

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

In vitro diagnostikaks.

USA-s vaid ekspordiks.

Üldine teave	2
Ettenähtud kasutus	2
Testi kokkuvõte ja selgitus	2
Protseduuri põhimõtted	3
Hoiatused ja ettevaatusabinõud	4
Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitlemisele	5
Proovimaterjali kogumine ja säilitamine	6
Analüüsi tõlgendamine	19
Piirangud	20
Süsteemi Tigris DTS System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus ..	21
Süsteemi Tigris DTS System analüüsi tulemuslikkus	22
Süsteemi Panther System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus ..	41
Süsteemi Panther System analüüsi tulemuslikkus	42
Bibliograafia	59

Süsteem Tigris™ DTS™ System

Süsteem Tigris DTS System	8
Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid	8
Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi	9
Süsteemiga Tigris DTS System analüüsimise protseduur	10
Märkused protseduuri kohta	12

Süsteem Panther™ System

Süsteem Panther System	13
Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid	13
Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi	14
Süsteemiga Panther System analüüsimise protseduur	15
Märkused protseduuri kohta	17

Üldine teave

Ettenähtud kasutus

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs on *in vitro* nukleinhapete amplifikatsiooni test viraalse E6/E7 informatsiooni-RNA (mRNA) kvalitatiivseks tuvastamiseks inimese papilloomiviiruse (HPV) suure riskiga tüüpidest 16, 18 ja 45, kasutades proove naistelt, kelle Aptima HPV analüüsi tulemused on positiivsed. HPV mRNA-d tuvastatakse vedelikupõhise tsütoloogia proovidest, mis on võetud emakakaela Pap-testil lahust PreservCyt™ sisaldavatesse viaalidesse ThinPrep™ enne või pärast Pap-testi jaoks töötlemist, või proovidest, mis on kogutud Aptima emakakaela proovide võtmise ja transportimise komplektiga. Säilitusvedelikku SurePath kogutud emakakaela proove võib testida Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga. Analüüsi kasutatakse süsteemidega Tigris DTS System ja Panther System.

Testi kokkuvõte ja selgitus

Emakakaelavähk on ülemaailmselt üks sagedasemaid naiste vähkkasvajaid. HPV on etioloogiline tegur, mis põhjustab üle 99% kõigist emakakaelavähkidest.^{1,2,3} HPV on sage seksuaalsel teel leviv DNA-viirus, mis hõlmab enam kui 100 genotüüpi.⁴

HPV viraalne genoom on kaheaheelaline rõngas-DNA pikkusega ligikaudu 7900 aluspaari. Genoomil on kaheksa kattuvat avatud lugemisraami. Genoomil on kuus varast (E) geeni, kaks hilist (L) geeni ja üks transleerimata pikk kontrollpiirkond. Geenid L1 ja L2 kodeerivad peamisi ja vähemtähtsaid kapsiidivalke. Varased geenid reguleerivad HPV viraalset replikatsiooni. Suure riskiga HPV genotüüpide geenid E6 ja E7 on teadaolevad onkogeenid. E6/E7 polütsistronse mRNA ekspresseeritud valgud muudavad rakulise p53 ja retinoblastoomi valgu funktsioone, põhjustades rakutsükli kontrollpunktide häirumist ja raku genoomi ebastabiilsust.^{5,6}

Neljateist HPV genotüüpi peetakse patogeenseteks või kõrge emakakaela haiguse progressiooni riskiga genotüüpideks.⁷ Mitmetes uuringutes on leitud seos genotüüpide 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68 ning haiguse progressiooni vahel.^{2,5,8} Naistel, kes on püsivalt nakatunud mis tahes vastava tüübiga viirusega, on suurem risk emakakaela raske düsplaasia või emakakaela kartsinoomi tekkeks.^{7,9}

Uuringud on näidanud, et suure riskiga HPV eri tüüpide korral on risk raske düsplaasia või emakakaela kartsinoomi tekkeks erinev. Ülemaailmselt on HPV tüübid 16, 18 ja 45 seotud ligikaudu 80%-ga kõigist invasiivsetest emakakaelavähkidest.^{2,10} Neid kolme tüüpi leidub 75%-s kõigist lamerakulistest kartsinoomidest ja tüüp 16 moodustab neist nakkustest enamiku (85%). Adenokartsinoomidest leitakse HPV tüüpe 16, 18 ja 45 80–94%-l juhtudest ning tüübid 18 ja 45 moodustavad peaaegu poole neist nakkustest.^{2,10} On teatatud, et HPV tüübi 18 leidmine varases staadiumis avastatud emakakaelavähi korral on seotud halva prognoosiga.¹¹ HPV tüübid 18 ja 45 on prekantseroossete kollete korral alateatatud, mille põhjus võib olla kollete jäämine emakakaelakanali piirkondadesse, mis kolposkoopial juurdepääsmatud on.¹² HPV tüübiga 16 ja/või 18 nakatunud naistel on emakakaela haiguse tekkimise kumulatiivne risk 10 korda suurem, võrreldes haiguse tekkimise riskiga teiste suure riskiga tüüpide korral.^{13,14,15}

Protseduuri põhimõtted

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs hõlmab kolme põhisammu, mis toimuvad ühes katsutis: sihtmärgi isoleerimine, sihtmärgi amplifikatsioon transkriptsioon-vahendatud amplifikatsiooni (TMA) teel¹⁶ ja amplifikatsiooni saaduste (amplikonide) tuvastamine hübridisatsiooni protektsiooni analüüsiga (HPA).¹⁷ Analüüs hõlmab sisemist kontrolli (Internal Control, IC) nukleiinhapete isoleerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise ning kasutajast või instrumendist põhjustatud tõrgete seireks.

Proovimaterjalid kogutakse või kantakse katsutisse, mis sisaldab proovimaterjali transpordisöödet (Specimen Transport Media, STM), mis lüüsib rakke, vabastab mRNA-d ja kaitseb seda säilitamise ajal degradeerumise eest. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tegemisel isoleeritakse sihtmärk-mRNA proovist isoleerimisoligomeeride abil, mis on seotud magnetiliste mikroosakestega.

Isoleerimisoligomeerid sisaldavad HPV mRNA sihtmolekulide spetsiifiliste regioonide suhtes komplementaarseid sekventse ja desoksüadenosiini jääkide rida. Hübridisatsioonisammu ajal seonduvad isoleerimisoligomeeride sekventsispetsiifilised regioonid HPV mRNA sihtmolekuli spetsiifiliste regioonidega. Seejärel isoleeritakse isoleerimisoligomeeri ja sihtmärgi kompleks lahusest, vähendades reaktsiooni temperatuuri toatemperatuurini. Temperatuuri selline vähendamine võimaldab hübridisatsiooni toimumist isoleerimisoligomeeri desoksüadenosiini regiooni ja magnetiliste osakeste külge kovalentselt seotud polü-desoksütümidini molekulide vahel. Mikroosakesed, sealhulgas nendega seotud isoleeritud HPV mRNA sihtmolekulid, tõmmatakse magnetite abil vastu reaktsioonikatsuti külge ja supernatant aspireeritakse. Osakesi pestakse, et eemaldada proovimaterjali jääkmatriksi, mis võib sisaldada amplifikatsiooni inhibiitoreid.

Pärast sihtmärgi isoleerimise lõppu amplifitseeritakse HPV mRNA-d TMA abil, mis on järgmist kaht ensüümi kasutav transkriptsioonipõhine nukleiinhapete amplifitseerimise meetod: MMLV pöördtranskriptaas ja T7 RNA polümeraas. Pöördtranskriptaasi kasutatakse, et genereerida T7 RNA polümeraasi promootorsekventsi sisaldavast sihtmärk-mRNA sekventsist DNA koopia. T7 RNA polümeraas moodustab DNA koopia matriksist mitu RNA amplikoni koopiat.

Amplikoni tuvastatakse HPA abil, kasutades amplikoni suhtes komplementaarseid kemoluminesentssete märgistega üheaheelalisi nukleiinhappesonde. Märgistatud nukleiinhappesondid hübridiseeruvad spetsiifiliselt amplikoniga. Seleksioonireaktiiv eristab hübridiseeritud sonde hübridiseerimata sondidest, desaktiveerides hübridiseerimata sondide märgise. Tuvastamisetapil mõõdetakse märgistatud RNA-DNA hübriidide emitteeritavat valgust luminomeetri abil footonisignaaliidena, mida nimetatakse suhtelise valguse ühikuteks (Relative Light Units, RLU). Analüüsi lõpptulemusi tõlgendatakse analüüdi signaali ja selle piirväärtuse (*signal-to-cutoff*, S/CO) alusel.

Sihtmärgi isoleerimise reaktiivi abil lisatakse igale reaktsioonile IC. IC seirab analüüsi sihtmärgi isoleerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise etappe. HPV signaalide ja IC signaali eristamiseks kasutatakse kahe signaali kineetilise analüüsi meetodit (Dual Kinetic Assay, DKA).¹⁸ IC ja HPV 16 amplikone tuvastatakse kiire valgusemissiooni kineetikaga sondidega (*flasher* – vilkuja). IC signaali igas reaktsioonis eristatakse HPV 16 signaalist valgusemissiooni suurusjärgu alusel. HPV 18 ja 45 suhtes spetsiifilisi amplikone tuvastatakse suhteliselt aeglasema valgusemissiooni kineetikaga sondidega (*glower* – hõõguja).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- A. *In vitro* diagnostikaks.
- B. Professionaalseks kasutamiseks.
- C. Lisahoiatusi ja ettevaatusabinõusid instrumentide kohta vt dokumendist *Süsteemi Tigris DTS System kasutusjuhend* või *Süsteemi Panther System kasutusjuhend*.

Laboriga seotud teave

- D. Kasutage vaid kaasasolevaid või heakskiidetud ühekordseid laboritarvikuid.
- E. Järgige tavapäraseid laborites kehtivaid ettevaatusabinõusid. Ärge sööge, jooge ega suitsetage ettenähtud tööpiirkondades. Kandke proovide ja komplekti reaktiivide käsitlemisel ühekordseid talgita kindaid, kaitseprille ja laborikitlit. Pärast proovide ja komplekti reaktiivide käsitlemist peske käed põhjalikult puhtaks.
- F. **Hoiatus! Ärritav ja söövitav:** vältige reaktiivi Auto Detect 2 kokkupuudet naha, silmade ja limaskestadega. Selle vedeliku kokkupuutel naha või silmadega peske piirkonda veega. Selle vedeliku mahavoolamisel lahjendage mahavoolanud osa enne kuivaks pühkimist veega.
- G. Tööpindu, pipette ja muid seadmeid tuleb 2,5–3,5% (0,35–0,5 M) naatriumhüpokloriti lahusega regulaarselt dekontamineerida. Lisateavet vt jaotisest *Süsteemiga Tigris DTS System analüüsimise protseduur* või *Süsteemiga Panther System analüüsimise protseduur*.



Proovimaterjalidega seotud teave

- H. Säilitage proovimaterjalide tarnimise ja ladustamise ajal sobivaid temperatuuritingimusi, et tagada proovide rikkumatus. Proovimaterjalide stabiilsust soovitatutest erinevate tarnimis- ja ladustamistingimuste juures pole hinnatud.
- I. Proovimaterjalide võtmise/ülekandmise komplektidel ja katsutitel toodud aegumiskuupäevad viitavad ülekandmiskohale, mitte testimisasutusele. Enne neid aegumiskuupäevi võetud / üle kantud proovimaterjalid sobivad testimiseks, kui neid on transporditud ja ladustatud vastava pakendi infolehe juhiste järgi, isegi siis, kui aegumiskuupäev on möödunud.
- J. Proovimaterjalid võivad olla nakkusohtlikud. Järgige selle analüüsi tegemisel universaalseid ettevaatusabinõusid. Sobivad käsitlemis- ja kõrvaldamismeetodid peab kindlaks määrama labori juhataja. Seda protseduuri tohivad teha vaid nakkusohtlike materjalide käsitlemise alal piisavalt koolitatud töötajad.
- K. Vältige proovi käsitlemisetappide ajal ristsaastumist. Tagage, et proovimaterjalide anumad ei puutu üksteisega kokku, ja visake kasutatud materjalid ära nii, et te neid avatud mahutite kohale ei liiguta. Kui kindad puutuvad proovimaterjaliga kokku, vahetage need välja.
- L. Katsutite korkidest võib pärast nende läbistamist teatud tingimustes vedelikku lekkida. Lisateavet vt jaotisest *Süsteemiga Tigris DTS System analüüsimise protseduur* või *Süsteemiga Panther System analüüsimise protseduur*.
- M. Kui proovikatsutisse on jäänud materjali kogumisvahend, tuleb vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep ja emakakaela proovide võtmise ja transportimise komplekti (Aptima Cervical Specimen Collection and Transport, CSCT) proovimaterjal tagasi lükata.
- N. Kui viaalis materjali kogumisvahendit ei ole, tuleb vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjal tagasi lükata.

Analüüsiga seotud teave

- O. Hoidke reaktiive kindlaksmääratud temperatuuridel. Reaktiivi väärate hoiutingimuste korral võib analüüsi tulemuslikkus väheneda.
- P. Vältige reaktiivide saastumist mikroobide ja ribonukleasiga.
- Q. Ärge kasutage komplekti pärast aegumiskuupäeva.
- R. Ärge vahetage, segage ega kombineerige analüüsireaktiive ega kalibraatoreid, mille komplektide partiinumbrid on erinevad.
- S. Aptima analüüsivedelikud, Aptima süsteemi vedeliku säilitusaine (ainult süsteemi Tigris DTS System korral) ning automaattuvastamise reaktiivid ei ole osa põhipartiist; kasutada võib mis tahes partiid.
- T. Täpsete analüüsitulemuste saavutamiseks tuleb analüüsireaktiive põhjalikult segada.
- U. Kasutama peab hüdrofoobsete korkidega otsikuid.
- V. Mõni selle komplekti reaktiiv on märgistatud riski ja ohutuse sümbolitega.

Märkus. Ohutusala teave kajastab EL-i ohutuskardi (SDS) klassifikatsioone. Vaadake oma piirkonna ohutusala teavet piirkonnakohasest SDS-ist saidil www.hologicds.com olevast jaotisest Safety Data Sheet (Ohutuskaart).

EL-i ohutusteave	
	<p>Seleksioonireaktiiv BOORHAPE 1–5% Naatriumhüdroksiid < 1% HOIATUS H315 – põhjustab nahaärritust H319 – põhjustab tugevat silmade ärritust</p>
	<p>Sihtmärgi isoleerimisreaktiiv EDTA 1–5% H411 – mürgine veeorganismidele, pikaajaline toime P273 – vältida sattumist keskkonda P280 – kanda kaitseprille/kaitsemaski</p>

Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitlemisele

Ärge kasutage reaktiive pärast viaalidele märgitud aegumiskuupäeva. Säilitamise lisajuhiseid vt altpoolt.

- A. Järgmisi reaktiive tuleb pärast vastuvõtmist säilitada temperatuuril 2–8 °C (külmkapis).
 - HPV 16 18/45 amplifikatsioonireaktiiv
 - HPV 16 18/45 ensüüm-reaktiiv
 - HPV 16 18/45 sondireaktiiv
 - HPV 16 18/45 sisemise kontrolli reaktiiv
 - HPV 16 18/45 positiivsed kalibraatorid ja HPV 16 18/45 negatiivsed kalibraatorid
- B. Järgmisi reaktiive tuleb säilitada temperatuuril 15–30 °C (toatemperatuuril).
 - HPV 16 18/45 amplifikatsiooni taastamise lahus
 - HPV 16 18/45 ensüümi taastamise lahus
 - HPV 16 18/45 sondi taastamise lahus

- HPV 16 18/45 sihtmärgi isoleerimise reaktiiv
- HPV 16 18/45 selektsioonireaktiiv
- Pesulahus
- Õlireaktiiv
- Deaktiveerimisvedeliku puhver
- Automaattuvastuse reaktiiv 1
- Automaattuvastuse reaktiiv 2
- Aptima süsteemi vedeliku säilitusaine (ainult süsteemi Tigris DTS System korral)
- C. Pärast taastamist on järgmised reaktiivid temperatuuril 2–8 °C säilitamisel stabiilsed 30 päeva.
 - HPV 16 18/45 amplifikatsioonireaktiiv
 - HPV 16 18/45 ensüüm-reaktiiv
 - HPV 16 18/45 sondireaktiiv
- D. Sihtmärgi isoleerimise tööreaktiiv (Working Target Capture Reagent, wTCR) on temperatuuril 15–30 °C säilitamisel stabiilne 30 päeva. Ärge külmutage.
- E. Visake kasutamata jäänud, aga taastatud reaktiivid ja wTCR ära 30 päeva jooksul või pärast põhipartii aegumiskuupäeva, sõltuvalt sellest, kumb enne kätte jõuab.
- F. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi reaktiivid on süsteemis Tigris DTS System hoidmisel stabiilsed kumulatiivselt 48 h.
- G. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi reaktiivid on süsteemis Panther System hoidmisel stabiilsed kumulatiivselt 72 h.
- H. Sondireaktiiv ja taastatud sondireaktiiv on valgustundlikud. Hoidke reaktiive valguse eest kaitstult.
- I. Ärge reaktiive külmutage.

