5, 2,5)	0,0 (0/288) (0,0, 0,8)
Επιπολασμός				2,6% (11/428)	1,2% (5/428)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό, Δ/Ι = Δεν ισχύει

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Οι σχετικοί κίνδυνοι νόσου για τα θετικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay έναντι των αρνητικών αποτελεσμάτων παρουσιάζονται στον Πίνακα 11 (με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης) και στον Πίνακα 12 (χωρίς προσαρμογή). Οι γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV είχαν 20,9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN2 και 29,4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN3 σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Οι γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV είχαν 3,7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN2 και 5,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN3 σε σχέση με τις γυναίκες με έναν ή περισσότερους από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV.

Πίνακας 11: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Σχετικοί κίνδυνοι \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (εκτιμήσεις με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης)

Ερμηνεία εξέτασης Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι Αρν. για HPV ΥΚ	20,9 (6,3, 69,3)	29,4 (7,2, 120,8)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,7 (1,5, 9,5)	5,3 (1,5, 18,2)
Θετ. για άλλους HPV ΥΚ έναντι Αρν. για HPV ΥΚ	5,6 (1,8, 17,7)	5,6 (1,2, 26,0)
Θετ. για HPV ΥΚ έναντι Αρν. για HPV ΥΚ	8,5 (2,9, 24,8)	10,1 (2,7, 38,2)
Επιπολασμός	0,9%	0,5%

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 12: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Σχετικοί κίνδυνοι \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις)

Ερμηνεία εξέτασης Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι Αρν. για HPV ΥΚ	11,6 (3,8, 35,4)	49,7 (6,1, 406)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,4 (1,3, 9,0)	5,8 (1,7, 20,0)
Θετ. για άλλους HPV ΥΚ έναντι Αρν. για HPV ΥΚ	3,4 (1,1, 10,3)	8,5 (1,0, 75,8)
Θετ. για HPV ΥΚ έναντι Αρν. για HPV ΥΚ	5,1 (1,9, 13,8)	16,9 (2,2, 132)
Επιπολασμός	2,5% (20/803)	1,4% (11/803)

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Οι λόγοι πιθανοφάνειας (\geq CIN2 και \geq CIN3) με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay παρουσιάζονται στον Πίνακα 13 (με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης) και στον Πίνακα 14 (χωρίς προσαρμογή). Οι γονότυποι 16, 18 και/ή 45 του HPV ήταν 17,1 φορές πιο πιθανό να υπάρχουν στις γυναίκες με \geq CIN2 και 21,9 φορές πιο πιθανό να υπάρχουν στις γυναίκες με \geq CIN3.

Πίνακας 13: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Λόγοι πιθανοφάνειας για \geq CIN2 και \geq CIN3 με βάση τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (εκτιμήσεις με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης)

Ερμηνεία εξέτασης Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45	17,1 (6,2, 46,9)	21,9 (7,3, 65,2)
Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	4,2 (1,7, 10,1)	3,8 (1,2, 12,6)
Αρνητικού για HPV ΥΚ	0,7 (0,5, 1,0)	0,7 (0,4, 1,1)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 14: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Λόγοι πιθανοφάνειας για \geq CIN2 και \geq CIN3 με βάση τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις)

Ερμηνεία εξέτασης Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45	5,1 (2,3, 9,1)	7,9 (3,5, 12,9)
Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	1,4 (0,7, 2,2)	1,2 (0,4, 2,3)
Αρνητικού για HPV ΥΚ	0,4 (0,1, 0,7)	0,1 (0,0, 0,6)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath

Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath συλλέχθηκαν από γυναίκες από τον Καναδά, οι οποίες παραπέμφθηκαν για παρακολούθηση, λόγω ενός ή περισσότερων παθολογικών τεστ ΠΑΠ, λοίμωξης από HPV ή για κάποιον άλλον λόγο. Ένα κλάσμα (0,5 mL) από κάθε παρασκεύασμα μεταφέρθηκε σε σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima και κατόπιν υποβλήθηκε σε επεξεργασία με διάλυμα μεταφοράς Aptima. Από κάθε παρασκεύασμα εξετάστηκε ένα μόνο αντίγραφο με το Aptima HPV Assay (n=494). Στη συνέχεια, τα θετικά δείγματα εξετάστηκαν με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Ένα ξεχωριστό κλάσμα (1 mL) από κάθε παρασκεύασμα αφαιρέθηκε για αξιολόγηση με μια εμπορικά διαθέσιμη εξέταση PCR για HPV (n=557). Ο απόλυτος κίνδυνος νόσου (\geq CIN3) με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay παρουσιάζεται στον Πίνακα 15. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζονται για την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση PCR για HPV, η οποία διαφοροποιεί τους HPV 16 και HPV 18 αλλά όχι τον HPV 45, χωριστά από τους υπόλοιπους γονότυπους υψηλού κινδύνου. Ο σχετικός κίνδυνος νόσου για τα θετικά αποτελέσματα γονότυπου έναντι των αρνητικών αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον Πίνακα 16 για το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και την εξέταση PCR για HPV.

Πίνακας 15: Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης PCR για HPV

Αποτέλεσμα HPV ΥΚ	Αποτέλεσμα γονότυπου	Ερμηνεία	Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN3 για το Aptima (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN3 για την εξέταση PCR για HPV (ΔΕ 95%)
Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45*	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45*	14,6 (9,6-19,5)	14,4 (10,4-18,1)
	Θετ. για HPV 16 και Αρν. για HPV 18/45*	Θετ. για HPV 16 μόνο	19,4 (12,0-26,8)	16,8 (11,6-21,9)
	Αρν. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45*	Θετ. για HPV 18/45* μόνο	3,3 (0,1-13,8)	7,1 (1,0-18,8)
	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45*	HPV 16 και Θετ. για HPV 18/45*	25,0 (1,3-75,2)	14,3 (0,7-49,9)
	Αρν. για HPV 16 και/ή Αρν. για HPV 18/45*	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	2,5 (1,4-3,7)	2,1 (1,1-3,3)
	Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	9,8 (8,1-11,2)	8,5 (7,0-9,5)
Αρνητικό**	Αρν. για HPV 16 και/ή Αρν. για HPV 18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,0 (0,2-2,4)	1,1 (0,3-2,8)
Επιπολασμός (%)			4,9%	5,0%

ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Η εξέταση PCR για HPV διαφοροποιεί μόνο τους HPV 16 και HPV 18 από τους υπόλοιπους 12 γονότυπους υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του HPV 45.

**Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 16: Σχετικός κίνδυνος \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης PCR για HPV

Αποτελέσματα Aptima Assay		Αποτελέσματα εξέτασης PCR για HPV	
Ερμηνεία της εξέτασης	Σχετικός κίνδυνος \geq CIN3 (ΔΕ 95%)	Ερμηνεία της εξέτασης	Σχετικός κίνδυνος \geq CIN3 (ΔΕ 95%)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	14,8 (4,3-50,3)	Θετικό για HPV 16 και/ή 18 έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	12,6 (3,8-41,9)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι θετικού για άλλους HPV ΥΚ	2,0 (0,8-4,6)	Θετικό για HPV 16 και/ή 18 έναντι θετικού για άλλους HPV ΥΚ	3,9 (1,6-9,5)
Θετικό για άλλους HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	7,5 (2,0-28,6)	Θετικό για άλλους HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	3,2 (0,8-12,8)
Θετικό για HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	10,0 (3,0-32,7)	Θετικό για HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	7,4 (2,3-24,3)
Επιπολασμός	4,9%	Επιπολασμός	5,0%

Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με παρασκευάσματα κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων

Τα παρασκευάσματα CSCT συλλέχθηκαν από γυναίκες κατά τον τακτικό προσυμπτωματικό έλεγχο ή κατά τις επισκέψεις παρακολούθησης και εξετάστηκαν με το Aptima HPV Assay. Τα κατάλοιπα παρασκευασμάτων CSCT (n=378) με θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay εξετάστηκαν με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Tigris DTS System. Ο γονότυπος του HPV από κάθε παρασκεύασμα προσδιορίστηκε με εξέταση γονοτυπικού προσδιορισμού DNA. Τα παρασκευάσματα με διστάμμενα αποτελέσματα μεταξύ των εξετάσεων γονοτυπικού προσδιορισμού (DNA και Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay) εξετάστηκαν με μια επικυρωμένη εξέταση αλληλούχισης με PCR ανάστροφης μεταγραφάσης, για τη διαπίστωση της κατάστασής τους ως προς τους HPV 16, HPV 18 και HPV 45. Προσδιορίστηκε η κλινική συμφωνία (θετική και αρνητική) του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay όσον αφορά την ανίχνευση των γονότυπων υψηλού κινδύνου 16, 18 και 45 του HPV. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 17.

Πίνακας 17: Κλινική συμφωνία του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Tigris DTS System ως προς την ανίχνευση των γονότυπων υψηλού κινδύνου 16, 18 και 45 του HPV σε παρασκευάσματα CSCT

		Μέθοδος αναφοράς				Σύνολο
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	
Αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	125	0	1	0	126
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	0	43	0	1	44
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	0	0	8	1	9
	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	1	1	0	197	199
	Σύνολο	126	44	9	199	378

Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

Θετική συμφωνία: 98,3% (176/179) (ΔΕ 95%: 95,2, 99,4)

Αρνητική συμφωνία: 99,0% (197/199) (ΔΕ 95%: 96,4, 99,7)

Αναλυτική ευαισθησία

Το όριο ανίχνευσης (LOD) στην κλινική τιμή αποκλεισμού είναι μια συγκέντρωση που είναι θετική (άνω της κλινικής τιμής αποκλεισμού) το 95% του χρόνου. Το LOD του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay προσδιορίστηκε με την εξέταση μεμονωμένων αρνητικών κλινικών παρασκευασμάτων κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep, τα οποία ενοφθαλμίστηκαν με *in vitro* μετάγραφα του HPV σε διάφορες συγκεντρώσεις. Τριάντα αντίγραφα από κάθε επίπεδο αντιγράφου εξετάστηκαν με καθεμία από τις τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων. Συνολικά εξετάστηκαν 90 αντίγραφα. Η εξέταση πραγματοποιήθηκε σε διάστημα 6 ημερών, με 3 εκτελέσεις ανά ημέρα και σε κάθε εκτέλεση εξετάστηκαν 5 αντίγραφα από έναν συγκεκριμένο γονότυπο. Το όριο ανίχνευσης 95% (Πίνακας 18) υπολογίστηκε από την ανάλυση παλινδρόμησης Probit των αποτελεσμάτων θετικότητας για κάθε σειρά δειγμάτων που αραιώθηκε.

Πίνακας 18: Όριο ανίχνευσης στην κλινική τιμή αποκλεισμού του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Στόχος	Όριο ανίχνευσης* (ΔΕ 95%)
HPV 16	57,3 (46,5-74,6)
HPV 18	84,8 (66,1-115,6)
HPV 45	60,0 (46,6-82,3)
SiHa	1,2 (0,9, 1,7)
HeLa	0,4 (0,3, 0,5)
MS751	2,6 (1,9, 4,2)

*Αντίγραφα ανά αντίδραση για *in vitro* μετάγραφα και κύτταρα ανά αντίδραση για κυτταρικές σειρές

Ακρίβεια προσδιορισμού

Η ακρίβεια του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες με χρήση της ίδιας σειράς των 22 δειγμάτων. Η μελέτη 1 διεξήχθη σε 3 εξωτερικά εξεταστικά κέντρα για τον προσδιορισμό της αναπαραγωγιμότητας του προσδιορισμού. Η μελέτη 2 διεξήχθη εσωτερικά για τον προσδιορισμό της ακρίβειας εντός του εργαστηρίου. Η σειρά δειγμάτων περιλάμβανε 14 δείγματα θετικά για HPV 16 και/ή 18/45 με συγκεντρώσεις ίσες ή ανώτερες του ορίου ανίχνευσης του προσδιορισμού (αναμενόμενη θετικότητα: $\geq 95\%$), 5 δείγματα θετικά για HPV 16 και/ή 18/45 με συγκεντρώσεις κατώτερες του ορίου ανίχνευσης του προσδιορισμού (αναμενόμενη θετικότητα: $>0\%$ έως $<25\%$), και 3 δείγματα αρνητικά για HPV. Τα θετικά για HPV 16 και/ή 18/45 δείγματα της σειράς παρασκευάστηκαν με ενοφθαλμισμό καλλιεργημένων κυττάρων μολυσμένων με HPV (SiHa, HeLa και MS751, ATCC, Manassas, Virginia) σε συνενωμένα κατάλοιπα παρασκευασμάτων κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep ή με αραιώση κλινικών παρασκευασμάτων HPV 16, 18 και/ή 45 με συνενωμένα κατάλοιπα παρασκευασμάτων κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep. Τα αρνητικά για HPV δείγματα της σειράς παρασκευάστηκαν με συνενωμένα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep.

Στη μελέτη 1, 2 χειριστές σε καθένα από τα 3 εξεταστικά κέντρα (1 όργανο ανά κέντρο) εκτέλεσαν 2 καταλόγους εργασίας Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ανά ημέρα για διάστημα 3 ημερών. Η εξέταση πραγματοποιήθηκε με 1 παρτίδα αντιδραστηρίων. Κάθε κατάλογος εργασίας περιείχε 3 αντίγραφα από καθένα από τα δείγματα της σειράς αναπαραγωγιμότητας. Εκατόν οχτώ (108) ξεχωριστά σωληνάρια δειγματος εξετάστηκαν για κάθε δείγμα της σειράς (3 κέντρα x 1 όργανο x 2 χειριστές x 1 παρτίδα x 2 κατάλογοι εργασίας ανά ημέρα x 3 ημέρες x 3 αντίγραφα). Στη μελέτη 2, η εξέταση διεξήχθη εσωτερικά για διάστημα 20 ημερών και εξετάστηκαν συνολικά 162 αντιδράσεις για κάθε δείγμα της σειράς (1 κέντρο x 3 όργανα x 3 χειριστές x 3 παρτίδες x 2 κατάλογοι εργασίας x 3 αντίγραφα).

Τα δείγματα της σειράς περιγράφονται στον Πίνακας 19α και στον Πίνακας 19β, μαζί με μια σύνοψη της συμφωνίας με τα αναμενόμενα αποτελέσματα για τον HPV 16 και τον HPV 18/45 αντίστοιχα.

Πίνακας 19α: Μελέτη 1 και 2 της ακρίβειας του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Περιγραφή σειράς δειγμάτων και ποσοστιαία συμφωνία με τα αναμενόμενα αποτελέσματα του HPV 16

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (κύτταρα/αντίδραση)	HPV 16 Αναμενόμενο αποτέλεσμα	Ποσοστιαία συμφωνία (ΔΕ 95%)	
		Μελέτη 1 (3 εξεταστικά κέντρα)	Μελέτη 2 (1 εξεταστικό κέντρο)
Κύτταρα SiHa (3,0 κύτταρα)	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα HeLa (0,6 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα MS751 (11,0 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 16 1	Θετικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 1	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Κύτταρα SiHa (1,6 κύτταρα) και Κύτταρα HeLa (3,3 κύτταρα)	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Κύτταρα SiHa (1,6 κύτταρα) και Κύτταρα MS751 (42,5 κύτταρα)	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Κύτταρα SiHa (15,7 κύτταρα) και Κύτταρα HeLa (0,3 κύτταρα)	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (15,7 κύτταρα) και Κύτταρα MS751 (4,3 κύτταρα)	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (1,6 κύτταρα)	Θετικό	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Κύτταρα HeLa (0,3 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Κύτταρα MS751 (4,3 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 16 2	Θετικό	97,2 (104/107) (92,1, 99,0)	94,4 (152/161) (88,7, 97,0)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 2	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (0,1 κύτταρα)	Αρνητικό	85,2 (92/108) (77,3, 90,7)	84,6 (137/162) (78,2, 89,3)
Κύτταρα HeLa (0,02 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα MS751 (0,04 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 16 3	Αρνητικό	95,4 (103/108) (89,6, 98,0)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 3	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 1	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 2	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 3	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

Σημείωση: Η ποσοστιαία συμφωνία ενδέχεται να έχει επηρεαστεί από παραλλαγές κατά τον ενοφθαλμισμό, την αραιώση και/ή την κλασματοποίηση.

Πίνακας 19β: Μελέτη 1 και 2 της ακρίβειας του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Περιγραφή σειράς δειγμάτων και ποσοστιαία συμφωνία με τα αναμενόμενα αποτελέσματα του HPV 18/45

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (κύτταρα/αντίδραση)	Ποσοστιαία συμφωνία (ΔΕ 95%)		
	Αναμενόμενο αποτέλεσμα HPV 18/45	Μελέτη 1 (3 εξεταστικά κέντρα)	Μελέτη 2 (1 εξεταστικό κέντρο)
Κύτταρα SiHa (3,0 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Κύτταρα HeLa (0,6 κύτταρα)	Θετικό	93,5 (101/108) (87,2, 96,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Κύτταρα MS751 (11,0 κύτταρα)	Θετικό	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
Κλινικό δείγμα HPV 16 1	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 1	Θετικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Κύτταρα SiHa (1,6 κύτταρα) και Κύτταρα HeLa (3,3 κύτταρα)	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (1,6 κύτταρα) και Κύτταρα MS751 (42,5 κύτταρα)	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Κύτταρα SiHa (15,7 κύτταρα) και Κύτταρα HeLa (0,3 κύτταρα)	Θετικό	63,9 (69/108) (54,5, 72,3)	67,7 (109/161) (60,1, 74,4)
Κύτταρα SiHa (15,7 κύτταρα) και Κύτταρα MS751 (4,3 κύτταρα)	Θετικό	98,1 (106/108) (93,5, 99,5)	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)
Κύτταρα SiHa (1,6 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Κύτταρα HeLa (0,3 κύτταρα)	Θετικό	71,3 (77/108) (62,1, 79,0)	92,5 (149/161) (87,4, 95,7)
Κύτταρα MS751 (4,3 κύτταρα)	Θετικό	86,1 (93/108) (78,3, 91,4)	69,1 (112/162) (61,6, 75,7)
Κλινικό δείγμα HPV 16 2	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	99,4 (160/161) (96,6, 99,9)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 2	Θετικό	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	79,6 (129/162) (72,8, 85,1)
Κύτταρα SiHa (0,1 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα HeLa (0,02 κύτταρα)	Αρνητικό	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	86,4 (140/162) (80,3, 90,9)
Κύτταρα MS751 (0,04 κύτταρα)	Αρνητικό	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Κλινικό δείγμα HPV 16 3	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 3	Αρνητικό	80,6 (87/108) (72,1, 86,9)	81,5 (132/162) (74,8, 86,7)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 1	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 2	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 3	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

Σημείωση: Η ποσοστιαία συμφωνία ενδέχεται να έχει επηρεαστεί από παραλλαγές κατά τον ενοφθαλμισμό, την αραιώση και/ή την κλασματοποίηση.

Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα

Η αναλυτική ειδικότητα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay αξιολογήθηκε με συνενωμένα κατάλοιπα παρασκευασμάτων κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep, τα οποία αραιώθηκαν σε αναλογία 1:2,9 σε STM (συγκρίσιμα με παρασκευάσματα που μεταφέρθηκαν σε σωληνάριο μεταφοράς Aptima) και ενοφθαλμίστηκαν με καλλιεργημένα βακτήρια, ζυμομύκητες ή μύκητες, με καλλιεργημένο ιό ή με μη στοχευόμενα *in vitro* μετάγραφα του HPV. Οι μικροοργανισμοί και οι συγκεντρώσεις της εξέτασης για τις οποίες δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντιδραστικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 20. Τα κριτήρια της μελέτης για την αξιολόγηση της επίδρασης της παρουσίας των μικροοργανισμών στην ειδικότητα του προσδιορισμού βασίστηκαν στη θετικότητα.

Πίνακας 20: Σειρά δειγμάτων αναλυτικής ειδικότητας: Μικροοργανισμοί και συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα

Μικροοργανισμός	Συγκέντρωση εξέτασης χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Μικροοργανισμός	Συγκέντρωση εξέτασης χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα
Βακτήρια			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Campylobacter jejuni</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1x10 ⁵ IFU/mL	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Clostridium difficile</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Prevotella bivia</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL		
Μη στοχευόμενοι γονότυποι υψηλού κινδύνου του HPV*			
HPV 31	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 56	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 33	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 58	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 35	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 59	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 39	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 66	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 51	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 68	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 52	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL		
Ζυμομύκητες/πρωτόζωα			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis**</i>	1x10 ⁵ κύτταρα/mL

Πίνακας 20: Σειρά δειγμάτων αναλυτικής ειδικότητας: Μικροοργανισμοί και συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα (συνέχεια)

Μικροοργανισμός	Συγκέντρωση εξέτασης χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Μικροοργανισμός	Συγκέντρωση εξέτασης χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα
Ιοί			
Αδενοϊός	5,25x10 ⁷ PFU/mL	HIV-1	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
Κυτταρομεγαλοϊός	1,58x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	Ιός απλού έρπητα 1	3,39x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Ιός Epstein-Barr	1,59x10 ⁵ TD ₅₀ /mL	Ιός απλού έρπητα 2	2,29x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Άλλοι μη στοχευόμενοι γονότυποι του HPV*			
HPV 6	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 53	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 11	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 67	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 26	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 69	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 30	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 70	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 34	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 73	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 42	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 82	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 43	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 85	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 44	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL		

CFU = Μονάδες σχηματισμού αποικιών, PFU = Μονάδες σχηματισμού πλάκας, TD₅₀ = Δόση μετασχηματισμού 50, TCID₅₀ = Μολυσματική δόση ιστοκαλλιέργειας 50

**In vitro* μετάγραφο που εξετάστηκε.

**Εάν και δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντιδραστικότητα για το *Trichomonas vaginalis*, παρατηρήθηκε παρεμβολή (βλ. παρακάτω).

Η αναλυτική ευαισθησία του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay παρουσία μικροοργανισμών αξιολογήθηκε με την ίδια σειρά δειγμάτων που περιγράφεται στον Πίνακας 20, τα οποία επίσης ενοφθαλμίστηκαν με χαμηλή συγκέντρωση κυττάρων SiHa μολυσμένων με HPV (1,6 κύτταρα ανά αντίδραση) και κυττάρων HeLa μολυσμένων με HPV (0,3 κύτταρα/αντίδραση). Τα κριτήρια της μελέτης για την αξιολόγηση της επίδρασης της παρουσίας των μικροοργανισμών στην ευαισθησία του προσδιορισμού βασίστηκαν στη θετικότητα. Η παρουσία των μικροοργανισμών δεν προκάλεσε παρεμβολή στο Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, με εξαίρεση το *Trichomonas vaginalis* (TV). Η παρεμβολή παρατηρήθηκε όταν το TV υπήρχε σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 3 x 10⁴ κύτταρα/mL.

Παρεμβολή

Οι ουσίες που περιγράφονται στον Πίνακα 21 ενοφθαλμίστηκαν ξεχωριστά σε συνενωμένα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep αραιωμένα σε αναλογία 1:2,9 σε STM, στις συγκεντρώσεις που καθορίζονται στον πίνακα. Όλες οι ουσίες εξετάστηκαν με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay παρουσία και απουσία καλλιεργημένων κυτάρων μολυσμένων με HPV (SiHa, 1,6 κύτταρα/αντίδραση και HeLa, 0,3 κύτταρα/αντίδραση). Παρεμβολή παρατηρήθηκε με τα εξής, όταν υπήρχαν σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των καθορισμένων: κολπικά λιπαντικά (που περιέχουν Polyquaternium 15) σε συγκέντρωση 1% w/v, αντιμυκητιασική αλοιφή (που περιέχει τιοκοναζόλη) σε συγκέντρωση 0,03% w/v, βλέννη σε συγκέντρωση 0,3% w/v, ενδοκολπικές ορμόνες (συμπεριλαμβανομένης προγεστερόνης) σε συγκέντρωση 1% w/v.

Πίνακας 21: Ουσίες που εξετάστηκαν για πιθανή παρεμβολή με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Κατηγορία προϊόντος	Ιδιοσκεύασμα ή τύπος προϊόντος	Υψηλότερη συγκέντρωση που εξετάστηκε και δεν προκάλεσε παρεμβολή στον προσδιορισμό*
Κολπικό λιπαντικό	KY Natural Feeling/Liquid	10% v/v
	up & up (μάρκα της Target) personal lubricant	
	Astroglide**	1% w/v
Σπερματοκτόνο/ Αντισυλληπτικό τζελ	Vaginal Contraceptive Foam (VCF)	10% w/v
	Options Conceptrol Vaginal Contraceptive Gel	
Αντιμυκητιασική κρέμα	up & up (μάρκα της Target) miconazole 3	10% w/v
	Monistat 3 Combination Pack	
	up & up (μάρκα της Target) Tioconazole 1	0,03% w/v
Κολπική πλύση	Summer's Eve	10% v/v
	up & up (μάρκα της Target)	
Αποσμητικό σπρέι	Summer's Eve Deodorant Spray	10% w/v
	FDS	
Βλέννη	Χοίρεια βλεννίνη	0,3% w/v
Ενδοκολπικές ορμόνες	Estrace Cream (οιστρογόνο)	10% w/v
	Crinone (προγεστερόνη)	1% w/v
Ολικό αίμα***	ολικό αίμα	5% v/v
Λευκοκύτταρα	λευκοκύτταρα	1x10 ⁷ κύτταρα/mL
Διάλυμα πλύσης παγόμορφου οξικού οξέος ^Λ	Παγόμορφο οξικό οξύ + διάλυμα Cytolyt	2,6% v/v

*Συγκέντρωση στο δείγμα εξέτασης, παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep αραιωμένο σε αναλογία 1:2.9 σε STM (συγκρίσιμο με παρασκεύασμα που μεταφέρθηκε σε σωληνάριο μεταφοράς Aptima)

**Κολπικό λιπαντικό που περιέχει Polyquaternium 15.

***Το ολικό αίμα προκάλεσε παρεμβολή στον προσδιορισμό σε συγκέντρωση 10% v/v

^ΛΤο διάλυμα πλύσης παγόμορφου οξικού οξέος παρασκευάστηκε με ανάμιξη 1 μέρους παγόμορφου οξικού οξέος και 9 μερών διαλύματος Cytolyt, όπως αναφέρεται στο Εγχειρίδιο λειτουργίας του ThinPrep 2000 System.