Proovimaterjali kogumine ja säilitamine

- A. Proovimaterjali kogumine ja töötlemine

Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalid

1. Koguge emakakaela proovimaterjal lahust PreservCyt sisaldavatesse Pap-testi ThinPrep viaalidesse, kasutades kogumisvahendina harjatüüpi vahendit või tsütoharja/spaatlit ja järgides tootja juhiseid.
2. Enne või pärast süsteemiga ThinPrep 2000 System, ThinPrep 3000 System, ThinPrep 5000 Processor, ThinPrep 5000 Processor with Autoloader või ThinPrep Genesis Processor töötlemist kandke 1 mL vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjali Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse, järgides Aptima proovimaterjali ülekandmise komplekti pakendi infolehe juhiseid.

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjalid

1. Koguge vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjal Pap-testi SurePath ja/või süsteemi PrepStain System kasutusjuhiste järgi.
2. Kandke vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjal Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse, järgides Aptima proovimaterjali ülekandmise komplekti pakendi infolehe juhiseid.

Aptima emakakaela proovimaterjali kogumise ja transpordikomplekti proovimaterjalid

Koguge proovimaterjal CSCT komplekti kasutusjuhiste järgi.

B. Testimiseelne transportimine ja säilitamine*Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalid*

1. Transportige vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale temperatuuril 2–30 °C.
2. Proovimaterjal tuleb võtmisest 105 päeva jooksul kanda Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse.
3. Enne ülekandmist tuleb vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjali hoida temperatuuril 2–30 °C, kusjuures temperatuuril üle 8 °C hoidmise aeg ei tohi ületada 30 päeva.
4. Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse kantud vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale tohib temperatuuril 2–30 °C säilitada kuni 60 päeva.
5. Kui vajalik on pikaajalisem säilitamine, võib vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale või proovide ülekandmise katsutis lahjendatud vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale säilitada temperatuuril –20 °C kuni –70 °C kuni 24 kuud.

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjalid

1. Transportige vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale temperatuuril 2–25 °C.
2. Proovimaterjal tuleb võtmisest 7 päeva jooksul kanda Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse.
3. Enne transportimist tuleb vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale hoida temperatuuril 2–25 °C.
4. Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse kantud vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale tohib temperatuuril 2–25 °C säilitada kuni 7 päeva.
5. Üle kantud SurePathi proovimaterjale tuleb enne Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga testimist töödelda Aptima ülekandmise lahusega. Töödeldud proovimaterjale tohib enne Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga testimist hoida temperatuuril 2–8 °C kuni 17 päeva. Lisateavet vt proovimaterjali ülekandmise komplekti pakendi infolehel.

Aptima emakakaela proovimaterjali kogumise ja transpordikomplekti proovimaterjalid

1. Transportige ja säilitage proovimaterjale temperatuuril 2–30 °C kuni 60 päeva.
2. Kui vajalik on pikaajalisem säilitamine, võib transpordikomplekti proovimaterjale säilitada temperatuuril –20 °C kuni –70 °C kuni 24 kuud.

C. Proovimaterjali säilitamine pärast testimist

1. Analüüsitud proovimaterjale tuleb alusel hoida püstiselt.
2. Proovimaterjaliga katsutid tuleb katta uue puhta plast- või fooliumbarjääriga.
3. Kui analüüsitud proovimaterjale tuleb külmutada või transportida, eemaldage läbistatav kork ja katke proovimaterjaliga katsutid uute läbistamatute korkidega. Kui proovid tuleb testimiseks teise asutusse transportida, peab neid säilitama kindlaksmääratud temperatuurivahemikes. Enne varasemalt testitud ja uuesti korgiga kaetud proovide korgi eemaldamist tuleb katsuteid 5 min jooksul 420 suhtelise tsentrifugaaljõu (Relative Centrifugal Force, RCF) juures tsentrifuugida, et kogu vedelik katsuti põhja liiguks.

Märkus. Proovide transportimisel peab järgima asjakohaseid kohalikke, riiklikke ja rahvusvahelisi transpordinõudeid.

Süsteem Tigris DTS System

Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüside komplekt, 100 analüüsi (3 karpi), kat. nr 303234

Kalibraatoreid müüakse eraldi. Vt altpoolt individuaalse karbi katalooginumbrit.

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüside külmutatud karp (pärast vastuvõtmist hoidke temperatuuril 2–8 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
A	HPV 16 18/45 amplifikatsioonireaktiiv < 5% mahuainet sisaldavas puhverdatud lahuses kuivatatud mitteinfektsioossed nukleiinhapped.	1 viaal
E	HPV 16 18/45 ensüüm-reaktiiv < 10% mahuainet sisaldavas HEPES-puhverdatud lahuses kuivatatud pöördtranskriptaas ja RNA polümeraas.	1 viaal
P	HPV 16 18/45 sondireaktiiv < 5% detergentsi sisaldavas suktsinaatpuhverdatud lahuses kuivatatud mitteinfektsioossed kemoluminescentsed DNA-sondid (< 500 ng viaalis).	1 viaal
IC	HPV 16 18/45 sisemise kontrolli reaktiiv < 5% detergentsi sisaldavas puhverdatud lahuses olev mitteinfektsioosne RNA transkript.	1 viaal

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüside toatemperatuuril karp (pärast vastuvõtmist hoidke temperatuuril 15–30 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
AR	HPV 16 18/45 amplifikatsiooni taastamise lahus Säilitusaineid sisaldav vesilahus.	1 viaal
ER	HPV 16 18/45 ensüümi taastamise lahus Surfaktanti ja glütserooli sisaldav HEPES-puhverdatud lahus.	1 viaal
PR	HPV 16 18/45 sondi taastamise lahus < 5% detergentsi sisaldav suktsinaatpuhverdatud lahus.	1 viaal
S	HPV 16 18/45 selektsioonireaktiiv Surfaktanti sisaldav 600 mM boraatpuhverdatud lahus.	1 viaal
TCR	HPV 16 18/45 sihtmärgi isoleerimise reaktiiv Tahket faasi (< 0,5 mg/mL) sisaldavas puhverdatud lahuses olev mitteinfektsioosne nukleiinhape.	1 viaal
	Taastamismuhvid	3
	Põhipartii vötkoodide leht	1 leht

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kalibraatorite karp (kat. nr 303235)
(pärast vastuvõtmist hoidke temperatuuril 2–8 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
PCAL1	HPV 16 18/45 positiivne kalibraator 1 < 5% detergentsi sisaldavas puhverdatud lahuses olev mitteinfektsioosne HPV 18 in vitro transkript, 750 koopiat / mL.	5 viaali
PCAL2	HPV 16 18/45 positiivne kalibraator 2 < 5% detergentsi sisaldavas puhverdatud lahuses olev mitteinfektsioosne HPV 16 in vitro transkript, 1000 koopiat / mL.	5 viaali
NCAL	HPV 16 18/45 negatiivne kalibraator < 5% detergentsi sisaldav puhverdatud lahus.	5 viaali

Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi

Märkus. Ettevõttelt Hologic saadavate materjalide juures on toodud kataloogi numbrid, kui pole märgitud teisiti.

	<u>Kat. nr</u>
Süsteem Tigris DTS System	105118
Süsteemi Tigris DTS System analüüsikomplekt	301191
<i>Mitme katsutiga elemendid (Multi-tube Units, MTU)</i>	104772-02
<i>MTU ühekordsete otsakute jäätmekott</i>	900907
<i>MTU jäätmeflektorid</i>	900931
<i>MTU jäätmekatted</i>	105523
Aptima analüüsivedelike komplekt	302382
<i>(Aptima pesulahus, Aptima desaktiveerimisvedeliku puhver ja Aptima õlireaktiiv)</i>	
Aptima automaattuvastuse komplekt	301048
Aptima süsteemi vedeliku säilitusainete komplekt	302380
Otsakud, 1000 µL, voolujuhtivad, vedelikku tajuvad	10612513 (Tecan)
Aptima proovide ülekandmise komplekt	301154C
Aptima proovide ülekandmise komplekt — trükitav	PRD-05110
Aptima emakakaela proovimaterjalide kogumise ja transportimise komplekt	302657
Aptima läbistatavad korgid	105668
Läbistamatud asenduskorgid	103036A
100 analüüsikomplekti varukorgid:	
<i>Amplifikatsioonireaktiivi ja sondireaktiivi taastamise lahused</i>	CL0041
<i>Ensüümreaktiivi taastamise lahus</i>	CL0041
<i>TCR ja selektsioonireaktiiv</i>	501604
Valgendi, minimaalselt 5% või 0,7 M naatriumhüpokloriti lahus	—
Vesi süsteemile Tigris DTS System	—
<i>tehnilisi näitajaid lugege süsteemi Tigris DTS System kasutusjuhendist</i>	
Ühekordsed kindad	—
Aptima ülekandmislahuse komplekt (vaid SurePathi proovimaterjalidele)	303658

Valikulised materjalid

	<u>Kat. nr</u>
Valgenditugevdaja puhastamiseks	302101

Süsteemiga Tigris DTS System analüüsimise protseduur

Märkus. Lisateavet süsteemi Tigris DTS System protseduuri kohta lugege süsteemi Tigris DTS System kasutusjuhendist.

A. Tööpiirkonna ettevalmistamine

Puhastage tööpinnad, kus reaktiive ette valmistama hakatakse. Pühkige pinnad ja pipetid puhtaks 2,5–3,5% (0,35–0,5 M) naatriumhüpokloriti lahusega. Laske naatriumhüpokloriti lahusel pindade ja pipettidega vähemalt 1 minuti kokku puutuda ning seejärel loputage veega. Ärge laske naatriumhüpokloriti lahusel kuivada. Katke tööpingi pind, millel reaktiive ette valmistama hakatakse, puhaste plastist tagaküljega imavate laboris kasutamiseks mõeldud tööpinnakatetega.

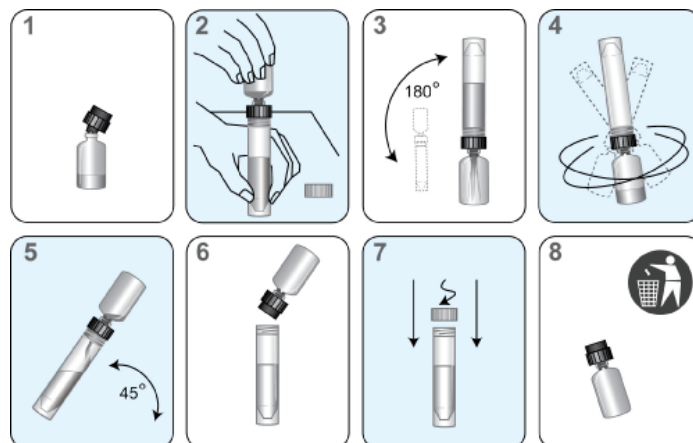
B. Uue komplekti reaktiivide ettevalmistamine

Märkus. Enne süsteemiga Tigris DTS System mis tahes töö alustamist tuleb reaktiivid taastada.

1. Amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondireaktiivide taastamiseks kombineerige lüofiliseeritud reaktiivi pudelid taastamise lahusega. Kui taastamise lahused on külmutatud, laske neil enne kasutamist toatemperatuurile soojeneda.
 - a. Viige iga taastamise lahus kokku vastava lüofiliseeritud reaktiiviga.
 - b. Kontrollige partiinumbreid põhipartii vöötcodeide lehelt, et tagada õigete reaktiivide kokkuviimine.
 - c. Avage lüofiliseeritud reaktiivi viaal ja sisestage taastamise muhvi sälguga ots kindlalt viaali avausse (Joonis 1, 1. samm).
 - d. Avage vastav taastamise lahus ja asetage kork puhtale kaetud tööpinnale.
 - e. Hoidke lahusepudelit pingil ja sisestage taastamise muhvi teine ots kindlalt pudeli avausse (Joonis 1, 2. samm).
 - f. Pöörake kokkupandud pudelid aeglaselt ümber. Laske lahusel pudelist klaasviaali voolata (Joonis 1, 3. samm).
 - g. Keerutage lahust viaalis aeglaselt, et seda põhjalikult segada. Vältige viaali keerutamise ajal vahu teket (Joonis 1, 4. samm).
 - h. Oodake, kuni lüofiliseeritud reaktiiv lahusesse jõuab, seejärel pöörake kokkupandud pudelid uuesti ümber, kallutades need vahu tekkimise minimeerimiseks 45° nurga alla (Joonis 1, 5. samm). Laske kogu vedelikul tagasi plastpudelisse voolata.
 - i. Eemaldage taastamise muhv ja viaal (Joonis 1, 6. samm).
 - j. Katke plastpudel uuesti korgiga. Märkige sildile kasutaja nimetähed ja taastamise kuupäev (Joonis 1, 7. samm).
 - k. Visake taastamise muhv ja viaal ära (Joonis 1, 8. samm).

Hoiatus: Vältige reaktiivide taastamise ajal vahu teket. Vaht takistab süsteemil Tigris DTS System taseme tajumist.

Märkus. Enne süsteemi sisestamist segage amplifikatsiooni-, ensüüm-, sondi- ja selektsioonireaktiive põhjalikult, pöörates neid aeglaselt üles-alla. Vältige reaktiivide pööramise ajal vahu teket.



Joonis 1. Süsteemi Tigris DTS System taastamise protseduur

2. Valmistage ette sihtmärgi isoleerimise tööreaktiiv (wTCR) järgmiselt.
 - a. Viige kokku sobivad TCR-i ja IC pudelid.
 - b. Kontrollige reaktiivide partiinumbreid põhipartii vötkoodide lehelt, et tagada õigete reaktiivide kokkuviiimine.
 - c. Avage TCR-i pudel ja asetage kork puhtale kaetud tööpinnale.
 - d. Avage IC pudel ja kallake kogu selle sisu TCR-i pudelisse. Väike kogus vedelikku võib IC pudelisse jääda.
 - e. Katke TCR-i pudel korgiga ja keerutage lahust aeglaselt, et selle sisu segada. Vältige selle sammu ajal vahu teket.
 - f. Märkige sildile kasutaja nimetähed ja tänane kuupäev.
 - g. Visake IC pudel ja kork ära.
 - h. wTCR-i põhja võib tekkida sadet, mis võib mahu kontrollimise vea tõttu väärraid tulemusi põhjustada. Sademe lahustamiseks soojendage wTCR-i temperatuuril 42–60 °C kuni 90 minutit. Enne kasutamist laske wTCR-il toatemperatuurini jõuda. Sademe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.
3. Seleksioonireaktiivi ettevalmistamine
 - a. Kontrollige reaktiivi partiinumbrit põhipartii vötkoodide lehelt, et veenduda selle kuulumises komplekti.
 - b. Kui seleksioonireaktiiv sisaldab sadet, soojendage seleksioonireaktiivi temperatuuril 60 °C ± 1 °C kuni 45 minutit, et soodustada sademe lahustumist. Segage pudelit aeglaselt iga 5–10 minuti järel. Enne kasutamist laske seleksioonireaktiivil toatemperatuurini jõuda. Sademe või hägususe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.