Αναμενόμενα αποτελέσματα στο Panther System: Επιπολασμός mRNA από HPV υψηλού κινδύνου

Ο επιπολασμός της λοίμωξης από HPV υψηλού κινδύνου ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό και επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες, ο σημαντικότερος εκ των οποίων είναι η ηλικία.^{19,20} Σε πολλές μελέτες διερευνήθηκε ο επιπολασμός του HPV με βάση την ανίχνευση του DNA του HPV, ωστόσο σε λίγες μελέτες αναφέρεται ο επιπολασμός με βάση την ανίχνευση του mRNA των ογκογονιδίων του HPV. Γυναίκες από ένα πλήθος κλινικών κέντρων (n=18), οι οποίες αντιπροσώπευαν μια ευρεία γεωγραφική κατανομή και έναν ποικιλόμορφο πληθυσμό (10 πολιτείες των ΗΠΑ), εντάχθηκαν σε μια προοπτική κλινική μελέτη, γνωστή ως δοκιμή CLEAR, για την αξιολόγηση του Aptima HPV Assay, που ανιχνεύει 14 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV.²¹ Δείγματα από γυναίκες στη δοκιμή CLEAR που έδωσαν θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay στο Panther System αξιολογήθηκαν σε τρία εξεταστικά κέντρα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System σε μια ξεχωριστή κλινική μελέτη. Ο επιπολασμός των γονότυπων 16 και 18/45 του HPV καθώς και των υπόλοιπων 11 γονότυπων υψηλού κινδύνου του HPV που παρατηρήθηκαν στην κλινική μελέτη, με βάση τα αποτελέσματα της εξέτασης με το Aptima HPV Assay και το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System, ταξινομήθηκε συνολικά κατά ηλικιακή ομάδα και κατά εξεταστικό κέντρο. Τα αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay στο Panther System υποδεικνύουν την απουσία και των 14 γονότυπων υψηλού κινδύνου του HPV και ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System για τους σκοπούς της ανάλυσης. Στον Πίνακα 22 παρουσιάζονται αποτελέσματα για τον πληθυσμό ASC-US (άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιοριστού σημασίας) και για τον πληθυσμό NILM (αρνητικός για ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια).

Πίνακας 22: Επιπολασμός mRNA από HPV υψηλού κινδύνου σε πληθυσμούς κατά ηλικιακή ομάδα, εξεταστικό κέντρο και συνολικά

	Ποσοστό θετικότητας % (x/n)							
	Πληθυσμός ASC-US (≥ 21 ετών)				Πληθυσμός NILM (≥ 30 ετών)			
	Θετ. για HPV 16	Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	Θετ. για υπόλοιπους 11 ΥΚ*	Θετ. για HPV 16	Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	Θετ. για υπόλοιπους 11 ΥΚ*
Συνολικά	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)
Ηλικιακή ομάδα (έτη)								
21 έως 29	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	Δ/Ι	Δ/Ι	Δ/Ι	Δ/Ι
30 έως 39	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)
≥ 40	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)
Εξεταστικό κέντρο**								
1	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)
2	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)
3	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)

Δ/Ι = Δεν ισχύει, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό

Σημείωση: Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay στο Panther System ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System για τους σκοπούς της ανάλυσης.

* Γονότυποι HPV: 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 και 68

** Στον πληθυσμό NILM δεν εξετάστηκαν με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System όλες οι ασθενείς, οι οποίες είχαν αρνητικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay στο Panther System. Για την ανάλυση ανά εξεταστικό κέντρο, τα αποτελέσματα για αυτές τις γυναίκες καταναμήθηκαν τυχαία σε ένα από τα 3 εξεταστικά κέντρα.

Απόδοση του προσδιορισμού στο Panther System

Σχεδιασμός κλινικής μελέτης του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

Το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System αξιολογήθηκε με τη χρήση κυτταρολογικών παρασκευασμάτων που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή και τα οποία συλλέχθηκαν με τη συγκατάθεση των γυναικών, κατά τη διάρκεια της προοπτικής, πολυκεντρικής κλινικής μελέτης στις ΗΠΑ, γνωστής ως δοκιμή CLEAR. Η δοκιμή CLEAR πραγματοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της κλινικής απόδοσης του Aptima HPV Assay στο Tigris DTS System ως προς την ανίχνευση ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου βαθμού 2 ή πιο βαριάς νόσου του τραχήλου (\geq CIN2). Οι γυναίκες εντάχθηκαν είτε στη μελέτη ASC-US είτε στη μελέτη NILM ανάλογα με τα αποτελέσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή μετά από τακτικό προσυμπτωματικό έλεγχο για καρκίνο του τραχήλου. Ο πληθυσμός της μελέτης ASC-US περιλάμβανε γυναίκες ηλικίας 21 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US και ο πληθυσμός της μελέτης NILM περιλάμβανε γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM.

Αναλύθηκαν γυναίκες από 18 κλινικά κέντρα, κυρίως μαιευτικές/γυναικολογικές κλινικές, οι οποίες αντιπροσώπευαν μια ευρεία γεωγραφική κατανομή και έναν ποικιλόμορφο πληθυσμό. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής CLEAR, τα κατάλοιπα κυτταρολογικών παρασκευασμάτων που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή εξετάστηκαν τόσο με το Aptima HPV Assay στο Tigris DTS System όσο και με μια εγκεκριμένη από τον FDA εξέταση DNA του HPV. Τα κατάλοιπα κυτταρολογικών παρασκευασμάτων που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή από τη δοκιμή CLEAR, τα οποία κρίθηκαν κατάλληλα εξετάστηκαν με το Aptima HPV Assay στο Panther System. Όσον αφορά την κλινική δοκιμή του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, τα δείγματα από τα κατάλοιπα κυτταρολογικών παρασκευασμάτων που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή, εξετάστηκαν με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System.

Όλες οι γυναίκες στη μελέτη ASC-US παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της εξέτασης για HPV. Λήφθηκαν βιοψίες με ενδοτραχηλική απόξεση (ECC) και βιοψία διάτρησης (punch) τραχήλου (1 βιοψία από καθένα από τα 4 τεταρτημόρια). Στις περιπτώσεις εμφανούς βλάβης λήφθηκε βιοψία διάτρησης (κατευθυνόμενη μέθοδος, 1 βιοψία ανά βλάβη), ενώ στα τεταρτημόρια χωρίς εμφανή βλάβη λήφθηκε βιοψία στην αδενοπλάκωδη συμβολή (τυχαία μέθοδος).

Στη μελέτη NILM, οι γυναίκες που ήταν θετικές με το Aptima HPV Assay στο Tigris DTS System και/ή με την εγκεκριμένη από τον FDA εξέταση DNA του HPV, καθώς και οι τυχαία επιλεγθείσες γυναίκες που ήταν αρνητικές και με τους δύο προσδιορισμούς, παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση. Βιοψία με ECC λήφθηκε από κάθε γυναίκα που υποβλήθηκε σε κολποσκόπηση. Βιοψίες διάτρησης λήφθηκαν μόνο από εμφανείς βλάβες (κατευθυνόμενη μέθοδος, 1 βιοψία ανά βλάβη). Η παρακολούθηση των γυναικών της μελέτης NILM, οι οποίες δεν έχουν \geq CIN2 είναι σε εξέλιξη εδώ και 3 έτη, με ετήσιες επισκέψεις για κυτταρολογική εξέταση. Οι γυναίκες με ASC-US ή με πιο δυσμενή κυτταρολογικά αποτελέσματα, κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης παραπέμπονται για κολποσκόπηση με χρήση της ίδιας διαδικασίας βιοψίας που εφαρμόστηκε για την αρχική αξιολόγηση.

Η κατάσταση της νόσου προσδιορίστηκε από μια συναινετική ομάδα ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων και βασίστηκε στη συμφωνία τουλάχιστον 2 ειδικών παθολογοανατόμων. Οι ειδικοί παθολογοανατόμοι δεν γνώριζαν την κατάσταση των γυναικών ως προς τον HPV και τις κυτταρολογικές εξετάσεις, και ο καθένας τους δεν γνώριζε ιστολογικές διαγνώσεις των άλλων. Τα αποτελέσματα της εξέτασης για HPV δεν γνωστοποιήθηκαν στους ερευνητές, στους κλινικούς ιατρούς και στις γυναίκες παρά μόνο μετά την ολοκλήρωση της κολποσκόπησης, για την αποφυγή σφαλμάτων μεροληψίας.

Για την επικύρωση της ενδεδειγμένης χρήσης του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System ως συμπληρωματικής εξέτασης που πραγματοποιείται κατόπιν ενός θετικού αποτελέσματος του Aptima HPV Assay, τα κατάλοιπα κυτταρολογικών παρασκευασμάτων που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή από όλες τις αξιολογήσιμες γυναίκες στη μελέτη ASC-US και στη μελέτη NILM με θετικό

αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay ήταν κατάλληλα για εξέταση με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System. Αξιολογήθηκε η κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System για την ανίχνευση \geq CIN2 και ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου βαθμού 3 ή πιο βαριάς νόσου του τραχήλου (\geq CIN3).