Märkus. Enne süsteemi sisestamist segage kõiki reaktiive põhjalikult, pöörates neid aeglaselt üles-alla. Vältige reaktiivide pööramise ajal vahu teket.

C. Varasemalt taastatud reaktiivide ettevalmistamine

1. Varasemalt taastatud amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondireaktiivid peavad enne analüüsi algust olema jõudnud toatemperatuurile (15–30 °C).
2. Kui taastatud sondireaktiivis on sadet, mis toatemperatuuril taas ei lahustu, soojendage seda kuni 60 °C juures 1–2 minutit. Sademe või hägususe esinemisel ärge reaktiivi kasutage.
3. Kui wTCR-is on sadet, soojendage seda temperatuuril 42–60 °C kuni 90 minutit. Enne kasutamist laske wTCR-il toatemperatuurini jõuda. Sademe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.

4. Kui selektsioonireaktiiv sisaldab sadet, soojendage selektsioonireaktiivi temperatuuril $60\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ kuni 45 minutit, et soodustada sademe lahustumist. Segage pudelit aeglaselt iga 5–10 minuti järel. Enne kasutamist laske selektsioonireaktiivil toatemperatuurini jõuda. Sademe või hägususe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.
5. Enne süsteemi sisestamist segage kõiki reaktiive põhjalikult, pöörates neid aeglaselt üles-alla. Vältige reaktiivide pööramise ajal vahu teket.
6. Ärge reaktiivipudelite ääreni täitmiseks nendesse reaktiivi juurde kallake. Süsteem Tigris DTS System tunneb ära ja lükkab tagasi pudelid, millesse on reaktiivi juurde kallatud.

D. Proovide käsitlemine

1. Enne töötlemist laske proovidel (kalibraatorid ja uuritavad proovid) toatemperatuurini jõuda.
2. **Ärge segage proove vorteksil.**
3. Kontrollige proovikatsuteid enne alustele paigutamist. Kui proovikatsutis on mulle või kui selle maht on tüüpiliselt nähtavast väiksem, tsentrifugeerige katsutit 420 RCF-i juures 5 minutit, et tagada vedeliku väljumine korgist.

Märkus. 3. sammu tegemata jätmisel võib vedelik proovikatsuti korgist erituda.

E. Süsteemi ettevalmistamine

Seadke süsteem ja tööloend valmis *Süsteemi Tigris DTS kasutusjuhendi* ja alloleva jaotise *Märkused protseduuri kohta* juhiste järgi.

Märkused protseduuri kohta

A. Kalibraatorid

1. Iga tööloend peab sisaldama 2 koopiat negatiivset kalibraatorit ja kumbagi positiivset kalibraatorit. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüside tarkvaraga õigeks töötamiseks peab negatiivne kalibraator olema tööloendi esimese aluse esimese katsuti asendis, positiivne kalibraator 1 tööloendi esimese aluse teise katsuti asendis ja positiivne kalibraator 2 tööloendi esimese aluse kolmanda katsuti asendis.
2. Kui üritate pipeteerida kalibraatorikatsutist enam kui kaht paralleeli, võib tekkida ebapiisava mahu tõrge.
3. Kalibraatoreid tuleb kasutada vastava reaktiivide põhipartiiga. Kasutaja peab veenduma, et vastava komplekti reaktiivide põhipartiiga kasutatakse õiget kalibraatorite partiid, nagu on märgitud põhipartii võõtkoodide lehele. Lisakalibraatorite tellimisel peab tellimusse märkima õige partii numbri.

B. Temperatuur

Toatemperatuuriks peetakse 15–30 °C.

C. Kinnaste puuder

Sarnaselt kõigile reaktiivisüsteemidele võib teatud kinnaste korral põhjustada liigne puuder avatud katsutite saastumist. Soovitatakse kasutada puudrita kindaid.

Süsteem Panther System

Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, 100 analüüsi, (3 karpi) kat. nr 303236

Kalibraatoreid müüakse eraldi. Vt altpoolt individuaalse karbi katalooginumbrit.

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüside külmutatud karp
(pärast vastuvõtmist hoidke temperatuuril 2–8 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
A	HPV 16 18/45 amplifikatsioonireaktiiv < 5% mahuainet sisaldavas puhverdatud lahuses kuivatatud mitteinfektsioossed nukleiinhapped.	1 viaal
E	HPV 16 18/45 ensüüm-reaktiiv < 10% mahuainet sisaldavas HEPES-puhverdatud lahuses kuivatatud pöördtranskriptaas ja RNA polümeraas.	1 viaal
P	HPV 16 18/45 sondireaktiiv < 5% detergentsi sisaldavas suktsinaatpuhverdatud lahuses kuivatatud mitteinfektsioossed kemoluminestsentsed DNA-sondid (< 500 ng viaalis).	1 viaal
IC	HPV 16 18/45 sisemise kontrolli reaktiiv < 5% detergentsi sisaldavas puhverdatud lahuses olev mitteinfektsioosne RNA transkript.	1 viaal

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüside toatemperatuuril karp
(pärast vastuvõtmist hoidke temperatuuril 15–30 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
AR	HPV 16 18/45 amplifikatsiooni taastamise lahus Säilitusaineid sisaldav vesilahus.	1 viaal
ER	HPV 16 18/45 ensüümi taastamise lahus Surfaktanti ja glütserooli sisaldav HEPES-puhverdatud lahus.	1 viaal
PR	HPV 16 18/45 sondi taastamise lahus < 5% detergentsi sisaldav suktsinaatpuhverdatud lahus.	1 viaal
S	HPV 16 18/45 selektsioonireaktiiv Surfaktanti sisaldav 600 mM boraatpuhverdatud lahus.	1 viaal
TCR	HPV 16 18/45 sihtmärgi isoleerimise reaktiiv Tahket faasi (< 0,5 mg/mL) sisaldavas puhverdatud lahuses olev mitteinfektsioosne nukleiinhape.	1 viaal
	Taastamismuhvid	3
	Põhipartii vötkoodide leht	1 leht

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kalibraatorite karp (kat. nr 303235)
(pärast vastuvõtmist hoidke temperatuuril 2–8 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
PCAL1	HPV 16 18/45 positiivne kalibraator 1 < 5% detergentsisaldavas puhverdatud lahuses olev mitteinfektsioosne HPV 18 in vitro transkript, 750 koopiat / mL.	5 viaali
PCAL2	HPV 16 18/45 positiivne kalibraator 2 < 5% detergentsisaldavas puhverdatud lahuses olev mitteinfektsioosne HPV 16 in vitro transkript, 1000 koopiat / mL.	5 viaali
NCAL	HPV 16 18/45 negatiivne kalibraator < 5% detergentsisaldavas puhverdatud lahuses.	5 viaali

Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi

Märkus. Ettevõttelt Hologic saadavate materjalide juures on toodud kataloogi numbrid, kui pole märgitud teisiti.

	<u>Kat. nr</u>
Süsteem Panther System	303095
Analüüsikomplekt Panther	303096
<i>Aptima analüüsivedelike komplekt</i>	303014
<i>(Aptima pesulahus, Aptima desaktiveerimisvedeliku puhver ja Aptima õlireaktiiv)</i>	
<i>Aptima automaattuvastuse komplekt</i>	303013
<i>Mitme katsutiga elemendid (Multi-tube Units, MTU)</i>	104772-02
<i>Jäätmekottide komplekt Panther Waste Bag Kit</i>	902731
<i>Jäätmekastikate Panther Waste Bin Cover</i>	504405
Otsakud, 1000 µL, voolujuhtivad, vedelikku tajuvad	10612513 (Tecan)
Aptima proovide ülekandmise komplekt	301154C
Aptima proovide ülekandmise komplekt — trükitav	PRD-05110
Aptima emakakaela proovimaterjalide kogumise ja transportimise komplekt	302657
Aptima läbistatavad korgid	105668
Läbistamatud asenduskorgid	103036A
100 analüüsikomplekti varukorgid:	
<i>Amplifikatsioonireaktiivi ja sondireaktiivi taastamise lahused</i>	CL0041
<i>Ensüümreaktiivi taastamise lahus</i>	CL0041
<i>TCR ja selektsioonireaktiiv</i>	501604
Valgendi, minimaalselt 5% või 0,7 M naatriumhüpokloriti lahus	—
Ühekordsed kindad	—
Aptima ülekandmislahuse komplekt (vaid SurePathi proovimaterjalidele)	303658

Valikulised materjalid

	<u>Kat. nr</u>
Valgenditugevdaja puhastamiseks	302101

Süsteemiga Panther System analüüsimise protseduur

Märkus. Lisateavet süsteemi Panther System protseduuri kohta lugege süsteemi Panther System kasutusjuhendist.

A. Tööpiirkonna ettevalmistamine

Puhastage tööpinnad, kus reaktiive ja proove ette valmistama hakatakse. Pühkige pinnad puhtaks 2,5–3,5% (0,35–0,5 M) naatriumhüpokloriti lahusega. Laske naatriumhüpokloriti lahusel pindadega vähemalt 1 minuti kokku puutuda ning seejärel loputage veega. Ärge laske naatriumhüpokloriti lahusel kuivada. Katke tööpind, millel reaktiive ja proove ette valmistama hakatakse, puhaste plastist tagaküljega imavate laboris kasutamiseks mõeldud tööpinnakatetega.

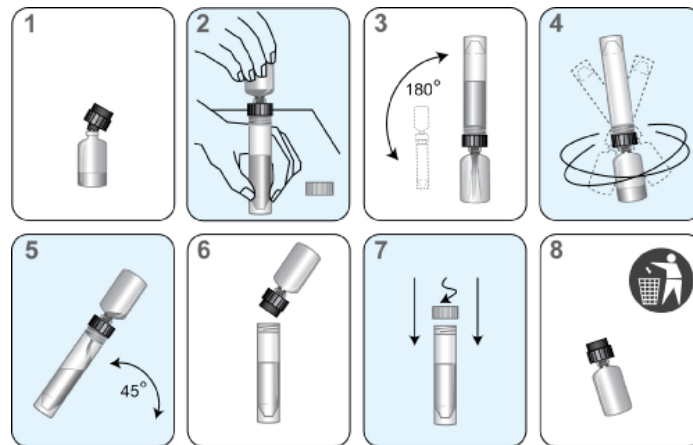
B. Uue komplekti reaktiivide ettevalmistamine

Märkus. Enne süsteemiga Panther System mis tahes töö alustamist tuleb reaktiivid taastada.

1. Amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondireaktiivide taastamiseks kombineerige lüofiliseeritud reaktiiv pudelid taastamise lahusega. Kui taastamise lahused on külmutatud, laske neil enne kasutamist toatemperatuurile soojeneda.
 - a. Viige iga taastamise lahus kokku vastava lüofiliseeritud reaktiiviga. Enne taastamise muhvi ühendamist veenduge, et taastamise lahuse ja reaktiivi sildid oleksid ühte värvi.
 - b. Kontrollige partiinumbreid põhipartii vötkoodide lehelt, et tagada õigete reaktiivide kokkuviiimine.
 - c. Avage lüofiliseeritud reaktiiv viaal ja sisestage taastamise muhvi sälguga ots kindlalt viaali avausse (Joonis 2, 1. samm).
 - d. Avage vastav taastamise lahus ja asetage kork puhtale kaetud tööpinnale.
 - e. Hoidke lahusepudelit pingil ja sisestage taastamise muhvi teine ots kindlalt pudelisse (Joonis 2, 2. samm).
 - f. Pöörake kokkupandud pudelid aeglaselt ümber. Laske lahusel pudelist klaasviaali voolata (Joonis 2, 3. samm).
 - g. Keerutage lahust pudelis aeglaselt, et seda põhjalikult segada. Vältige pudeli keerutamise ajal vahu teket (Joonis 2, 4. samm).
 - h. Oodake, kuni lüofiliseeritud reaktiiv lahusesse jõuab, seejärel pöörake kokkupandud pudelid uuesti ümber, kallutades need vahu tekkimise minimeerimiseks 45° nurga alla (Joonis 2, 5. samm). Laske kogu vedelikul tagasi plastpudelisse voolata.
 - i. Eemaldage taastamise muhv ja klaasviaal (Joonis 2, 6. samm).
 - j. Katke plastpudel uuesti korgiga. Märkige sildile kasutaja nimetähed ja taastamise kuupäev (Joonis 2, 7. samm).
 - k. Visake taastamise muhv ja viaal ära (Joonis 2, 8. samm).

Hoiatus: Vältige reaktiivide taastamise ajal vahu teket. Vaht takistab süsteemil Panther System taseme tajumist.

Märkus. Enne süsteemi sisestamist segage amplifikatsiooni-, ensüüm-, sondi- ja selektsioonireaktiive põhjalikult, pöörates neid aeglaselt üles-alla. Vältige reaktiivide pööramise ajal vahu teket.



Joonis 2. Süsteemi Panther System taastamise protseduur

2. Valmistage ette sihtmärgi isoleerimise tööreaktiiv (wTCR) järgmiselt.
 - a. Viige kokku sobivad TCR-i ja IC pudelid.
 - b. Kontrollige reaktiivide partiinumbreid põhipartii vötkoodide lehel, et tagada komplekti õigete reaktiivide kokkuviiimine.
 - c. Avage TCR-i pudel ja asetage kork puhtale kaetud tööpinnale.
 - d. Avage IC pudel ja kallake kogu selle sisu TCR-i pudelisse. Väike kogus vedelikku võib IC pudelisse jääda.
 - e. Katke TCR-i pudel korgiga ja keerutage lahust aeglaselt, et selle sisu segada. Vältige selle sammu ajal vahu teket.
 - f. Märkige sildile kasutaja nimetähed ja tänane kuupäev.
 - g. Visake IC pudel ja kork ära.
 - h. wTCR-i põhja võib tekkida sadet, mis võib mahu kontrollimise vea tõttu väärraid tulemusi põhjustada. Sademe lahustamiseks soojendage wTCR-i temperatuuril 42–60 °C kuni 90 minutit. Enne kasutamist laske wTCR-il toatemperatuurini jõuda. Sademe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.
3. Seleksioonireaktiivi ettevalmistamine
 - a. Kontrollige reaktiivi partiinumbrit põhipartii vötkoodide lehel, et veenduda selle kuulumises komplekti.
 - b. Kui seleksioonireaktiiv sisaldab sadet, soojendage seleksioonireaktiivi temperatuuril 60 °C ± 1 °C kuni 45 minutit, et soodustada sademe lahustumist. Segage pudelit aeglaselt iga 5–10 minuti järel. Enne kasutamist laske seleksioonireaktiivil toatemperatuurini jõuda. Sademe või hägususe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.

Märkus. Enne süsteemi sisestamist segage kõiki reaktiive põhjalikult, pöörates neid aeglaselt üles-alla. Vältige reaktiivide pööramise ajal vahu teket.

C. Varasemalt taastatud reaktiivide ettevalmistamine

1. Varasemalt taastatud amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondireaktiivid peavad enne analüüsi algust olema jõudnud toatemperatuurile (15–30 °C).
2. Kui taastatud sondireaktiivis on sadet, mis toatemperatuuril taas ei lahustu, soojendage seda kuni 60 °C juures 1–2 minutit. Sademe või hägususe esinemisel ärge reaktiivi kasutage.
3. Kui wTCR-is on sadet, soojendage seda temperatuuril 42–60 °C kuni 90 minutit. Enne kasutamist laske wTCR-il toatemperatuurini jõuda. Sademe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.

4. Kui selektsioonireaktiiv sisaldab sadet, soojendage selektsioonireaktiivi temperatuuril $60\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ kuni 45 minutit, et soodustada sademe lahustumist. Segage pudelit aeglaselt iga 5–10 minuti järel. Enne kasutamist laske selektsioonireaktiivil toatemperatuurini jõuda. Sademe või hägususe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.
5. Enne süsteemi sisestamist segage kõiki reaktiive põhjalikult, pöörates neid aeglaselt üles-alla. Vältige reaktiivide pööramise ajal vahu teket.
6. Ärge reaktiivipudelite ääreni täitmiseks nendesse reaktiivi juurde kallake. Süsteem Panther System tunneb ära ja lükkab tagasi pudelid, millesse on reaktiivi juurde kallatud.

D. Proovide käsitlemine

1. Enne töötlemist laske proovidel (kalibraatori, uuritavad proovid ja kasutaja lisatud välise kvaliteedikontrolli proovid) toatemperatuurini jõuda.
2. **Ärge segage proove vorteksil.**
3. Kontrollige proovikatsuteid enne alusele paigutamist. Kui proovikatsutis on mulle või kui selle maht on tüüpiliselt nähtavast väiksem, tsentrifuugige katsutit 420 RCF-i juures 5 minutit, et tagada vedeliku väljumine korgist.

Märkus. 3. sammu tegemata jätmisel võib vedelik proovikatsuti korgist erituda.

E. Süsteemi ettevalmistamine

Seadke süsteem valmis *Süsteemi Panther kasutusjuhendi* ja alloleva jaotise *Märkused protseduuri kohta* juhiste järgi. Veenduge, et kasutatakse õige suurusega reaktiivialuseid ja TCR-i adaptereid.

Märkused protseduuri kohta

A. Kalibraatorid

1. Selleks, et Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tarkvara süsteemiga Panther System õigesti töötaks, on vaja kaht negatiivset kalibraatori paralleeli ja kumbagi positiivset kalibraatorit. Iga kalibraatori ühe viaali võib laadida süsteemi Panther System proovisektsiooni raja mis tahes proovialuse asendisse. Proovi pipeteerimine algab, kui täidetud on üks järgmisest kahest tingimusest.
 - a. Süsteem Panther System töötleb parajasti positiivseid ja negatiivseid kalibraatoreid.
 - b. Kalibraatorite kehtivad tulemused registreeritakse süsteemis Panther.
2. Pärast kalibraatorikatsutite pipeteerimist ja vastava reaktiivikomplekti jaoks töötlemise ajal tohib proove analüüsida vastava analüüsireaktiivide komplektiga kuni 24 tunni jooksul, välja arvatud järgmistel juhtudel.
 - a. Kalibraatorid on kehtetud.
 - b. Vastav analüüsireaktiivide komplekt eemaldatakse süsteemist Panther System.
 - c. Vastav analüüsireaktiivide komplekt on ületanud stabiilsuse piirmäärad.
3. Kui üritate pipeteerida kalibraatorikatsutist enam kui kaht paralleeli, võib tekkida ebapiisava mahu tõrge.

B. Temperatuur

Toatemperatuuriks peetakse 15–30 °C.

C. Kinnaste puuder

Sarnaselt kõigile reaktiivisüsteemidele võib teatud kinnaste korral põhjustada liigne puuder avatud katsutite saastumist. Soovitatakse kasutada puudrita kindaid.

Kvaliteedikontrolli protseduurid

A. Analüüsiseeria kehtivuskriteeriumid

Tarkvara määrab analüüsiseeria kehtivuse automaatselt. Tarkvara tunnistab analüüsiseeria kehtetuks, kui tuvastatakse mis tahes seisund järgmistest.

- Rohkem kui üks negatiivse kalibraatori paralleel on kehtetu.
- Rohkem kui üks positiivse kalibraatori 1 paralleel on kehtetu.
- Rohkem kui üks positiivse kalibraatori 2 paralleel on kehtetu.
- Kokku on kehtetud rohkem kui 1 6-st kalibraatoriparalleelist.

Kasutaja võib analüüsiseeria kehtetuks tunnistada, kui analüüsi tegemisel täheldatakse ja dokumenteeritakse tehniline, kasutajaga seotud või instrumendiga seotud rike.

Kehtetut analüüsiseeriat peab kordama. Katkestatud analüüsiseeriaid peab kordama.

B. Kalibraatori vastuvõtukriteeriumid

Allolevas tabelis on toodud negatiivsete ja positiivsete kalibraatorite koopiade RLU kriteeriumid.

	Süsteem Tigris DTS System	Süsteem Panther System
Negatiivne kalibraator		
18/45 RLU	≥ 0 ja $\leq 60\ 000$ RLU	≥ 0 ja $\leq 60\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\geq 75\ 000$ ja $\leq 300\ 000$ RLU	$\geq 75\ 000$ ja $\leq 300\ 000$ RLU
Positiivne kalibraator 1		
18/45 RLU	$\geq 850\ 000$ ja $\leq 2\ 200\ 000$ RLU	$\geq 800\ 000$ ja $\leq 2\ 200\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\leq 475\ 000$ RLU	$\leq 475\ 000$ RLU
Positiivne kalibraator 2		
18/45 RLU	$\leq 115\ 000$ RLU	$\leq 115\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\geq 625\ 000$ ja $\leq 4\ 000\ 000$ RLU	$\geq 625\ 000$ ja $\leq 4\ 000\ 000$ RLU

C. IC piirväärtus (*cut-off*)

IC piirväärtus määratakse kehtivate negatiivse kalibraatori paralleelide IC/16 analüüdi signaali alusel.

$$\text{IC piirväärtus} = 0,5 \times [\text{kehtivate negatiivse kalibraatori paralleelide keskmine IC/16 RLU}]$$

D. Analüüdi 16 piirväärtus

HPV 16 analüüdi piirväärtus määratakse kehtivate negatiivse kalibraatori paralleelide ja kehtivate positiivse kalibraatori 2 paralleelide IC/16 RLU signaali alusel.

$$\text{Analüüdi 16 piirväärtus} = 2 \times [\text{kehtivate negatiivse kalibraatori paralleelide keskmine IC/16 RLU}] + 0,1 \times [\text{kehtivate positiivse kalibraatori 2 paralleelide keskmine IC/16 RLU}]$$

E. Analüüdi 18/45 piirväärtus

HPV 18/45 analüüdi piirväärtus määratakse kehtivate negatiivse kalibraatori paralleelide ja kehtivate positiivse kalibraatori 1 paralleelide 18/45 RLU signaali alusel.

$$\text{Analüüdi 18/45 piirväärtus} = 1 \times [\text{kehtivate negatiivse kalibraatori paralleelide keskmine 18/45 RLU}] + 0,18 \times [\text{kehtivate positiivse kalibraatori 1 paralleelide keskmine 18/45 RLU}]$$

Analüüsi tõlgendamine

Analüüsitarkvara määrab analüüsitulemused automaatselt. Analüüsitulemus võib olla negatiivne nii HPV 16 kui ka HPV 18/45 suhtes, negatiivne HPV 16 ning positiivne HPV 18/45 suhtes, positiivne HPV 16 ja negatiivne HPV 18/45 suhtes, positiivne nii HPV 16 kui ka HPV 18/45 suhtes või kehtetu ning selle määravad IC RLU ja S/CO suhted, nagu on kirjeldatud allolevas tabelis. Analüüsitulemus võib olla kehtetu ka muude parameetrite oodatavast normivahemikust välja jäämise tõttu (nt ebanormaalse kujuga kõver). Kehtetu tulemusega analüüsi peab kordama.

CSCT komplekti proove võib lahjendada, et potentsiaalselt inhibeerivate ainete mõju vähendada. Lahjendage 1 osa kehtetut proovi 8 osa proovimaterjali transpordisöötmega (lahus CSCT komplekti katsutites); nt lisage 560 µL proovi uude CSCT komplekti katsutisse, mis sisaldab 4,5 mL proovimaterjali transpordisöödet. Segamiseks pöörake lahjendatud proovimaterjali aeglaselt üles-alla; vältige vahu teket. Analüüsi lahjendatud proovimaterjali standardset analüüsiprotseduuri järgides.

Märkus. Ärge lahjendage kehtetut juba lahjendatud proovimaterjali. Kui lahjendatud proovimaterjal annab kehtetu tulemuse, tuleb patsiendilt võtta uus proov.

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemus	Kriteeriumid
Negatiivne – 16 Negatiivne – 18/45	IC/HPV 16 RLU \geq IC piirväärtus ja HPV 16 S/CO $<$ 1,00 ja HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
Negatiivne – 16 Positiivne – 18/45	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 ja HPV 18/45 S/CO \geq 1,00 ja HPV 18/45 RLU \leq 3 000 000
Positiivne – 16 Negatiivne – 18/45	HPV 16 S/CO \geq 1,00 ja IC/HPV 16 RLU \leq 4 000 000 ja HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
Positiivne – 16 Positiivne – 18/45	HPV 16 S/CO \geq 1,00 ja IC/HPV 16 RLU \leq 4 000 000 ja HPV 18/45 S/CO \geq 1,00 ja HPV 18/45 RLU \leq 3 000 000
Kehtetu	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 ja HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00 ja IC/HPV 16 RLU $<$ IC piirväärtus või IC/HPV 16 RLU $>$ 4 000 000 või HPV 18/45 RLU $>$ 3 000 000

Piirangud

- A. Ettenähtud kasutuse jaotises nimetamata proovimaterjali tüüpe pole hinnatud.
- B. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuslikkust HPV vastu vaktsineeritud patsientidel pole hinnatud.
- C. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi pole hinnatud seksuaalse väärkohtlemise kahtlusega patsientidel.
- D. HPV-infektsiooni levimus populatsioonis võib mõjutada analüüsi tulemuslikkust. Madala levimusega populatsioonide või ilma infektsiooniriskita patsientide analüüsimisel on positiivsed ennustusväärtused väiksemad.
- E. Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale, mis sisaldavad pärast Pap-testi ThinPrep alusklaaside ettevalmistamist alla 1 mL materjali, peetakse Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi jaoks ebapiisavaks.
- F. Analüüsitulemusi võivad mõjutada proovimaterjali väär kogumine, säilitamine või töötlemine.
- G. Sisemine kontroll seirab analüüsi sihtmärgi isoleerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise samme, kuid see pole mõeldud hindama emakakaela proovimaterjali kogumise adekvaatsust.
- H. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi negatiivne tulemus ei välistada tsütoloogiliste kõrvalekallete esinemist ega CIN2, CIN3 või vähirakkude teket tulevikus või olemasolu praegu.
- I. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs annab kvalitatiivseid tulemusi. Seega ei saa korreleerida positiivse analüüsi signaali suurusjärku proovis oleva mRNA ekspressiooni tasemega.
- J. Suure riskiga HPV (tüübid 16, 18 ja 45) mRNA tuvastamine sõltub proovis olevate koopiade arvust ning seda võivad mõjutada proovivõtumeetmed, patsiendiga seotud tegurid, nakkuse staadium ja häirivate ainete juuresolek.
- K. HPV-infektsioon ei ole tsütoloogilise HSIL-i ega olemasoleva kõrge astme CIN-i indikaator ega viita CIN2, CIN3 või vähirakkude tekkimisele tulevikus. Enamikul naistel, kes on nakatunud ühe või mitme suure riskiga HPV tüübiga, ei teki CIN2, CIN3 ega vähirakke.
- L. Järgmised tegurid võivad häirida analüüsi tulemuslikkust, kui nende kontsentratsioon on ettenähtust suurem: (massi/mahu) protsendiga 1% vaginaalsed libestid (mis sisaldavad polükvaternium-15), (massi/mahu) protsendiga 0,03% antifungaalsed kreemid (mis sisaldavad tiokonasooli), (massi/mahu) protsendiga 0,3% lima, (massi/mahu) protsendiga 1% intravaginaalsed hormoonid (mis sisaldavad progesterooni), *Trichomonas vaginalis* kontsentratsioon 3 × 10⁴ rakku/mL.
- M. HPV 45 suur kontsentratsioon võib vähendada Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi võimet tuvastada HPV 16 madalat taset.
- N. Teiste potentsiaalsete häirivate tegurite nagu tupeeritis, tampoonide kasutamine jne, ning proovi kogumisega seotud muutujate mõju ei ole hinnatud.
- O. Selle seadme kasutamine võib olla lubatud vaid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kasutamise alal koolitatud töötajatele.
- P. Proovide ristsaastumine võib viia valepositiivsete tulemusteni. Mittekliiniliste uuringute alusel olid süsteemidega Tigris DTS System ja Panther System tehtavate Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüside ülekandumise määrad vastavalt 0,35% ning 0,19%.
- Q. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi peab tõlgendama koos muude klinitsistile saadaolevate laboratoorsete ja kliiniliste andmetega.

Süsteemi Tigris DTS System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus

Suure riskiga HPV-infektsiooni levimus on väga erinev ja seda mõjutavad mitmed tegurid, kõige rohkem vanus.^{19,20} Paljudes uuringutes on hinnatud HPV levimust HPV DNA tuvastamise alusel, aga vähestes on levimust hinnatud HPV onkogeense mRNA tuvastamise alusel. Laia geograafilise jaotusega ja mitmekülgse populatsiooniga (10 USA osariiki) erinevatest kliinilistest keskustest värvati naised (n = 18) osalema prospektiivses kliinilises uuringus CLEAR, et hinnata 14 suure riskiga HPV tüüpi tuvastavat Aptima HPV analüüsi.²¹ Proove uuringusse CLEAR värvatud naistelt, kelle Aptima HPV analüüsi tulemused olid positiivsed, hinnati eraldi kliinilises uuringus Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga. Kliinilises uuringus täheldatud HPV 16, 18 ja 45 ning ülejäänud 11 suure riskiga HPV tüüpide levimus, mida hinnati Aptima HPV analüüsi ja Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga, kategoriseeriti üldiselt ja vanuserühma ning testimiskeskuse alusel. Tabel 1 esitab tulemused kindlaks määramata tähendusega atüüpiliste lameepiteeli rakkude (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) ja intraepiteeliale kahjustusele või maliigsusele negatiivsete (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) populatsioonide kohta.

Tabel 1: Suure riskiga HPV mRNA levimus populatsioonides vanuserühma ja analüüsipiirkonna kohta ning kombineerituna

	Positiivsuse määr % (x/n)							
	ASC-US-i populatsioon (≥ 21-aastased)				NILM-i populatsioon (≥ 30-aastased)			
	HPV 16 pos	HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	11 muu HR* pos	HPV 16 pos	HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	11 muu HR* pos
Kõik	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)
Vanuserühm (aastad)								
21–29	13,2 (51/386)	4,9 (19/386)	0,5 (2/386)	38,3 (148/386)	N/A	N/A	N/A	N/A
30–39	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)
Testimiskeskus								
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)

N/A = ei kohaldu (Not Applicable), HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne

* HPV tüübid 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68

Süsteemi Tigris DTS System analüüsi tulemuslikkus

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliinilise uuringu kavand, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi hinnati nõusoleku andnud naistelt võetud Pap-referentsproovide abil USA prospektiivse mitmekeskuselise uuringu CLEAR käigus. Uuring CLEAR viidi läbi, et määrata kindlaks Aptima HPV analüüsi kliiniline tulemuslikkus 2. astme tservikaalse intraepiteliaalse neoplaasia või raskema tservikaalse haiguse (\geq CIN2) tuvastamisel. Naised värvati emakakaelavähi plaanilise söeluuringu ajal võetud vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep referentsproovide tulemuse alusel kas ASC-US-i uuringusse või NILM-i uuringusse. ASC-US-i uuringu populatsioon hõlmas 21-aastaseid ja vanemaid naisi, kelle kohta olid teada ASC-US-i tsütoloogia tulemused, ning NILM-i uuringu populatsioon hõlmas 30-aastaseid ja vanemaid naisi, kelle kohta olid teada NILM-i tsütoloogia tulemused.

Analüüsiti laia geograafilise jaotuse ja mitmekülgse populatsiooniga 18 kliinilisest keskusest (peamiselt sünnitusabi ja günekoloogia kliinikud) värvatud naisi. Uuringu CLEAR ajal analüüsiti Pap-referentsproove nii Aptima HPV analüüsi kui ka kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA testiga. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliinilise uuringu jaoks testiti Pap-referentsproovide jääke Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga.

Kõik ASC-US-i uuringusse värvatud naised suunati kolposkoopiale, sõltumata Aptima HPV analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA testi tulemustest. Tehti emakakaelakanali abrasioonbiopsia (endocervical curettage, ECC) ja emakakaela puurbiopsiad (1 biopsia igast 4 kvadrantist). Nähtava kolde korral tehti puurbiopsia (suunatud meetod, 1 biopsia kolde kohta) ja ilma nähtavate kolleteta kvadrantidest võeti biopsia lame- ning silinderepiteeli ühendusjoonelt (juhuslik meetod).