Πληθυσμός ASC-US ηλικίας \geq 21 ετών: Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

Συνολικά, υπήρχαν 404 αξιολογήσιμες γυναίκες ηλικίας 21 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US και θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System, των οποίων τα κυτταρολογικά δείγματα που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή ήταν κατάλληλα για εξέταση με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System. Από αυτές, για 45 γυναίκες ο όγκος του κυτταρολογικού δείγματος που είχε οδηγήσει σε παραπομπή δεν επαρκούσε για την εξέταση σε αυτή τη μελέτη και για 6 γυναίκες η διάγνωση νόσου ήταν απροσδιόριστη. Μετά την ανάλυση των τιμών που έλειπαν, δεν συμπεριλήφθηκαν στους υπολογισμούς για την απόδοση. Οι 353 αξιολογήσιμες γυναίκες με σαφή κατάσταση νόσου είχαν έγκυρα αποτελέσματα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System βάσει συμπληρωματικής εξέτασης μετά από θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay στο Panther System. Εξήντα επτά (67) γυναίκες είχαν \geq CIN2 και 30 είχαν \geq CIN3.

Από τις 353 αξιολογήσιμες γυναίκες με θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System, οι 118 γυναίκες είχαν θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία HPV 16 και/ή HPV 18/45, και οι 235 είχαν αρνητικό αποτέλεσμα, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία ενός ή περισσότερων από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV όπως ανιχνεύθηκαν με το Aptima HPV Assay (δηλ., γονότυποι 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 και 68 του HPV). Ένας επιπλέον αριθμός 539 αξιολογήσιμων γυναικών ηλικίας 21 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US είχε αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System. Τα αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay υποδεικνύουν την απουσία και των 14 γονότυπων υψηλού κινδύνου του HPV και ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System για τους σκοπούς της ανάλυσης. Ο επιπολασμός \geq CIN2 και \geq CIN3 στις αξιολογήσιμες γυναίκες με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US ήταν 9,1% και 3,8%, αντίστοιχα. Από την εξέταση με το Panther System, τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay και τη διάγνωση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 23.

Πίνακας 23: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay με βάση τη διάγνωση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay*	Ερμηνεία	Διάγνωση συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων						
			Απροσδιόριστη**	Φυσιολογική	CIN1	CIN2	CIN3	Καρκίνος	Σύνολο
Θετικό	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16	1	26	18	11	15	0	71
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45	3	23	16	2	3	1	48
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0	1	0	1	1	0	3
	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	2	132	70	23	10	0	237
Σύνολο			6	182	104	37	29	1	359
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45***	Αρν. για HPV ΥΚ	13	450	75	10	4	0	552
Σύνολο			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, CIN1 = Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου βαθμού 1, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Αρν. = Αρνητικό, Θετ. = Θετικό

*Τα αποτελέσματα για όλα τα δείγματα ήταν τελικά (κατά την τελική εξέταση ή μετά την επίλυση των αρχικών μη έγκυρων αποτελεσμάτων ανά διαδικασία).

**19 γυναίκες υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση, αλλά δεν κατέστη δυνατή η διάγνωση για τους εξής λόγους: λήφθηκαν < 5 παρασκευάσματα βιοψίας, όλα με ιστολογικά αποτελέσματα φυσιολογικά/CIN1 (n=15), χωρίς συλλογή υλικού βιοψίας (n=3) και με απώλεια των αντικειμενοφόρων πλακών της βιοψίας (n=1).

***Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

****Μία γυναίκα είχε αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS).

Ο απόλυτος κίνδυνος νόσου (\geq CIN2 και \geq CIN3) με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay παρουσιάζεται στον Πίνακα 24. Ο κίνδυνος \geq CIN2 στις γυναίκες με γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV ήταν 28,8% συγκριτικά με 14,0% στις γυναίκες με έναν ή περισσότερους από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV και 2,6% στις γυναίκες χωρίς γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Ο απόλυτος κίνδυνος παρουσιάζεται κατά ηλικιακή ομάδα στον Πίνακα 25.

Πίνακας 24: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay

Αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	\geq CIN2	\geq CIN3
			Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Επιπολασμός			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 25: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Απόλυτος κίνδυνος ≥CIN2 και ≥CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay κατά ηλικιακή ομάδα

	Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	≥CIN2	≥CIN3
				Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
21 έως 29 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Επιπολασμός				13,5% (52/385)	5,5% (21/385)
30 έως 39 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Επιπολασμός				7,6% (19/251)	3,2% (8/251)
≥ 40 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	--- (0/0)	--- (0/0)
		Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Επιπολασμός				3,9% (10/256)	2,0% (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Ο σχετικός κίνδυνος νόσου για τα θετικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay έναντι των αρνητικών αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον Πίνακα 26. Οι γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV είχαν 11,1 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN2 και 22,8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN3 σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Οι γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV είχαν 2,1 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN2 και 4,0 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN3 σε σχέση με τις γυναίκες με έναν ή περισσότερους από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV.

Πίνακας 26: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας \geq 21 ετών: Σχετικός κίνδυνος \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay

Ερμηνεία αποτελέσματος του Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι Αρνητικού για HPV ΥΚ	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι Θετικό για άλλους HPV ΥΚ	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Θετικό για άλλους HPV ΥΚ έναντι Αρνητικού για HPV ΥΚ	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
Θετικό για HPV ΥΚ έναντι Αρνητικού για HPV ΥΚ	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Επιπολασμός	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Οι λόγοι πιθανοφάνειας (\geq CIN2 και \geq CIN3) με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay παρουσιάζονται στον Πίνακα 27. Οι γονότυποι 16, 18 και/ή 45 του HPV ήταν 4,1 φορές πιο πιθανό να υπάρχουν στις γυναίκες με \geq CIN2 και 5,2 φορές πιο πιθανό να υπάρχουν στις γυναίκες με \geq CIN3.

Πίνακας 27: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας \geq 21 ετών: Λόγοι πιθανοφάνειας για \geq CIN2 και \geq CIN3 με βάση τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay

Ερμηνεία αποτελέσματος του Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Θετικό για άλλους HPV ΥΚ	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
Αρνητικού για HPV ΥΚ	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

Συνολικά, υπήρχαν 512 αξιολογήσιμες γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM και θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System, των οποίων τα κυτταρολογικά δείγματα που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή ήταν κατάλληλα για εξέταση με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay. Από αυτές, για 21 γυναίκες (11 υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση και 10 δεν υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση) ο όγκος του κυτταρολογικού δείγματος που είχε οδηγήσει σε παραπομπή δεν επαρκούσε για την εξέταση σε αυτήν τη μελέτη. Μετά την ανάλυση των τιμών που έλειπαν, δεν συμπεριλήφθηκαν στους υπολογισμούς για την απόδοση. Για τις 491 αξιολογήσιμες γυναίκες τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ήταν έγκυρα. Από αυτές, οι 273 υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση. Δεκατέσσερις (14) γυναίκες είχαν ≥CIN2 και 10 είχαν ≥CIN3, 245 γυναίκες είχαν φυσιολογικό/CIN1 ιστολογικό αποτέλεσμα και 14 γυναίκες είχαν απροσδιόριστη κατάσταση νόσου.

Από τις 259 αξιολογήσιμες γυναίκες με σαφή κατάσταση νόσου και θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, οι 65 είχαν θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία HPV 16 και/ή HPV 18/45, και οι 194 είχαν αρνητικό αποτέλεσμα, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία ενός ή περισσότερων από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Ένας επιπλέον αριθμός 549 αξιολογήσιμων γυναικών ηλικίας 30 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM και σαφή κατάσταση νόσου είχε αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System. Τα αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay υποδεικνύουν την απουσία και των 14 γονότυπων υψηλού κινδύνου του HPV και ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System για τους σκοπούς της ανάλυσης. Τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay και τη διάγνωση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 28.

Πίνακας 28: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay με βάση τη διάγνωση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay*	Ερμηνεία	Διάγνωση συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων						
			Απροσδιόριστη**	Φυσιολογική	CIN1	CIN2	CIN3	Καρκίνος	Σύνολο
Θετικό	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16	2	28	0	0	3	1	34
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45	1	28	1	1	0	2	33
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0	1	0	0	0	0	1
	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	11	175	12	3	4	0	205
Σύνολο			14	232	13	4	7	3	273
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45***	Αρν. για HPV ΥΚ	31	527	16	5	1	0	580
Σύνολο			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Τα τελικά αποτελέσματα όλων των δειγμάτων ήταν έγκυρα (μετά την αρχική εξέταση ή μετά την επίλυση των αρχικών μη έγκυρων αποτελεσμάτων ανά διαδικασία).