NILM-i uuringus suunati esialgseks hindamiseks kolposkoopiale naised, kelle Aptima HPV analüüsi ja/või kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA testi tulemus oli positiivne, ning juhuslikult valitud naised, kelle mõlema analüüsi tulemused olid negatiivsed. Kõigile kolposkoopiale tulnud naistele tehti abrasioonbiopsia. Puurbiopsiad tehti vaid nähtavatest kolletest (otsene meetod, 1 biopsia kolde kohta). NILM-i uuringu naiste, kellelt esimesel hindamisel \geq CIN2 rakke ei leitud, järeluuring on praeguseks käimas 3 aastat ja naised käivad iga-aastastel tsütoloogilise uuringuga visiitidel. Naised, kellelt leitakse järeluuringu perioodil tsütoloogilisel uuringul ASC-US või raskema astme tulemus, suunatakse kolposkoopiale, kus kasutatakse esialgse hindamisega sama biopsiaprotseduuri.

Haiguse seisundi määras kindlaks konsensuslik histoloogiliste proovide hindamiskomisjon, kus tulemusega nõustusid vähemalt 2 kogenud patoloogi. Kogenud patoloogid pimendati naiste HPV seisundi ja tsütoloogilise uuringu tulemuste ning üksteise määratud histoloogilise diagnoosi suhtes. Valikunihke vältimiseks pimendati uurijad, klinitsistid ja naised Aptima HPV analüüsi ning kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA testi tulemuste suhtes kuni kolposkoopiavisiidil käimiseni.

Selleks, et valideerida Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ettenähtud kasutust astmelise analüüsina Aptima HPV analüüsi positiivse tulemuse korral, tehti Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs kõigile Pap-referentsproovide jääkidele kõigilt hinnatavatelt naistelt ASC-US-i uuringus ja NILM-i uuringus, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli positiivne. Hinnati Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliinilist tulemuslikkust \geq CIN2 ja 3. astme tservikaalse intraepiteliaalse neoplaasia või raskema tservikaalse haiguse (\geq CIN3) tuvastamisel.

ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline tulemuslikkus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale

21-aastaseid ja vanemaid hinnatavaid naisi, kelle kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused ja Aptima HPV analüüsi positiivsed tulemused ja kelle Pap-referentsproovid sobisid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga testimiseks, oli kokku 400. Neist 46 naisel ei olnud testimiseks saadaval Pap-

referentsproove ja 6 naisel oli määramata haiguse diagnoos; nemad jäeti analüüsist välja. Ülejäänud 348 hinnatava naise, kelle haiguse seisund oli lõplikult kindlaks määratud, Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused olid Aptima HPV analüüsi positiivse tulemuse järgse astmelise analüüsi alusel kehtivad. Kuuekümne seitsmel (67) naisel oli \geq CIN2 ja 29 naisel oli \geq CIN3.

348 hinnatavast naisest, kelle Aptima HPV analüüsi tulemused olid positiivsed, oli 117 naisel ka Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused positiivsed, mis viitas HPV 16 ja/või HPV 18/45 esinemisele; 231 tulemused olid negatiivsed, mis viitas ühe või enama Aptima HPV analüüsiga tuvastatud muu 11 suure riskiga HPV tüübi esinemisele (st HPV tüübid 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68). Lisaks oli uuringu CLEAR käigus 545 21-aastasel ja vanemal hinnataval naisel, kelle kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused, Aptima HPV analüüsi tulemus negatiivne. Aptima HPV analüüsi negatiivne tulemus viitab, et ei esine ühtki 14 suure riskiga HPV tüübist, ja neid tulemusi käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid. \geq CIN2 ja \geq CIN3 levimus hinnatavatel naistel, kelle kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused, oli vastavalt 8,8% ja 3,7%. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemusi Aptima HPV analüüsi tulemuste ja konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi alusel kujutab Tabel 2.

Tabel 2: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi alusel

Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT Analüüsi tulemus*	Tõlgendamine	Konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoos						
			Määramata**	Normaalne	CIN1	CIN2	CIN3	Vähk	Kokku
Positiivne	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	HPV 16 pos	1	27	18	11	14	0	71
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	HPV 18/45 pos	3	23	14	3	3	1	47
	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	Muu HR HPV pos	2	125	73	23	10	0	233
Kokku			6	176	105	38	28	1	354
Negatiivne	HPV 16/18/45 neg***	HR HPV neg	13	458	75	8	4	0	558
Kokku			19	634	180	46	32	1****	912

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, CIN1 = 1. astme tservikaalne intraepiteelne neoplaasia (Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1), HR = suur risk (High-risk), neg = negatiivne, pos = positiivne

*Kõigi proovide tulemused olid lõplikud (pärast lõplikku analüüsi või protseduuripõhiste esialgsete kehtetute tulemuste lahendamist).

**19 naist tulid küll kolposkoopiaviisidile, kuid neile ei õnnestunud diagnoosi määramine järgmistel põhjustel: saadi < 5 biopsiproovi, millest kõigi histoloogiline tulemus oli normaalne/CIN1 (n = 15), ei saadud biopsiproove (n = 3) ning biopsiaklaasid läksid kaduma (n = 1).

***Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

****Ühel naisel oli adenokartsinoom *in situ* (AIS).

Haiguse (\geq CIN2 ja \geq CIN3) absoluutset riski Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuse ja Aptima HPV analüüsi tulemuse järgi kujutab Tabel 3. \geq CIN2 risk HPV tüüpidega 16, 18 ja/või 45 naistel oli 29,1%, võrreldes 14,3% naistega, kellel oli üks või mitu ülejäänud 11-st suure riskiga HPV tüübist, ning 2,2% naistega, kellel ei olnud suure riskiga HPV tüüpi. Absoluutseid riske vanuserühma järgi kujutab Tabel 4.

Tabel 3: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 absoluutsed riskid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi alusel

Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT analüüsi tulemus	Tõlgendamine	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluutne risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)
Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	29,1 (34/117) (22,4, 36,0)	16,2 (19/117) (11,4, 21,1)
	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	35,7 (25/70) (26,1, 45,9)	20,0 (14/70) (12,6, 28,0)
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	15,9 (7/44) (7,2, 28,3)	9,1 (4/44) (2,9, 19,5)
	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	14,3 (33/231) (10,9, 17,9)	4,3 (10/231) (2,4, 6,8)
	Pos või neg	HR HPV pos	19,3 (67/348) (17,1, 21,3)	8,3 (29/348) (6,9, 9,4)
Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	2,2 (12/545) (1,2, 3,5)	0,7 (4/545) (0,2, 1,6)
Levimus			8,8% (79/893)	3,7% (33/893)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tabel 4: ASC-US-i ≥ 21-aastaste populatsioon: ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 absoluutsed riskid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi alusel vanuserühma järgi

	Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT analüüsi tulemus	Tõlgendamine	≥ CIN2	≥ CIN3
				Absoluutne risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)
21–29-aastased	Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	26,8 (19/71) (18,3, 35,7)	15,5 (11/71) (9,3, 21,8)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	28,0 (14/50) (17,5, 39,6)	18,0 (9/50) (9,9, 26,9)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	15,8 (3/19) (3,7, 36,3)	5,3 (1/19) (0,2, 22,5)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	17,0 (25/147) (12,6, 21,5)	5,4 (8/147) (2,8, 8,5)
		Pos või neg	HR HPV pos	20,2 (44/218) (17,6, 22,5)	8,7 (19/218) (7,1, 9,8)
	Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	3,6 (6/165) (1,5, 6,9)	0,6 (1/165) (0,0, 2,7)
Levimus				13,1% (50/383)	5,2% (20/383)
30–39-aastased	Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	32,3 (10/31) (19,0, 45,9)	16,1 (5/31) (7,0, 25,4)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	18,8 (3/16) (3,0, 40,6)	12,5 (2/16) (1,3, 30,8)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	12,7 (7/55) (6,2, 20,5)	3,6 (2/55) (0,6, 9,1)
		Pos või neg	HR HPV pos	19,8 (17/86) (15,1, 23,9)	8,1 (7/86) (4,7, 10,3)
	Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	1,2 (2/167) (0,2, 3,5)	0,6 (1/167) (0,0, 2,3)
Levimus				7,5% (19/253)	3,2% (8/253)
≥ 40-aastased	Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	66,7 (4/6) (27,1, 93,5)	33,3 (2/6) (6,2, 69,2)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	11,1 (1/9) (0,5, 39,7)	11,1 (1/9) (0,5, 37,1)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	3,4 (1/29) (0,1, 14,0)	0 (0/29) (0,0, 8,2)
		Pos või neg	HR HPV pos	13,6 (6/44) (6,5, 20,6)	6,8 (3/44) (1,8, 11,4)
	Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	1,9 (4/213) (0,6, 3,4)	0,9 (2/213) (0,1, 2,0)
Levimus				3,9% (10/257)	1,9% (5/257)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Haiguse suhtelist riski Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi positiivsete ja negatiivsete tulemuste järgi kujutab Tabel 5. Naistel, kellel oli HPV tüüp 16, 18 ja/või 45, oli 13,2 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 ja 22,1 korda suurema tõenäosusega \geq CIN3, võrreldes ilma suure riskiga HPV tüüpidega naistega. Naistel, kellel oli HPV tüüp 16, 18 ja/või 45, oli 2,0 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 ja 3,8 korda suurema tõenäosusega \geq CIN3, võrreldes naistega, kellel oli üks või mitu ülejäänud 11-st suure riskiga HPV tüübist.

Tabel 5: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 suhtelised riskid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi alusel

Aptima analüüsi tulemuste tõlgendamine*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Suhteline risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs HR HPV negatiivne	13,2 (7,0, 24,7)	22,1 (7,7, 63,8)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs Muu HR HPV positiivne	2,0 (1,3, 3,1)	3,8 (1,8, 7,8)
Muu HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	6,5 (3,4, 12,3)	5,9 (1,9, 18,6)
HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	8,7 (4,8, 15,9)	11,4 (4,0, 32,0)
Levimus	8,8% (79/893)	3,7% (33/893)

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval), HR = suur risk (High-risk)

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tõenäosuste suhteid (\geq CIN2 ja \geq CIN3) Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuste järgi kujutab Tabel 6. HPV tüüp 16, 18 ja/või 45 oli 4,2 korda suurema tõenäosusega naistel, kellel oli \geq CIN2, ja 5,1 korda suurema tõenäosusega naistel, kellel oli \geq CIN3.

Tabel 6: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 tõenäosuste suhted Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste alusel

Aptima analüüsi tulemuste tõlgendamine*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Tõenäosuste suhe (95% CI)	Tõenäosuste suhe (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne	4,2 (3,0, 5,8)	5,1 (3,4, 6,9)
Muu HR HPV positiivne	1,7 (1,3, 2,3)	1,2 (0,6, 1,9)
HR HPV negatiivne	0,2 (0,1, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval), HR = suur risk (High-risk)

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline tulemuslikkus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale

30-aastaseid ja vanemaid hinnatavaid naisi, kelle kohta olid olemas NILM-i tsütoloogia tulemused ja Aptima HPV analüüsi positiivsed tulemused ja kelle Pap-referentsproovid sobisid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga testimiseks, oli kokku 540. Neist 25 naisel ei olnud testimiseks saadaval Pap-referentsproove; nemad jäeti analüüsist välja. Ülejäänud 515 hinnataval naisel olid kehtivad Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused. Neist tulid 317 kolposkoopiale. Viieteistkümmel (15) naisel oli \geq CIN2 ja 10 naisel \geq CIN3; 283 naisel oli histoloogiline tulemus normaalne/CIN1; 19 naisel oli haiguse seisund määramata.

298 hinnatavast naisest, kelle haiguse seisund oli lõplikult kindlaks määratud ja Aptima HPV analüüsi tulemused positiivsed, oli 61 naisel ka Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused positiivsed, mis viitas HPV 16 ja/või HPV 18/45 esinemisele; 237 tulemused olid negatiivsed, mis viitas ühe või enama muu 11 suure riskiga HPV tüübi esinemisele. Lisaks oli uuringu CLEAR käigus 505 30-aastasel ja vanemal hinnataval naisel, kelle kohta olid olemas NILM-i tsütoloogia tulemused ja lõplikult kindlaks määratud haiguse seisund, Aptima HPV analüüsi tulemus negatiivne. Aptima HPV analüüsi negatiivne tulemus viitab, et ei esine ühtki 14 suure riskiga HPV tüübist, ja neid tulemusi käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemusi Aptima HPV analüüsi tulemuste ja konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi alusel kujutab Tabel 7.

Tabel 7: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi alusel

Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT Analüüsi tulemus*	Tõlgendamine	Konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoos						
			Määramata**	Normaalne	CIN1	CIN2	CIN3	Vähk	Kokku
Positiivne	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	HPV 16 pos	2	27	0	0	3	1	33
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	HPV 18/45 pos	1	26	1	1	0	2	31
	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	0	0	0	0	0	0	0
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	Muu HR HPV pos	16	218	11	4	4	0	253
Kokku			19	271	12	5	7	3	317
Negatiivne	HPV 16/18/45 neg***	HR HPV neg	25	483	17	4	1	0	530
Kokku			44	754	29	9	8	3****	847

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne

*Kõigi proovide tulemused olid lõplikud ja kehtivad (pärast esialgset analüüsi või protseduuripõhiste esialgsete kehtetute tulemuste lahendamist).

**44 naist tulid küll kolposkoopiaviisidile, kuid neile ei õnnestunud diagnoosi määramine järgmistel põhjustel: konsensus ei saavutatud ebapiisavate proovide tõttu (n = 28), biopsiat ei tehtud muude patsiendiga seotud tegurite tõttu (n = 13) ning biopsiat ei tehtud või ei vaadatud üle vigade tõttu (n = 3).

***Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

****Kolmel naisel oli adenokartsinoom *in situ* (AIS).

515 naisest, kellel oli positiivne Aptima HPV analüüsi tulemus ja Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemus, oli 217-l verifitseerimata (sh määramata) haiguse seisund (Tabel 8). 10 331 naisest, kellel oli esialgses uuringus CLEAR negatiivne Aptima HPV analüüsi tulemus, oli 9826-l verifitseerimata haiguse seisund. Kuna kolposkoopiale suunati vaid juhuslikult valitud naised, kelle nii Aptima HPV analüüsi kui ka kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA testi tulemused olid negatiivsed, oli selles rühmas verifitseerimata haiguse seisundiga naiste osakaal suur (96,6%). Selle verifitseerimisnihe korrigeerimiseks kasutati mitmese imputeerimise meetodit, millega hinnati nende naiste arvu, kellel oli haigus, mis oleks tuvastatud juhul, kui kõigile naistele oleks tehtud kolposkoopia. Esitatud on nii korrigeeritud verifitseerimisnihega hinnanguline tulemuslikkus kui ka korrigeerimata hinnanguline tulemuslikkus nende 803 naise alusel, kelle haiguse seisund oli verifitseeritud.

Tabel 8: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: hinnatavate NILM-i naiste klassifitseerimine Aptima HPV analüüsi, Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi, HPV DNA testi tulemuste, haiguse seisundi (\geq CIN2 ja \geq CIN3) ning haiguse verifitseerimise seisundi alusel

Aptima HPV analüüsi tulemus*	AHPV-GT analüüsi tulemus*	HPV DNA test	Naisi kokku	Verifitseeritud haiguse seisund: \geq CIN2		Verifitseeritud haiguse seisund: \geq CIN3		Verifitseerimata haiguse seisund
				Haigusega naised (\geq CIN2)	Haiguseta naised (\geq CIN2)	Haigusega naised (\geq CIN3)	Haiguseta naised (\geq CIN3)	Teadmata haiguse seisundiga naised (% teadmata)
Positiivne	Positiivne	Positiivne	83	6	48	5	49	29 (34,9%)
	Positiivne	Negatiivne	9	1	5	1	5	3 (33,3%)
	Positiivne	Tulemus puudub**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negatiivne	Positiivne	271	7	171	4	174	93 (34,3%)
	Negatiivne	Negatiivne	137	1	52	0	53	84 (61,3%)
	Negatiivne	Tulemus puudub**	13	0	6	0	6	7 (53,8%)
Kokku			515	15	283	10	288	217 (42,1%)
Negatiivne	N/A***	Positiivne	306	3	178	1	180	125 (40,8%)
	N/A***	Negatiivne	9 420	1	322	0	323	9 097 (96,6%)
	N/A***	Tulemus puudub**	605	1	0	0	1	604 (99,8%)
Kokku			10 846	20	783	11	792	10 043 (92,6%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, N/A = ei kohaldu (Not Applicable)

*Kõigi proovide tulemused olid lõplikud ja kehtivad (pärast esialgset analüüsi või protseduuripõhiste esialgsete kehtetute tulemuste lahendamist).

**620 naisel, kellel olid Aptima HPV analüüsi tulemused, ei olnud HPV DNA testi tulemusi, peamiselt tsütoloogilise proovimaterjali ebapiisava mahu tõttu.

***Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsime eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Haiguse (\geq CIN2 ja \geq CIN3) korrigeeritud absoluutset riski Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuse ja Aptima HPV analüüsi tulemuse järgi kujutab Tabel 9a. \geq CIN2 risk HPV tüüpide 16, 18 ja/või 45-ga naistel oli 12,6%, võrreldes 3,4% naistega, kellel oli üks või mitu ülejäänud 11-st suure riskiga HPV tüübist, ning 0,6% naistega, kellel ei olnud ühtki suure riskiga HPV tüüpi. Haiguse korrigeerimata absoluutseid riske kujutab üldisena Tabel 9b ja vanuserühma järgi Tabel 10.

Tabel 9a: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 absoluutsed riskid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi (korrigeeritud verifitseerimisnihega hinnangulised tulemused)

Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT analüüsi tulemus	Tõlgendamine	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluutne risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)
Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	12,6 (3,7, 21,4)	9,5 (2,1, 16,8)
	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	14,5 (2,1, 26,9)	12,1 (0,7, 23,4)
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	10,7 (0,0, 22,5)	6,9 (0,0, 16,2)
	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	N/A	N/A
	HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	3,4 (1,2, 5,6)	1,8 (0,1, 3,5)
	Pos või neg	HR HPV pos	5,0 (2,6, 7,5)	3,2 (1,3, 5,2)
Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	0,6 (0,1, 1,2)	0,4 (0,0, 0,7)
Levimus			0,9%	0,5%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne, N/A = ei kohaldu (Not Applicable)

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tabel 9b: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 absoluutsed riskid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi (korrigeerimata hinnangulised tulemused)

Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT analüüsi tulemus	Tõlgendamine	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluutne risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)
Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	11,5 (7/61) (5,4, 18,9)	9,8 (6/61) (4,6, 15,2)
	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	12,9 (4/31) (4,0, 26,0)	12,9 (4/31) (4,3, 23,8)
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	10,0 (3/30) (2,4, 23,0)	6,7 (2/30) (0,8, 17,7)
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	N/A (0/0)	N/A (0/0)
	HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	3,4 (8/237) (1,7, 5,3)	1,7 (4/237) (0,6, 3,2)
	Pos või neg	HR HPV pos	5,0 (15/298) (3,6, 6,2)	3,4 (10/298) (2,3, 3,9)
Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	1,0 (5/505) (0,4, 1,9)	0,2 (1/505) (0,0, 0,9)
Levimus			2,5% (20/803)	1,4% (11/803)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne, N/A = ei kohaldu (Not Applicable)

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tabel 10: NILM-i ≥ 30 -aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 absoluutsed riskid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste alusel vanuserühma järgi (korrigeerimata hinnangulised tulemused)

	Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT analüüsi tulemus	Tõlgendamine	\geq CIN2	\geq CIN3
				Absoluutne risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)
30–39-aastased	Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	8,8 (3/34) (2,2, 17,8)	5,9 (2/34) (1,0, 13,3)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	0,0 (0/17) (0,0, 15,5)	0,0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	17,6 (3/17) (3,2, 35,4)	11,8 (2/17) (1,3, 27,0)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	N/A (0/0)	N/A (0/0)
		HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	4,0 (5/124) (1,7, 6,2)	2,4 (3/124) (0,7, 4,2)
		Pos või neg	HR HPV pos	5,1 (8/158) (3,2, 6,1)	3,2 (5/158) (1,5, 4,0)
	Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	0,5 (1/217) (0,0, 1,9)	0,5 (1/217) (0,0, 1,7)
			Levimus	2,4% (9/375)	1,6% (6/375)
≥ 40-aastased	Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	14,8 (4/27) (4,7, 27,3)	14,8 (4/27) (5,1, 22,8)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	28,6 (4/14) (6,3, 50,7)	28,6 (4/14) (6,4, 46,5)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	0,0 (0/13) (0,0, 20,1)	0,0 (0/13) (0,0, 17,1)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	N/A (0/0)	N/A (0/0)
		HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	2,7 (3/113) (0,7, 5,8)	0,9 (1/113) (0,0, 3,1)
		Pos või neg	HR HPV pos	5,0 (7/140) (2,6, 7,0)	3,6 (5/140) (1,9, 4,2)
	Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	1,4 (4/288) (0,5, 2,5)	0,0 (0/288) (0,0, 0,8)
			Levimus	2,6% (11/428)	1,2% (5/428)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne, N/A = ei kohaldu (Not Applicable)

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Haiguse suhtelist riski Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi positiivsete ja negatiivsete tulemuste järgi kujutavad Tabel 11 (korrigeeritud verifitseerimisnihkega) ja Tabel 12 (korrigeerimata). Naistel, kellel oli HPV tüüp 16, 18 ja/või 45, oli 20,9 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 ja 29,4 korda suurema tõenäosusega \geq CIN3, võrreldes ilma suure riskiga HPV tüüpideta naistega. Naistel, kellel oli HPV tüüp 16, 18 ja/või 45, oli 3,7 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 ja 5,3 korda suurema tõenäosusega \geq CIN3, võrreldes naistega, kellel oli üks või mitu ülejäänud 11-st suure riskiga HPV tüübist.

Tabel 11: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 suhtelised riskid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi (korrigeeritud verifitseerimisnihkega hinnangulised tulemused)

Aptima analüüsi testi tõlgendamine*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Suhteline risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 pos vs HR HPV neg	20,9 (6,3, 69,3)	29,4 (7,2, 120,8)
HPV 16 ja/või 18/45 pos vs Muu HR HPV pos	3,7 (1,5, 9,5)	5,3 (1,5, 18,2)
Muu HR HPV pos vs HR HPV neg	5,6 (1,8, 17,7)	5,6 (1,2, 26,0)
HR HPV pos vs HR HPV neg	8,5 (2,9, 24,8)	10,1 (2,7, 38,2)
Levimus	0,9%	0,5%

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval), HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tabel 12: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 suhtelised riskid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi (korrigeerimata hinnangulised tulemused)

Aptima analüüsi testi tõlgendamine*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Suhteline risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 pos vs HR HPV neg	11,6 (3,8, 35,4)	49,7 (6,1, 406)
HPV 16 ja/või 18/45 pos vs Muu HR HPV pos	3,4 (1,3, 9,0)	5,8 (1,7, 20,0)
Muu HR HPV pos vs HR HPV neg	3,4 (1,1, 10,3)	8,5 (1,0, 75,8)
HR HPV pos vs HR HPV neg	5,1 (1,9, 13,8)	16,9 (2,2, 132)
Levimus	2,5% (20/803)	1,4% (11/803)

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval), HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tõenäosuste suhteid (\geq CIN2 ja \geq CIN3) Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuse järgi kujutavad Tabel 13 (korrigeeritud verifitseerimisnihkega) ja Tabel 14 (korrigeerimata). HPV tüüp 16, 18 ja/või 45 oli 17,1 korda suurema tõenäosusega naistel, kellel oli \geq CIN2, ja 21,9 korda suurema tõenäosusega naistel, kellel oli \geq CIN3.

Tabel 13: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 tõenäosuste suhted Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi (korrigeeritud verifitseerimisnihkega hinnangulised tulemused)

Aptima analüüsi testi tõlgendamine*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Tõenäosuste suhe (95% CI)	Tõenäosuste suhe (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 pos	17,1 (6,2, 46,9)	21,9 (7,3, 65,2)
Muu HR HPV pos	4,2 (1,7, 10,1)	3,8 (1,2, 12,6)
HR HPV negatiivne	0,7 (0,5, 1,0)	0,7 (0,4, 1,1)

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval), HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tabel 14: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 tõenäosuste suhted Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi (korrigeerimata hinnangulised tulemused)

Aptima analüüsi testi tõlgendamine*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Tõenäosuste suhe (95% CI)	Tõenäosuste suhe (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 pos	5,1 (2,3, 9,1)	7,9 (3,5, 12,9)
Muu HR HPV pos	1,4 (0,7, 2,2)	1,2 (0,4, 2,3)
HR HPV negatiivne	0,4 (0,1, 0,7)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval), HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline tulemuslikkus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale koguti Kanada naistelt, kes suunati uuringule ühe või mitme kõrvalekaldega Pap-testi, HPV-infektsiooni või muu põhjuse tõttu. Igast proovist kanti alikvoot (0,5 mL) Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse ja seejärel töödeldi Aptima ülekandmise lahusega. Igast proovimaterjalist testiti üht paralleeli Aptima HPV analüüsiga (n = 494). Seejärel testiti positiivseid proove Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga. Igast proovimaterjalist võeti veel eraldi alikvoot (1 mL) hindamiseks kaubanduslikult kättesaadava HPV PCR-testiga (n = 557). Haiguse (\geq CIN3) absoluutset riski Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi kujutab Tabel 15. Sarnased tulemused saadi kaubanduslikult kättesaadava HPV PCR-testiga, mis eristab HPV tüüpe 16 ja 18, aga mitte 45, teistest suure riskiga genotüüpidest. Haiguse suhtelist riski genotüübi suhtes positiivsete ja negatiivsete tulemuste vahel kujutab Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja HPV PCR-testi kohta Tabel 16.

Tabel 15: \geq CIN3 absoluutne risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV PCR-testi tulemuste järgi

HR HPV tulemus	Genotüübi tulemus	Tõlgendamine	Aptima absoluutne risk \geq CIN3 (95% CI)	HPV PCR-i absoluutne risk \geq CIN3 (95% CI)
Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45* pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45* pos	14,6 (9,6–19,5)	14,4 (10,4–18,1)
	HPV 16 pos ja HPV 18/45* neg	Ainult HPV 16 pos	19,4 (12,0–26,8)	16,8 (11,6–21,9)
	HPV 16 neg ja/või HPV 18/45* pos	Ainult HPV 18/45* pos	3,3 (0,1–13,8)	7,1 (1,0–18,8)
	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45* pos	HPV 16 ja HPV 18/45* pos	25,0 (1,3–75,2)	14,3 (0,7–49,9)
	HPV 16 neg ja/või HPV 18/45* neg	Muu HR HPV pos	2,5 (1,4–3,7)	2,1 (1,1–3,3)
	Pos või neg	HR HPV pos	9,8 (8,1–11,2)	8,5 (7,0–9,5)
Negatiivne**	HPV 16 neg ja/või HPV 18/45* neg	HR HPV neg	1,0 (0,2–2,4)	1,1 (0,3–2,8)
Levimus (%)			4,9%	5,0%

HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne

*HPV PCR-test eristab vaid tüüpe HPV 16 ja HPV 18 ülejäänud 12-st suure riskiga genotüübist (sh HPV 45).

**Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsime eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tabel 16: \geq CIN3 suhteline risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV PCR-testi tulemuste järgi

Aptima analüüsi tulemused		HPV PCR-testi tulemused	
Analüüsi tõlgendamine	Suhteline risk \geq CIN3 (95% CI)	Analüüsi tõlgendamine	Suhteline risk \geq CIN3 (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs HR HPV negatiivne	14,8 (4,3–50,3)	HPV 16 ja/või 18 positiivne vs HR HPV negatiivne	12,6 (3,8–41,9)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs muu HR HPV positiivne	2,0 (0,8–4,6)	HPV 16 ja/või 18 positiivne vs muu HR HPV positiivne	3,9 (1,6–9,5)
Muu HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	7,5 (2,0–28,6)	Muu HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	3,2 (0,8–12,8)
HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	10,0 (3,0–32,7)	HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	7,4 (2,3–24,3)
Levimus	4,9%	Levimus	5,0%

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline tulemuslikkus, kasutades emakakaela proovimaterjali kogumise ja transportimise (CSCT, Cervical Specimen Collection and Transport) komplekti proove

CSCT proovimaterjal koguti naistelt plaanilise sõeluuringu või järelkontrolli ajal ning neid testiti Aptima HPV analüüsiga. CSCT proovimaterjalide jääke (n = 378), mille Aptima HPV analüüsi tulemus oli positiivne, testiti süsteemiga Tigris DTS System töötava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga. Iga proovimaterjali HPV genotüüp määrati kindlaks DNA genotüpeerimise testiga. Proovimaterjale, mille tulemused genotüpeerimise testidel (DNA ja Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs) ei ühildunud, testiti valideeritud pöördtranskriptaasi PCR-i sekveneerimise testiga, et teha kindlaks nende HPV 16, HPV 18 ja HPV 45 seisund. Määrati kindlaks Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline vastavus (positiivne ja negatiivne) suure riskiga HPV tüüpide 16, 18 ja 45 tuvastamisel. Tulemusi kujutab Tabel 17.

Tabel 17: Süsteemiga Tigris DTS System tehtava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline vastavus suure riskiga HPV tüüpide 16, 18 ja 45 tuvastamisel CSCT-proovimaterjalidest.

		Referentsmeetod				Kokku
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	
Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	125	0	1	0	126
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	0	43	0	1	44
	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	0	0	8	1	9
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	1	1	0	197	199
	Kokku	126	44	9	199	378

Pos = positiivne, neg = negatiivne

Positiivne vastavus: 98,3% (176/179) (95% CI: 95,2, 99,4)

Negatiivne vastavus: 99,0% (197/199) (95% CI: 96,4, 99,7)

Analüütiline tundlikkus

Tuvastuspiir (Limit of Detection, LoD) kliinilise piirväärtuse juures on kontsentratsioon, mis on positiivne (üle kliinilise piirväärtuse) 95% juhtudest. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi LoD määrati kindlaks individuaalseid negatiivseid kliinilisi vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proove testides, mida oli rikastatud eri kontsentratsiooniga HPV *in vitro* transkriptidega. Testiti kolmekümmet paralleeli igalt kopeerimistasemelt kõigi kolme reaktiivipartii korral ehk kokku 90 paralleeli. Testimine toimus 6 päeva jooksul, päevas tehti 3 analüüsiseeriat ja igal analüüsiseerial testiti 5 kindla genotüübi paralleeli. 95% tuvastuspiir (Tabel 18) arvutati iga lahjenduspaneeli positiivsete tulemuste probit-regressioonanalüüsi alusel.

Tabel 18: Tuvastuspiir Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliinilise piirväärtuse juures

Sihtväärtus	Tuvastuspiir* (95% CI)
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)

*Paralleele reaktsiooni kohta *in vitro* transkriptide korral ja rakku reaktsiooni kohta rakuliinide korral

Analüüsi kordustäpsus

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsust hinnati sama 22-liikmelise paneeliga kahes uuringus. Uuring 1 viidi läbi 3 välises testimiskeskuses, et määrata kindlaks analüüsi korratavus. Uuring 2 viidi läbi uuringukeskuses, et määrata kindlaks laborisisene kordustäpsus. Paneeli kuulusid 14 HPV 16 ja/või 18/45 suhtes positiivset liiget, mille kontsentratsioonid olid analüüsi tuvastuspiiril või sellest suuremad (eeldatav positiivsus: $\geq 95\%$), 5 HPV 16 ja/või 18/45 suhtes positiivset liiget, mille kontsentratsioonid olid analüüsi tuvastuspiirist väiksemad (eeldatav positiivsus: $> 0\%$ kuni $< 25\%$) ning 3 HPV-negatiivset liiget. HPV 16 ja/või 18/45 suhtes positiivsed paneeliliikmed valmistati ette, lisades HPV-ga nakatunud kultiveeritud rakke (SiHa, HeLa ja MS751; ATCC, Manassas, Virginia) vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjali jääkide kogumisse või lahjendades HPV 16, 18 ja/või 45 kliinilisi proove vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjali jääkide kogumiga. HPV-negatiivsed paneeliliikmed valmistati ette vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalide kogumiga.