**45 γυναίκες υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση, αλλά δεν κατέστη δυνατή η διάγνωση για τους εξής λόγους: δεν επιτεύχθηκε συναίνεση λόγω της ανεπάρκειας των παρασκευασμάτων (n=29), δεν λήφθηκαν βιοψίες λόγω υποκείμενων παραγόντων (n=13), εκ παραδρομής δεν λήφθηκαν ή δεν εξετάστηκαν βιοψίες (n=3).

***Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

****Τρεις γυναίκες είχαν αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS).

Σε σύνολο 491 γυναικών με θετικά αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay στο Panther System και με αποτελέσματα με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System, οι 232 είχαν μη επαληθευμένη (συμπεριλαμβανομένης της απροσδιόριστης) κατάσταση νόσου (Πίνακας 29). Από τις 10.348 γυναίκες της αρχικής δοκιμής CLEAR με αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, οι 9.799 είχαν μη επαληθευμένη κατάσταση νόσου. Επειδή, σύμφωνα με τον σχεδιασμό της μελέτης, παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση μόνο τυχαία επιλεγμένες γυναίκες που είχαν αρνητικό αποτέλεσμα τόσο με το Aptima HPV Assay στο Tigris DTS System όσο και με την εγκεκριμένη από τον FDA εξέταση DNA του HPV, το ποσοστό των γυναικών με μη επαληθευμένη κατάσταση νόσου ήταν υψηλό στην εν λόγω ομάδα (96,2%). Για την προσαρμογή ως προς το σφάλμα επαλήθευσης, χρησιμοποιήθηκε μέθοδος πολλαπλής αναγωγής, προκειμένου να εκτιμηθεί ο αριθμός των γυναικών με νόσο που θα είχαν εντοπιστεί εάν είχαν υποβληθεί όλες οι γυναίκες σε κολποσκόπηση. Για τις 808 γυναίκες με επαληθευμένη κατάσταση νόσου παρουσιάζονται παρακάτω οι εκτιμήσεις για την προσαρμοσμένη απόδοση ως προς το σφάλμα επαλήθευσης και για τη μη προσαρμοσμένη απόδοση.

Πίνακας 29: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥ 30 ετών: Ταξινόμηση αξιολογήσιμων γυναικών NILM με βάση το Aptima HPV Assay, το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, τα αποτελέσματα εξέτασης DNA του HPV, την κατάσταση νόσου ($\geq \text{CIN}2$ και $\geq \text{CIN}3$) και την κατάσταση επαλήθευσης νόσου

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay*	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay*	Εξέταση DNA του HPV	Σύνολο γυναικών	Επαληθευμένη κατάσταση νόσου: $\geq \text{CIN}2$		Επαληθευμένη κατάσταση νόσου: $\geq \text{CIN}3$		Μη επαληθευμένη κατάσταση νόσου Γυναίκες με άγνωστη κατάσταση νόσου (% άγνωστης)
				Γυναίκες με νόσο ($\geq \text{CIN}2$)	Γυναίκες χωρίς νόσο ($< \text{CIN}2$)	Γυναίκες με νόσο ($\geq \text{CIN}3$)	Γυναίκες χωρίς νόσο ($< \text{CIN}3$)	
Θετικό	Θετικό	Θετικό	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Θετικό	Αρνητικό	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Θετικό	Χωρίς αποτέλεσμα**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Αρνητικό	Θετικό	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Αρνητικό	Αρνητικό	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Αρνητικό	Χωρίς αποτέλεσμα**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Σύνολο			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
Αρνητικό	ΔI ***	Θετικό	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	ΔI ***	Αρνητικό	9.467	2	362	0	364	9.103 (96,2%)
	ΔI ***	Χωρίς αποτέλεσμα**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Σύνολο			10.839	20	788	11	797	10.031 (92,5%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΔI = Δεν ισχύει

*Τα τελικά αποτελέσματα όλων των δειγμάτων ήταν έγκυρα (μετά την αρχική εξέταση ή μετά την επίλυση των αρχικών μη έγκυρων αποτελεσμάτων ανά διαδικασία).

**Για 616 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

***Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Οι προσαρμοσμένοι απόλυτοι κίνδυνοι νόσου (\geq CIN2 και \geq CIN3) με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay παρουσιάζονται στον Πίνακα 30α. Ο κίνδυνος \geq CIN2 στις γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV ήταν 10,8% συγκριτικά με 3,8% στις γυναίκες με έναν ή περισσότερους από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV και 1,0% στις γυναίκες χωρίς γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Οι μη προσαρμοσμένοι απόλυτοι κίνδυνοι νόσου παρουσιάζονται συνολικά στον Πίνακα 30β και κατά ηλικιακή ομάδα στον Πίνακα 31.

Πίνακας 30α: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (εκτιμήσεις με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης)

Αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	\geq CIN2	\geq CIN3
			Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0,0	0,0
	Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Επιπολασμός			1,1%	0,8%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό, Δ/Ι = Δεν ισχύει

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 30β: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις)

Αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	\geq CIN2	\geq CIN3
			Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Επιπολασμός			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό, Δ/Ι = Δεν ισχύει

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 31: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Απόλυτος κίνδυνος ≥CIN2 και ≥CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay κατά ηλικιακή ομάδα (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις)

	Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Αποτέλεσμα AHPV-GT Assay	Ερμηνεία	≥CIN2	≥CIN3
				Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)
30 έως 39 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	Δ/Ι (0/0)	Δ/Ι (0/0)
		Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Επιπολασμός			2,4% (9/378)	1,6% (6/378)	
≥ 40 ετών	Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 μόνο	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 18/45 μόνο	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	Θετ. για HPV 16 και 18/45	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		Αρν. για HPV 16/18/45	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Αρνητικό	Αρν. για HPV 16/18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Επιπολασμός			2,6% (11/430)	1,2% (5/430)	

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό, Δ/Ι = Δεν ισχύει

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Ο σχετικός κίνδυνος νόσου για τα θετικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay έναντι των αρνητικών αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον Πίνακα 32 (με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης) και στον Πίνακα 33 (χωρίς προσαρμογή). Οι γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV είχαν 12,7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN2 και 18,4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN3 σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV. Οι γυναίκες με τους γονότυπους 16, 18 και/ή 45 του HPV είχαν 2,9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN2 και 3,8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν νόσο \geq CIN3 σε σχέση με τις γυναίκες με έναν ή περισσότερους από τους υπόλοιπους 11 γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV.

Πίνακας 32: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Σχετικός κίνδυνος \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (εκτιμήσεις με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης)

Ερμηνεία εξέτασης Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι Αρν. για HPV ΥΚ	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, >999)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Θετ. για άλλους HPV ΥΚ έναντι Αρν. για HPV ΥΚ	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
Θετ. για HPV ΥΚ έναντι Αρν. για HPV ΥΚ	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Επιπολασμός	1,1%	0,8%

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 33: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Σχετικός κίνδυνος \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις)

Ερμηνεία εξέτασης Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι Αρν. για HPV ΥΚ	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
Θετ. για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Θετ. για άλλους HPV ΥΚ έναντι Αρν. για HPV ΥΚ	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
Θετ. για HPV ΥΚ έναντι Αρν. για HPV ΥΚ	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Επιπολασμός	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Οι λόγοι πιθανοφάνειας (\geq CIN2 και \geq CIN3) με βάση το αποτέλεσμα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay παρουσιάζονται στον Πίνακα 34 (με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης) και στον Πίνακα 35 (χωρίς προσαρμογή). Οι γονότυποι 16, 18 και/ή 45 του HPV ήταν 17,1 φορές πιο πιθανό να υπάρχουν στις γυναίκες με \geq CIN2 και 21,9 φορές πιο πιθανό να υπάρχουν στις γυναίκες με \geq CIN3.

Πίνακας 34: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Λόγοι πιθανοφάνειας για \geq CIN2 και \geq CIN3 με βάση τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (εκτιμήσεις με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης)

Ερμηνεία αποτελέσματος του Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Θετικό για άλλους HPV ΥΚ	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
Αρνητικού για HPV ΥΚ	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 35: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Λόγοι πιθανοφάνειας για \geq CIN2 και \geq CIN3 με βάση τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και του Aptima HPV Assay (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις)

Ερμηνεία αποτελέσματος του Aptima Assay*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)	Λόγος πιθανοφάνειας (ΔΕ 95%)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Θετικό για άλλους HPV ΥΚ	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
Αρνητικού για HPV ΥΚ	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΥΚ = Υψηλού κινδύνου

*Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath

Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath συλλέχθηκαν από γυναίκες από τον Καναδά, οι οποίες παραπέμφθηκαν για παρακολούθηση, λόγω ενός ή περισσότερων παθολογικών τεστ ΠΑΠ, λοίμωξης από HPV ή για κάποιον άλλον λόγο. Ένα κλάσμα (0,5 mL) από κάθε παρασκεύασμα μεταφέρθηκε σε σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima και κατόπιν υποβλήθηκε σε επεξεργασία με διάλυμα μεταφοράς Aptima. Από κάθε παρασκεύασμα εξετάστηκε ένα μόνο αντίγραφο με το Aptima HPV Assay (n=481). Τα θετικά δείγματα εξετάστηκαν, στη συνέχεια, με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay παρουσιάζονται στον Πίνακα 36. Παρόμοια αποτελέσματα εμφανίζονται για την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση PCR για HPV, η οποία διαφοροποιεί τους HPV 16 και HPV 18, αλλά όχι τον HPV 45, χωριστά από τους υπόλοιπους γονότυπους υψηλού κινδύνου. Ο σχετικός κίνδυνος νόσου για τα θετικά έναντι των αρνητικών αποτελεσμάτων του γονότυπου παρουσιάζονται στον Πίνακα 37 για το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και την εξέταση PCR για HPV.