Uuringus 1 läbisid 2 kasutajat igast 3 testimiskeskusest (1 instrument keskuse kohta) 2 Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tööloendit päevas 3 päeva jooksul. Testimiseks kasutati 1 reaktiivipartiid. Iga tööloend sisaldas 3 paralleeli igast reprodutseeritavuse paneeli liikmest. Iga paneeliliikme kohta testiti sada kaheksat (108) individuaalset proovikatsutit (3 keskus \times 1 instrument \times 2 kasutajat \times 1 partii \times 2 tööloendit päevas \times 3 päeva \times 3 paralleeli). Uuringus 2 testiti proove uuringukeskuses koha peal 20 päeva jooksul ja iga paneeliliikme kohta testiti kokku 162 reaktsiooni (1 keskus \times 3 instrumenti \times 3 kasutajat \times 3 partiid \times 2 tööloendit \times 3 paralleeli).

Paneeliliikmeid kirjeldavad Tabel 19a ja Tabel 19b ning toodud on vastavuse kokkuvõtte vastavalt HPV 16 ja HPV 18/45 eeldatavate tulemustega.

Tabel 19a: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus ja protsentuaalne vastavus HPV 16 eeldatavate tulemustega

Paneeli kirjeldus (rakku reaktsiooni kohta)	HPV 16 Eeldatav tulemus	Protsentuaalne vastavus (95% CI)	
		Uuring 1 (3 testimiskeskust)	Uuring 2 (1 testimiskeskus)
SiHa rakud (3,0 rakku)	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HeLa rakud (0,6 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 rakud (11,0 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliiniline proov 1	Positiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliiniline proov 1	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa rakud (1,6 rakku) ja HeLa rakud (3,3 rakku)	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa rakud (1,6 rakku) ja MS751 rakud (42,5 rakku)	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
SiHa rakud (15,7 rakku) ja HeLa rakud (0,3 rakku)	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa rakud (15,7 rakku) ja MS751 rakud (4,3 rakku)	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa rakud (1,6 rakku)	Positiivne	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
HeLa rakud (0,3 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
MS751 rakud (4,3 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliiniline proov 2	Positiivne	97,2 (104/107) (92,1, 99,0)	94,4 (152/161) (88,7, 97,0)
HPV 18/45 kliiniline proov 2	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa rakud (0,1 rakku)	Negatiivne	85,2 (92/108) (77,3, 90,7)	84,6 (137/162) (78,2, 89,3)
HeLa rakud (0,02 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 rakud (0,04 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliiniline proov 3	Negatiivne	95,4 (103/108) (89,6, 98,0)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
HPV 18/45 kliiniline proov 3	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV-negatiivne kliiniline proov 1	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivne kliiniline proov 2	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivne kliiniline proov 3	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = skoori usaldusvahemik

Märkus. Protsentuaalset vastavust võib olla mõjutanud lisamise, lahjendamise ja/või alikvootimise varieerumine.

Tabel 19b: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus ja protsentuaalne vastavus HPV 18/45 eeldatavate tulemustega

Paneeli kirjeldus (rakku reaktsiooni kohta)	Protsentuaalne vastavus (95% CI)		
	HPV 18/45 eeldatav tulemus	Uuring 1 (3 testimiskeskust)	Uuring 2 (1 testimiskeskus)
SiHa rakud (3,0 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
HeLa rakud (0,6 rakku)	Positiivne	93,5 (101/108) (87,2, 96,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
MS751 rakud (11,0 rakku)	Positiivne	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
HPV 16 kliiniline proov 1	Negatiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliiniline proov 1	Positiivne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
SiHa rakud (1,6 rakku) ja HeLa rakud (3,3 rakku)	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa rakud (1,6 rakku) ja MS751 rakud (42,5 rakku)	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
SiHa rakud (15,7 rakku) ja HeLa rakud (0,3 rakku)	Positiivne	63,9 (69/108) (54,5, 72,3)	67,7 (109/161) (60,1, 74,4)
SiHa rakud (15,7 rakku) ja MS751 rakud (4,3 rakku)	Positiivne	98,1 (106/108) (93,5, 99,5)	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)
SiHa rakud (1,6 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HeLa rakud (0,3 rakku)	Positiivne	71,3 (77/108) (62,1, 79,0)	92,5 (149/161) (87,4, 95,7)
MS751 rakud (4,3 rakku)	Positiivne	86,1 (93/108) (78,3, 91,4)	69,1 (112/162) (61,6, 75,7)
HPV 16 kliiniline proov 2	Negatiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	99,4 (160/161) (96,6, 99,9)
HPV 18/45 kliiniline proov 2	Positiivne	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	79,6 (129/162) (72,8, 85,1)
SiHa rakud (0,1 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HeLa rakud (0,02 rakku)	Negatiivne	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	86,4 (140/162) (80,3, 90,9)
MS751 rakud (0,04 rakku)	Negatiivne	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
HPV 16 kliiniline proov 3	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV 18/45 kliiniline proov 3	Negatiivne	80,6 (87/108) (72,1, 86,9)	81,5 (132/162) (74,8, 86,7)
HPV-negatiivne kliiniline proov 1	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV-negatiivne kliiniline proov 2	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivne kliiniline proov 3	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)

CI = skoori usaldusvahemik

Märkus. Protsentuaalset vastavust võib olla mõjutanud lisamise, lahendamise ja/või alikvootimise varieerumine.

Ristreaktiivsus

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi analüütilist spetsiifilisust hinnati vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjali jääkide kogumitega, mida lahjendati suhtes 1 : 2,9 STM-iga (võrreldav Aptima ülekandmise katsutisse kantud proovimaterjalidega) ning mida rikastati kultiveeritud bakterite, pärmi või seentega, kultiveeritud viirusega või HPV *in vitro* mittesiht-transkriptidega. Organisme ja analüüsi kontsentratsioone, mille korral ristreaktiivsust ei täheldatud, kujutab Tabel 20. Kriteeriumid uuringule, millega hinnati mikroorganismi leidumise mõju analüüsi spetsiifilisusele, põhinesid positiivsusel.

Tabel 20: Analüütilise spetsiifilisuse paneel: ilma ristreaktiivsuseta organismid ja kontsentratsioonid

Organism	Analüüsi kontsentratsioon ilma ristreaktiivsuseta	Organism	Analüüsi kontsentratsioon ilma ristreaktiivsuseta
Bakterid			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Campylobacter jejuni</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 × 10 ⁶ IFU/mL	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Clostridium difficile</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Prevotaella bivia</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Escherichia coli</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL		
Suure riskiga HPV mittesiht-genotüübid*			
HPV 31	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 56	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 33	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 58	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 35	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 59	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 39	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 66	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 51	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 68	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 52	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL		
Pärmid/algloomad			
<i>Candida albicans</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Trichomonas vaginalis**</i>	1 × 10 ⁶ rakk/mL
Viirused			
Adenoviirus	5,25 × 10 ⁷ PFU/mL	HIV-1	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
Tsütomegaloviirus	1,58 × 10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	<i>Herpes simplex</i> viirus 1	3,39 × 10 ⁶ TCID ₅₀ /mL

Tabel 20: Analüütilise spetsiifilisuse paneel: ilma ristreaktiivsuseta organismid ja kontsentratsioonid (*jätukub*)

Organism	Analüüsi kontsentratsioon ilma ristreaktiivsuseta	Organism	Analüüsi kontsentratsioon ilma ristreaktiivsuseta
Epstein-Barri viirus	$1,59 \times 10^5$ TD ₅₀ /mL	<i>Herpes simplex</i> viirus 2	$2,29 \times 10^6$ TCID ₅₀ /mL
Muud HPV mittesiht-genotüübid*			
HPV 6	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 53	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL
HPV 11	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 67	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL
HPV 26	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 69	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL
HPV 30	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 70	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL
HPV 34	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 73	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL
HPV 42	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 82	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL
HPV 43	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 85	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL
HPV 44	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL		

KMÜ = kolooniaid moodustavad ühikud, PFU = lüüsilaiaku moodustavad ühikud (Plaque Forming Units), TD₅₀ = transformatsiooniannus (Transformation Dose) 50, TCID₅₀ = koekultuuri nakatav annus (Tissue Culture Infective Dose) 50

*Testiti *in vitro* transkripti.

**Kuigi *Trichomonas vaginalis*'e korral ei täheldatud ristreaktiivsust, täheldati häiringuid (vt altpoolt).

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi analüütilist spetsiifilisust mikroorganismide juuresolekul hinnati sama paneeliga, mida kujutab Tabel 20, kuid mida rikastati veel väikeses kontsentratsioonis HPV-ga nakatunud SiHa rakkudega (1,6 raku reaktsiooni kohta) ja HPV-ga nakatunud HeLa rakkudega (0,3 raku reaktsiooni kohta). Kriteeriumid uuringule, millega hinnati mikroorganismi leidumise mõju analüüsi tundlikkusele, põhinesid positiivsusel. Mikroorganismide juuresolek ei häirinud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi, välja arvatud *Trichomonas vaginalis*'e (TV) korral. Häiringuid täheldati, kui TV-d leidis kontsentratsioonis üle 3×10^4 raku/mL.

Häiringud

Ainetega, mida kirjeldab Tabel 21, rikastati individuaalselt vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalide kogumit, mida oli lahjendatud suhtes 1 : 2,9 STM-iga, kasutades tabelis toodud kontsentratsioone. Kõiki aineid testiti Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga HPV-ga nakatunud kultiveeritud rakkude (SiHa, 1,6 rakku reaktsiooni kohta, ja HeLa, 0,3 rakku reaktsiooni kohta) juuresolekul ning puudumisel. Häiringuid täheldati, kui järgmiste ainete kontsentratsioon oli ettenähtust suurem: (massi/mahu) protsendiga 1% vaginaalsed libestid (mis sisaldavad polükvaaternium-15), (massi/mahu) protsendiga 0,03% antifungaalsed kreemid (mis sisaldavad tiokonasooli), (massi/mahu) protsendiga 0,3% lima, (massi/mahu) protsendiga 1% intravaginaalsed hormoonid (mis sisaldavad progesterooni).

Tabel 21: Ained, mida testiti võimalike häiringute suhtes Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga

Toote kategooria	Toote mark või tüüp	Suurim testitud kontsentratsioon, mis analüüsi ei häirinud*
Vaginaalne libesti	KY Natural Feeling Liquid	10% (mahu/mahu protsent)
	Up & Up (ettevõtte Target kaubamärk) Personal Lubricant Liquid	
	Astroglide**	1% (massi/mahu protsent)
Spermiitsid / rasestumisvastane geel	Vaginaalne rasestumisvastane vaht (Vaginal Contraceptive Foam, VCF)	10% (massi/mahu protsent)
	Vaginaalne rasestumisvastane geel Options Conceptrol Vaginal Contraceptive Gel	
Seenevastane kreem	Up & Up (ettevõtte Target kaubamärk) Miconazole 3	10% (massi/mahu protsent)
	Monistat 3 Combination Pack	
	Up & Up (ettevõtte Target kaubamärk) Tioconazole 1	0,03% (massi/mahu protsent)
Tupeloputuseseade	Summer's Eve Douche	10% (mahu/mahu protsent)
	Up & Up (ettevõtte Target kaubamärk) Feminine Douche	
Naiste spreid	Summer's Eve Feminine Deodorant Spray	10% (massi/mahu protsent)
	FDS Feminine Deodorant Spray	
Lima	Sigade mutsiin	0,3% (massi/mahu protsent)
Intravaginaalsed hormoonid	Estrace Vaginal Cream (östrogeen)	10% (massi/mahu protsent)
	Crinone Cream (progesteron)	1% (massi/mahu protsent)
Täisveri***	täisveri	5% (mahu/mahu protsent)
Leukotsüüdid	leukotsüüdid	1 × 10 ⁷ rakku/mL
Jää-äädikhappega pesemislahus [^]	Jää-äädikhape + lahus Cytolyt	2,6% (mahu/mahu protsent)

*Kontsentratsioon testitavas proovis; vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjal, mida on lahjendatud suhtes 1 : 2,9 STM-iga (võrreldav Aptima ülekandmise katsutisse kantud proovimaterjalidega).

**Libesti, mis sisaldab polükvaaternium-15.

***Täisveri häiris analüüsi, kui seda oli testitavas kontsentratsioon 10% (mahu/mahu protsent).

[^]Jää-äädikhappega pesemislahus valmistati ette, segades 1 osa jää-äädikhapet 9 osa lahusega Cytolyt, nagu on toodud süsteemi ThinPrep 2000 System kasutusjuhendis.

Süsteemi Panther System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus

Suure riskiga HPV-infektsiooni levimus on väga erinev ja seda mõjutavad mitmed tegurid, kõige rohkem vanus.^{19,20} Paljudes uuringutes on hinnatud HPV levimust HPV DNA tuvastamise alusel, aga vähestes on levimust hinnatud HPV onkogeense mRNA tuvastamise alusel. Laia geograafilise jaotusega ja mitmekülgse populatsiooniga (10 USA osariiki) erinevatest kliinilistest keskustest värvati naised (n = 18) osalema prospektiivses kliinilises uuringus CLEAR, et hinnata 14 suure riskiga HPV tüüpi tuvastavat Aptima HPV analüüsi.²¹ Proove uuringusse CLEAR värvatud naistelt, kelle süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemused olid positiivsed, hinnati eraldi kliinilises uuringus kolmes testimiskeskuses süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga. Kliinilises uuringus täheldatud HPV 16, 18/45 ning ülejäänud 11 suure riskiga HPV tüüpide levimus, mida hinnati süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV analüüsi ja Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga, kategoriseeriti üldiselt ja vanuserühma ning testimiskeskuse alusel. Süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi negatiivne tulemus viitab, et ei esine ühtki 14 suure riskiga HPV tüübist, ja neid tulemusi käsitleti analüüsimise eesmärgil kui süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid. Tabel 22 esitab tulemused kindlaks määramata tähendusega atüüpiliste lameepiteeli rakkude (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) ja intraepiteeliaalsele kahjustusele või maliignusele negatiivsete (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) populatsioonide kohta.

Tabel 22: Suure riskiga HPV mRNA levimus populatsioonides vanuserühma ja analüüsipiirkonna kohta ning kombineerituna

	Positiivsuse määr % (x/n)							
	ASC-US-i populatsioon (≥ 21-aastased)				NILM-i populatsioon (≥ 30-aastased)			
	HPV 16 pos	HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	11 muu HR* pos	HPV 16 pos	HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	11 muu HR* pos
Kõik	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)
Vanuserühm (aastad)								
21–29	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	N/A	N/A	N/A	N/A
30–39	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)
Testimiskeskus**								
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)

N/A = ei kohaldu (Not Applicable), HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne

Märkus. Naisi, kelle süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

* HPV tüübid 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68

** NILM-i populatsioonis ei testitud süsteemiga Panther System Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga kõiki uuritavaid, kelle süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemused olid negatiivsed. Testimiskeskuse järgi analüüsides korral määrati nende naiste tulemused juhuslikkuse alusel ühele 3 testimiskeskusest.