Πίνακας 36: Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης PCR για HPV

Αποτέλεσμα HPV ΥΚ	Αποτέλεσμα γονότυπου	Ερμηνεία	Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN3 για το Aptima (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος \geq CIN3 για την εξέταση PCR για HPV (ΔΕ 95%)
Θετικό	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45*	HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45*	12,5 (7,6-17,3)	14,4 (10,4-18,1)
	Θετ. για HPV 16 και Αρν. για HPV 18/45*	Θετ. για HPV 16 μόνο	16,4 (9,2-23,9)	16,8 (11,6-21,9)
	Αρν. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45*	Θετ. για HPV 18/45* μόνο	3,3 (0,1-13,2)	7,1 (1,0-18,8)
	Θετ. για HPV 16 και/ή Θετ. για HPV 18/45*	HPV 16 και Θετ. για HPV 18/45*	33,3 (1,8-83,7)	14,3 (0,7-49,9)
	Αρν. για HPV 16 και/ή Αρν. για HPV 18/45*	Θετ. για άλλους HPV ΥΚ	2,0 (1,0-3,1)	2,1 (1,1-3,3)
	Θετ. ή Αρν.	Θετ. για HPV ΥΚ	10,2 (8,4-11,7)	8,5 (7,0-9,5)
Αρνητικό**	Αρν. για HPV 16 και/ή Αρν. για HPV 18/45*	Αρν. για HPV ΥΚ	1,0 (0,2-2,4)	1,1 (0,3-2,8)
Επιπολασμός (%)			4,0%	5,0%

ΥΚ = Υψηλού κινδύνου, Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

*Η εξέταση PCR για HPV διαφοροποιεί μόνο τους HPV 16 και HPV 18 από τους υπόλοιπους 12 γονότυπους υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του HPV 45.

**Οι γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay ορίστηκαν ως αρνητικά αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay για τους σκοπούς της ανάλυσης.

Πίνακας 37: Σχετικός κίνδυνος \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay και της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης PCR για HPV

Αποτελέσματα Aptima Assay		Αποτελέσματα εξέτασης PCR για HPV	
Ερμηνεία της εξέτασης	Σχετικός κίνδυνος \geq CIN3 (ΔΕ 95%)	Ερμηνεία της εξέτασης	Σχετικός κίνδυνος \geq CIN3 (ΔΕ 95%)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	13,1 (3,7-45,9)	Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	12,6 (3,8-41,9)
Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι θετικού για άλλους HPV ΥΚ	2,0 (0,7-5,4)	Θετικό για HPV 16 και/ή 18/45 έναντι θετικού για άλλους HPV ΥΚ	3,9 (1,6-9,5)
Θετικό για άλλους HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	6,6 (1,6-27,1)	Θετικό για άλλους HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	3,2 (0,8-12,8)
Θετικό για HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	10,7 (3,3-35,1)	Θετικό για HPV ΥΚ έναντι αρνητικού για HPV ΥΚ	7,4 (2,3-24,3)
Επιπολασμός	4,0%	Επιπολασμός	5,0%

Κλινική απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay με παρασκευάσματα κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων

Η απόδοση του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay αξιολογήθηκε με δείγματα CSCT, τα οποία συλλέχθηκαν από γυναίκες οι οποίες παραπέμφθηκαν για επίσκεψη παρακολούθησης λόγω παθολογικού τεστ ΠΑΠ. Τα παρασκευάσματα εξετάστηκαν αρχικά με το Aptima HPV Assay (n=651). Τα παρασκευάσματα με θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay (n=414) εξετάστηκαν, στη συνέχεια, με το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay σε αμφότερα τα συστήματα Tigris DTS System και Panther System.

Η κλινική συμφωνία του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay όσον αφορά την ανίχνευση των γονότυπων υψηλού κινδύνου 16, 18 και 45 του HPV για το Panther System προσδιορίστηκε με βάση το αποτέλεσμα του Tigris DTS System, το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως μέθοδος αναφοράς. Υπολογίστηκαν οι θετικές και αρνητικές ποσοστιαίες συμφωνίες καθώς και τα σχετικά διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 38.

Πίνακας 38: Κλινική συμφωνία του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay στο Panther System ως προς την ανίχνευση των HPV 16, 18 και 45 υψηλού κινδύνου σε παρασκευάσματα CSCT

		Αποτέλεσμα στο Tigris DTS System				Σύνολο
		Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/ 45	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/ 45	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/ 45	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/ 45	
Αποτέλεσμα στο Panther System	Θετ. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	194	0	1	3	198
	Αρν. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	0	34	0	0	34
	Θετ. για HPV 16, Θετ. για HPV 18/45	0	0	7	0	7
	Αρν. για HPV 16, Αρν. για HPV 18/45	1	1	0	173	175
	Σύνολο	195	35	8	176	414

Θετ. = Θετικό, Αρν. = Αρνητικό

Θετική συμφωνία: 98,7% (235/238) (ΔΕ 95%: 96,4, 99,6)

Αρνητική συμφωνία: 98,3% (173/176) (ΔΕ 95%: 95,1, 99,4)

Αναλυτική ευαισθησία

Το όριο ανίχνευσης (LOD) στην κλινική τιμή αποκλεισμού είναι μια συγκέντρωση που είναι θετική (άνω της κλινικής τιμής αποκλεισμού) το 95% του χρόνου. Το LOD του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay προσδιορίστηκε με την εξέταση μεμονωμένων ή συνενωμένων αρνητικών κλινικών παρασκευασμάτων κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep, τα οποία ενοφθαλμίστηκαν με *in vitro* μεταγράφα του HPV ή με καλλιιεργημένα κύτταρα μολυσμένα με HPV (SiHa, HeLa και MS751, ATCC, Manassas, Virginia) σε διάφορες συγκεντρώσεις. Για τις ομάδες *in vitro* μεταγράφων, 60 αντίγραφα από κάθε επίπεδο αντιγράφου εξετάστηκαν με καθεμία από τις δύο παρτίδες αντιδραστηρίων. Συνολικά εξετάστηκαν 120 αντίγραφα. Για τις ομάδες των κυτταρικών σειρών, 30 αντίγραφα από κάθε επίπεδο αντιγράφου εξετάστηκαν με καθεμία από τις δύο παρτίδες αντιδραστηρίων. Συνολικά εξετάστηκαν 60 αντίγραφα. Η εξέταση πραγματοποιήθηκε σε διάστημα οχτώ ημερών, με τουλάχιστον τρεις εκτελέσεις ανά ημέρα και σε κάθε εκτέλεση εξετάστηκαν πέντε αντίγραφα από έναν συγκεκριμένο γονότυπο. Το όριο ανίχνευσης 95% (Πίνακας 39) υπολογίστηκε από την ανάλυση παλινδρόμησης Probit των αποτελεσμάτων θετικότητας για κάθε σειρά δειγμάτων που αραιώθηκε.

Πίνακας 39: Όριο ανίχνευσης στην κλινική τιμή αποκλεισμού του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

Στόχος	Όριο ανίχνευσης* (ΔΕ 95%)
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)

*Αντίγραφα ανά αντίδραση για *in vitro* μεταγράφα και κύτταρα ανά αντίδραση για κυτταρικές σειρές

Ακρίβεια προσδιορισμού

Η ακρίβεια του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες με χρήση της ίδιας σειράς των 24 δειγμάτων. Η μελέτη 1 διεξήχθη σε 3 εξωτερικά εξεταστικά κέντρα για τον προσδιορισμό της αναπαραγωγιμότητας του προσδιορισμού. Η μελέτη 2 διεξήχθη εσωτερικά για τον προσδιορισμό της ακρίβειας εντός του εργαστηρίου. Η σειρά δειγμάτων περιλάμβανε 17 δείγματα θετικά για HPV 16 και/ή 18/45 με συγκεντρώσεις ίσες ή ανώτερες του ορίου ανίχνευσης του προσδιορισμού (αναμενόμενη θετικότητα: $\geq 95\%$), 3 δείγματα θετικά για HPV 16 και/ή 18/45 με συγκεντρώσεις κατώτερες του ορίου ανίχνευσης του προσδιορισμού (αναμενόμενη θετικότητα: $>0\%$ έως $<25\%$), και 4 δείγματα αρνητικά για HPV. Τα θετικά για HPV 16 και/ή 18/45 δείγματα της σειράς παρασκευάστηκαν με ενοφθαλμισμό *in vitro* μεταγράφου ή καλλιεργημένων κυττάρων μολυσμένων με HPV (SiHa, HeLa και MS751, ATCC, Manassas, Virginia) σε συνενωμένα κατάλοιπα παρασκευασμάτων κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep ή με αραιώση κλινικών παρασκευασμάτων HPV 16, 18 και/ή 45 με συνενωμένα κατάλοιπα παρασκευασμάτων κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep. Τα αρνητικά για HPV δείγματα της σειράς παρασκευάστηκαν με συνενωμένα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep ή διάλυμα PreservCyt.

Στη μελέτη 1, 2 χειριστές σε καθένα από τα 3 εξεταστικά κέντρα (1 όργανο ανά κέντρο) εκτέλεσαν 2 καταλόγους εργασίας Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay ανά ημέρα για διάστημα 3 ημερών. Η εξέταση πραγματοποιήθηκε με 2 παρτίδες αντιδραστηρίων. Κάθε κατάλογος εργασίας περιείχε 3 αντίγραφα από καθένα από τα δείγματα της σειράς αναπαραγωγιμότητας. Εκατόν οχτώ (108) ξεχωριστά σωληνάρια δείγματος εξετάστηκαν για κάθε δείγμα της σειράς (3 κέντρα x 1 όργανο x 2 χειριστές x 2 παρτίδες x 3 ημέρες x 3 αντίγραφα). Στη μελέτη 2, η εξέταση διεξήχθη εσωτερικά για διάστημα 13 ημερών και εξετάστηκαν συνολικά 162 αντιδράσεις για κάθε δείγμα της σειράς (1 κέντρο x 3 όργανα x 3 χειριστές x 3 παρτίδες x 2 κατάλογοι εργασίας x 3 αντίγραφα).

Τα δείγματα της σειράς περιγράφονται στον Πίνακα 40α και στον Πίνακα 40β, μαζί με μια σύνοψη της συμφωνίας με τα αναμενόμενα αποτελέσματα για τον HPV 16 και τον HPV 18/45 αντίστοιχα.

Πίνακας 40α: Μελέτη 1 και 2 της ακρίβειας του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Περιγραφή σειράς δειγμάτων και ποσοστιαία συμφωνία με τα αναμενόμενα αποτελέσματα του HPV 16

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/αντίδραση)	HPV 16 Αναμενόμενο αποτέλεσμα	Ποσοστιαία συμφωνία (ΔΕ 95%)	
		Μελέτη 1 (3 εξεταστικά κέντρα)	Μελέτη 2 (1 εξεταστικό κέντρο)
HPV 16 IVT (240 αντίγραφα)	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 αντίγραφα)	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 αντίγραφα)	Αρνητικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Κλινικό δείγμα HPV 16 1	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 1	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (4 κύτταρα) και Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα)	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) και Κύτταρα HeLa (7 κύτταρα)	Θετικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα)	Θετικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα MS751 (0,2 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
HPV 16 IVT (24 αντίγραφα)	Θετικό	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 αντίγραφα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 αντίγραφα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 16 2	Θετικό	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
Κλινικό δείγμα HPV 16 3	Θετικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 2	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 3	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (0,001 κύτταρα)	Αρνητικό	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
Κύτταρα HeLa (0,001 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα MS751 (0,006 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 1	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 2	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV PreservCyt 1	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV PreservCyt 2	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

Σημείωση: Η ποσοστιαία συμφωνία ενδέχεται να έχει επηρεαστεί από παραλλαγές κατά τον ενοφθαλμισμό, την αραιώση και/ή την κλασματοποίηση.

Πίνακας 40β: Μελέτη 1 και 2 της ακρίβειας του Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: Περιγραφή σειράς δειγμάτων και ποσοστιαία συμφωνία με τα αναμενόμενα αποτελέσματα του HPV 18/45

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/αντίδραση)	Ποσοστιαία συμφωνία (ΔΕ 95%)		
	Αναμενόμενο αποτέλεσμα HPV 18/45	Μελέτη 1 (3 εξεταστικά κέντρα)	Μελέτη 2 (1 εξεταστικό κέντρο)
HPV 16 IVT (240 αντίγραφα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 αντίγραφα)	Θετικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 αντίγραφα)	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 16 1	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 1	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (4 κύτταρα) και Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα)	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα) και Κύτταρα HeLa (7 κύτταρα)	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα SiHa (0,4 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
Κύτταρα HeLa (0,7 κύτταρα)	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κύτταρα MS751 (0,2 κύτταρα)	Θετικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 αντίγραφα)	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 αντίγραφα)	Θετικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 αντίγραφα)	Θετικό	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Κλινικό δείγμα HPV 16 2	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 16 3	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 2	Θετικό	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
Κλινικό δείγμα HPV 18/45 3	Θετικό	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
Κύτταρα SiHa (0,001 κύτταρα)	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
Κύτταρα HeLa (0,001 κύτταρα)	Αρνητικό	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
Κύτταρα MS751 (0,006 κύτταρα)	Αρνητικό	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 1	Αρνητικό	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 2	Αρνητικό	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV PreservCyt 1	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
Αρνητικό για HPV PreservCyt 2	Αρνητικό	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

Σημείωση: Η ποσοστιαία συμφωνία ενδέχεται να έχει επηρεαστεί από παραλλαγές κατά τον ενοφθαλμισμό, την αραιώση και/ή την κλασματοποίηση.

Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα

Η εξέταση με μικροοργανισμούς, που μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν διασταυρούμενη αντιδραστικότητα, για το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, πραγματοποιήθηκε με το Tigris DTS System. Για τα αποτελέσματα, ανατρέξτε στην ενότητα *Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα* (Πίνακας 20) του Tigris DTS System.

Παρεμβολή

Η εξέταση με ουσίες, που μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν παρεμβολή για το Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, πραγματοποιήθηκε με το Tigris DTS System. Για τα αποτελέσματα, ανατρέξτε στην ενότητα *Παρεμβολή* (Πίνακας 21) του Tigris DTS System.

Βιβλιογραφία

1. **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.
2. **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
3. **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.
4. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 110(5):525-41.
5. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 16(1):1-17.
6. **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.
7. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Sunyum, 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.
8. **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. McGoggan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer.* 108(3):329-33. Παρόραμα στο: *Int J Cancer.* 108(6):945.
9. **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.
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. Ημερομηνία πρόσβασης: 22 Μαρτίου 2012.
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. Δίπλωμα ευρεσιτεχνίας ΗΠΑ 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.
19. **Datta, S. D., L. A. Koutsky, S. Ratelle, E. R. Unger, J. Shlay, T. McClain, B. Weaver, P. Kerndt, J. Zenilman, M. Hagensee, C. J. Suhr, and H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. *Annals Int Med.* 148:493.
20. **Clifford, G.M., S. Gallus, R. Herrero, N. Muñoz, P. J. F. Snijders, S. Vaccarella, P. T. H. Anh, C. Ferreccio, N. T. Hieu, E. Matos, M. Molano, R. Rajkumar, G. Ronco, S. de Sanjosé, H. R. Shin, S. Sukvirach, J. O. Thomas, S. Tunsakul, C. J. L. M. Meijer, S. Franceschi, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. 2005. *The Lancet.* 366, 991.
21. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. 2013. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 208(2):144-145.



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

Εξυπηρέτηση πελατών: +1 800 442 9892
customersupport@hologic.com

Τεχνική υποστήριξη: +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

Για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνίας επισκεφθείτε τη διεύθυνση www.hologic.com.

Αυτό το προϊόν προορίζεται για χρήση μόνο στον τομέα της ανθρώπινης *in vitro* διαγνωστικής.

Τα Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, PreservCyt, ThinPrep και Tigris είναι εμπορικά σήματα και/ή εμπορικά σήματα κατατεθέντα της Hologic, Inc. και/ή των θυγατρικών της στις Ηνωμένες Πολιτείες και/ή σε άλλες χώρες.

Το RAININ είναι εμπορικό σήμα της Rainin Instruments, LLC.

Τα SUREPATH και PREPSTAIN είναι εμπορικά σήματα της TriPath Imaging, Inc.

Όλα τα άλλα εμπορικά σήματα που εμφανίζονται στο παρόν ένθετο συσκευασίας αποτελούν ιδιοκτησία των αντίστοιχων κατόχων τους.

Αυτό το προϊόν μπορεί να καλύπτεται από ένα ή περισσότερα διπλώματα ευρεσιτεχνίας στις ΗΠΑ, τα οποία παρατίθενται στη διεύθυνση www.hologic.com/patents.

© 2007-2019 Hologic, Inc. Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος.
AW-11504-1101 Rev. 010

2019-06