Süsteemi Panther System analüüsi tulemuslikkus

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliinilise uuringu kavand, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale

Süsteemiga Panther System tehtavat Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi hinnati nõusoleku andnud naistelt kogutud tsütoloogiliste referentsproovimaterjalide abil USA prospektiivse mitmekeskuselise uuringu CLEAR käigus. Uuring CLEAR viidi läbi, et määrata kindlaks süsteemiga Tigris DTS System tehtava Aptima HPV analüüsi kliiniline tulemuslikkus 2. astme tservikaalse intraepiteliaalse neoplaasia või raskema tservikaalse haiguse (\geq CIN2) tuvastamisel. Naised värvati emakakaelavähi plaanilise sõeluuringu ajal võetud vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep referentsproovide tulemuse alusel kas ASC-US-i uuringusse või NILM-i uuringusse. ASC-US-i uuringu populatsioon hõlmas 21-aastaseid ja vanemaid naisi, kelle kohta olid teada ASC-US-i tsütoloogia tulemused, ning NILM-i uuringu populatsioon hõlmas 30-aastaseid ja vanemaid naisi, kelle kohta olid teada NILM-i tsütoloogia tulemused.

Analüüsiti laia geograafilise jaotuse ja mitmekülgse populatsiooniga 18 kliinilisest keskusest (peamiselt sünnitusabi ja günekoloogia kliinikud) värvatud naisi. Uuringu CLEAR ajal analüüsiti tsütoloogiliste referentsproovimaterjalide jääke nii süsteemiga Tigris DTS System tehtava Aptima HPV analüüsi kui ka USA Toidu- ja Raviameti (FDA) heakskiidetud HPV DNA testiga. Sobivaid tsütoloogiliste referentsproovimaterjalide jääke uuringust CLEAR testiti süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV analüüsiga. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliinilise uuringu jaoks testiti tsütoloogiliste referentsproovimaterjalide jääke süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga.

Kõik ASC-US-i uuringusse värvatud naised suunati kolposkoopiale, sõltumata HPV testi tulemustest. Tehti emakakaelakanali abrasioonbiopsia (endocervical curettage, ECC) ja emakakaela puurbiopsiad (1 biopsia igast 4 kvadrantist). Nähtava kolde korral tehti puurbiopsia (suunatud meetod, 1 biopsia kolde kohta) ja ilma nähtavate kolleteta kvadrantidest võeti biopsia lame- ning silinderepiteeli ühendusjoonelt (juhuslik meetod).

NILM-i uuringus suunati esialgseks hindamiseks kolposkoopiale naised, kelle süsteemiga Tigris DTS System tehtava Aptima HPV analüüsi ja/või USA Toidu- ja Raviameti (FDA) heakskiidetud HPV DNA testi tulemus oli positiivne, ning juhuslikult valitud naised, kelle mõlema analüüsi tulemused olid negatiivsed. Kõigile kolposkoopiale tulnud naistele tehti abrasioonbiopsia. Puurbiopsiad tehti vaid nähtavatest kolletest (otsene meetod, 1 biopsia kolde kohta). NILM-i uuringu naiste, kellelt \geq CIN2 rakke ei leitud, järeluuring on praeguseks käimas 3 aastat ja naised käivad iga-aastastel tsütoloogilise uuringuga visiitidel. Naised, kellelt leitakse järeluuringu perioodil tsütoloogilisel uuringul ASC-US või raskema astme tulemus, suunatakse kolposkoopiale, kus kasutatakse esialgse hindamisega sama biopsia protseduuri.

Haiguse seisundi määras kindlaks konsensuslik histoloogiliste proovide hindamiskomisjon, kus tulemusega nõustusid vähemalt 2 kogenud patoloogi. Kogenud patoloogid pimendati naiste HPV seisundi ja tsütoloogilise uuringu tulemuste ning üksteise määratud histoloogilise diagnoosi suhtes. Valikunihke vältimiseks pimendati uurijad, klinitsistid ja naised HPV testi tulemuste suhtes kuni kolposkoopiaviisiidil käimiseni.

Selleks, et valideerida süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ettenähtud kasutust astmelise analüüsina Aptima HPV analüüsi järgi positiivse proovi korral, tehti Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs kõigile tsütoloogiliste referentsproovimaterjalide jääkidele kõigilt hinnatavatelt naistelt ASC-US-i uuringus ja NILM-i uuringus, kelle süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemus oli positiivne. Hinnati süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliinilist tulemuslikkust \geq CIN2 ja 3. astme tservikaalse intraepiteliaalse neoplaasia või raskema tservikaalse haiguse (\geq CIN3) tuvastamisel.

ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline tulemuslikkus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale

21-aastaseid ja vanemaid hinnatavaid naisi, kelle kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused ja süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi positiivsed tulemused ja kelle tsütoloogilised referentsproovid sobisid süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga testimiseks, oli kokku 404. Neist 45 naisel ei olnud selles uuringus testimiseks saadaval piisava mahuga tsütoloogilisi referentsproove ja 6 naisel oli määramata haiguse diagnoos; pärast puuduvate väärtuste analüüsi jäeti nemad tulemuslikkuse arvutustest välja. 353 hinnatava naise, kelle haiguse seisund oli lõplikult kindlaks määratud, süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused olid süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi positiivse tulemuse järgse astmelise analüüsi alusel kehtivad. Kuuekümne seitsmel (67) naisel oli \geq CIN2 ja 30 naisel oli \geq CIN3.

353 hinnatavast naisest, kelle süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemused olid positiivsed, oli 118 naisel ka süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused positiivsed, mis viitas HPV 16 ja/või HPV 18/45 esinemisele; 235 tulemused olid negatiivsed, mis viitas ühe või enama Aptima HPV analüüsiga tuvastatud muu 11 suure riskiga HPV tüübi esinemisele (st HPV tüübid 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68). Lisaks oli 539 21-aastaselt ja vanemal hinnataval naisel, kelle kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused, süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemus negatiivne. Aptima HPV analüüsi negatiivne tulemus viitab, et ei esine ühtki 14 suure riskiga HPV tüübist, ja neid tulemusi käsitleti analüüsivõime eesmärgil kui süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid. \geq CIN2 ja \geq CIN3 levimus hinnatavatel naistel, kelle kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused, oli vastavalt 9,1% ja 3,8%. Süsteemiga Panther System tehtud testide alusel kujutab Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemusi Aptima HPV analüüsi tulemuste ja konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi järgi Tabel 23.

Tabel 23: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi alusel

Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT Analüüsi tulemus*	Tõlgendamine	Konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoos						
			Määramata**	Normaalne	CIN1	CIN2	CIN3	Vähk	Kokku
Positiivne	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	HPV 16 pos	1	26	18	11	15	0	71
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	HPV 18/45 pos	3	23	16	2	3	1	48
	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	Muu HR HPV pos	2	132	70	23	10	0	237
Kokku			6	182	104	37	29	1	359
Negatiivne	HPV 16/18/45 neg***	HR HPV neg	13	450	75	10	4	0	552
Kokku			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, CIN1 = 1. astme tservikaalne intraepiteliaalne neoplasia (Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1), HR = suur risk (High-risk),

neg = negatiivne, pos = positiivne

*Kõigi proovide tulemused olid lõplikud (pärast lõplikku analüüsi või protseduuripõhiste esialgsete kehtetute tulemuste lahendamist).

**19 naist tulid küll kolposkoopiaviisidile, kuid neile ei õnnestunud diagnoosi määramine järgmistel põhjustel: saadi < 5 biopsiaproovi, millest kõigi histoloogiline tulemus oli normaalne/CIN1 (n = 15), ei saadud biopsiaproove (n = 3) ning biopsiaklaasid läksid kaduma (n = 1).

***Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsivõime eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

****Ühel naisel oli adenokartsinoom *in situ* (AIS).

Haiguse (\geq CIN2 ja \geq CIN3) absoluutset riski Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuse ja Aptima HPV analüüsi tulemuse järgi kujutab Tabel 24. \geq CIN2 risk HPV tüüpidega 16, 18 ja/või 45 naistel oli 28,8%, võrreldes 14,0% naistega, kellel oli üks või mitu ülejäänud 11-st suure riskiga HPV tüübist, ning 2,6% naistega, kellel ei olnud suure riskiga HPV tüüpi. Absoluutset riski vanuserühma järgi kujutab Tabel 25.

Tabel 24: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 absoluutne risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi alusel

Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT analüüsi tulemus	Tõlgendamine	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluutne risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)
Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Pos või neg	HR HPV pos	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Levimus			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tabel 25: ASC-US-i ≥ 21-aastaste populatsioon: ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 absoluutne risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi alusel vanuserühma järgi

	Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT analüüsi tulemus	Tõlgendamine	≥ CIN2	≥ CIN3
				Absoluutne risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)
21–29-aastased	Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Pos või neg	HR HPV pos	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Levimus				13,5% (52/385)	5,5% (21/385)
30–39-aastased	Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Pos või neg	HR HPV pos	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Levimus				7,6% (19/251)	3,2% (8/251)
≥ 40-aastased	Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Pos või neg	HR HPV pos	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Levimus				3,9% (10/256)	2,0% (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Haiguse suhtelist riski Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi positiivsete ja negatiivsete tulemuste järgi kujutab Tabel 26. Naistel, kellel oli HPV tüüp 16, 18 ja/või 45, oli 11,1 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 ja 22,8 korda suurema tõenäosusega \geq CIN3, võrreldes ilma suure riskiga HPV tüüpideta naistega. Naistel, kellel oli HPV tüüp 16, 18 ja/või 45, oli 2,1 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 ja 4,0 korda suurema tõenäosusega \geq CIN3, võrreldes naistega, kellel oli üks või mitu ülejäänud 11-st suure riskiga HPV tüübist.

Tabel 26: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 suhteline risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi alusel

Aptima analüüsi tulemuste tõlgendamine*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Suhteline risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs HR HPV negatiivne	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs Muu HR HPV positiivne	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Muu HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Levimus	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval), HR = suur risk (High-risk)

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tõenäosuste suhteid (\geq CIN2 ja \geq CIN3) Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuste järgi kujutab Tabel 27. HPV tüüp 16, 18 ja/või 45 oli 4,1 korda suurema tõenäosusega naistel, kellel oli \geq CIN2, ja 5,2 korda suurema tõenäosusega naistel, kellel oli \geq CIN3.

Tabel 27: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 tõenäosuste suhted Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste alusel

Aptima analüüsi tulemuste tõlgendamine*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Tõenäosuste suhe (95% CI)	Tõenäosuste suhe (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Muu HR HPV positiivne	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
HR HPV negatiivne	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval), HR = suur risk (High-risk)

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline tulemuslikkus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale

Kokku oli 512 hinnatavat 30-aastast ja vanemat naist, kelle kohta olid olemas NILM-i tsütoloogia tulemused ja süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi positiivsed tulemused ning kelle tsütoloogilised referentsproovid sobisid testimiseks Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga. Neist 21 naisel (kellest 11 tulid kolposkoopiale ja 10 ei tulnud) ei olnud selles uuringus testimiseks saadaval piisava mahuga tsütoloogilisi referentsproove; pärast puuduvate väärtuste analüüsi jäeti nemad tulemuslikkuse arvutustest välja. 491 hinnataval naisel olid kehtivad Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused. Neist tulid 273 kolposkoopiale. Neljateistkümmel (14) naisel oli \geq CIN2 ja 10 naisel \geq CIN3; 245 naisel oli histoloogiline tulemus normaalne/CIN1; 14 naisel oli haiguse seisund määramata.

259 hinnatavast naisest, kelle haiguse seisund oli lõplikult kindlaks määratud ja süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemused positiivsed, oli 65 naisel ka süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused positiivsed, mis viitas HPV 16 ja/ või HPV 18/45 esinemisele; 194 tulemused olid negatiivsed, mis viitas ühe või enama muu 11 suure riskiga HPV tüübi esinemisele. Lisaks oli 549 30-aastasel ja vanemal hinnataval naisel, kelle kohta olid olemas NILM-i tsütoloogia tulemused ja lõplikult kindlaks määratud haiguse seisund, süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemus negatiivne. Aptima HPV analüüsi negatiivne tulemus viitab, et ei esine ühtki 14 suure riskiga HPV tüübist, ja neid tulemusi käsitleti analüüsamise eesmärgil kui süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemusi Aptima HPV analüüsi tulemuste ja konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi alusel kujutab Tabel 28.

Tabel 28: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi alusel

Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT Analüüsi tulemus*	Tõlgendamine	Konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoos						
			Määramata**	Normaalne	CIN1	CIN2	CIN3	Vähk	Kokku
Positiivne	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	HPV 16 pos	2	28	0	0	3	1	34
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	HPV 18/45 pos	1	28	1	1	0	2	33
	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	0	1	0	0	0	0	1
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	Muu HR HPV pos	11	175	12	3	4	0	205
Kokku			14	232	13	4	7	3	273
Negatiivne	HPV 16/18/45 neg***	HR HPV neg	31	527	16	5	1	0	580
Kokku			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne

*Kõigi proovide tulemused olid lõplikud ja kehtivad (pärast esialgset analüüsi või protseduuripõhiste esialgsete kehtetute tulemuste lahendamist).

**45 naist tulid küll kolposkoopiavisiidile, kuid neile ei õnnestunud diagnoosi määramine järgmistel põhjustel: konsensust ei saavutatud ebapiisavate proovide tõttu (n = 29), biopsiat ei tehtud muude patsiendiga seotud tegurite tõttu (n = 13) ning biopsiat ei tehtud või ei vaadatud üle vigade tõttu (n = 3).

***Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsamise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

****Kolmel naisel oli adenokartsinoom *in situ* (AIS).

491 naisest, kellel olid positiivsed süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemus ja Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemus, oli 232 naisel verifitseerimata (sh määramata) haiguse seisund (Tabel 29). 10 348 naisest, kellel oli esialgses uuringus CLEAR negatiivne Aptima HPV analüüsi tulemus, oli 9 799-l verifitseerimata haiguse seisund. Kuna uuring oli kavandatud nii, et kolposkoopiale suunati vaid juhuslikult valitud naised, kelle nii süsteemiga Tigris DTS System tehtud Aptima HPV analüüsi kui ka USA Toidu- ja Ravimiameti (FDA) heakskiidetud DNA testi tulemused olid negatiivsed, oli selles rühmas verifitseerimata haiguse seisundiga naiste osakaal suur (96,2%). Selle verifitseerimisnihe korrigeerimiseks kasutati mitmese imputeerimise meetodit, millega hinnati nende naiste arvu, kellel oli haigus, mis oleks tuvastatud juhul, kui kõigile naistele oleks tehtud kolposkoopia. Esitatud on nii korrigeeritud verifitseerimisnihega hinnanguline tulemuslikkus kui ka korrigeerimata hinnanguline tulemuslikkus nende 808 naise alusel, kelle haiguse seisund oli verifitseeritud.

Tabel 29: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: hinnatavate NILM-i naiste klassifitseerimine Aptima HPV analüüsi, Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi, HPV DNA testi tulemuste, haiguse seisundi (\geq CIN2 ja \geq CIN3) ning haiguse verifitseerimise seisundi alusel

Aptima HPV analüüsi tulemus*	AHPV-GT Analüüsi tulemus*	HPV DNA test	Naisi kokku	Verifitseeritud haiguse seisund: \geq CIN2		Verifitseeritud haiguse seisund: \geq CIN3		Verifitseerimata haiguse seisund
				Haigusega naised (\geq CIN2)	Haiguseta naised (< CIN2)	Haigusega naised (\geq CIN3)	Haiguseta naised (< CIN3)	Teadmata haiguse seisundiga naised (% teadmata)
Positiivne	Positiivne	Positiivne	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Positiivne	Negatiivne	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Positiivne	Tulemus puudub**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negatiivne	Positiivne	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Negatiivne	Negatiivne	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Negatiivne	Tulemus puudub**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Kokku			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
Negatiivne	N/A***	Positiivne	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	N/A***	Negatiivne	9 467	2	362	0	364	9 103 (96,2%)
	N/A***	Tulemus puudub**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Kokku			10 839	20	788	11	797	10 031 (92,5%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, N/A = ei kohaldu (Not Applicable)

*Kõigi proovide tulemused olid lõplikud ja kehtivad (pärast esialgset analüüsi või protseduuripõhiste esialgsete kehtetute tulemuste lahendamist).

**616 naisel, kellel olid Aptima HPV analüüsi tulemused, ei olnud HPV DNA testi tulemusi, peamiselt tsütoloogilise proovimaterjali ebapiisava mahu tõttu.

***Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Haiguse (\geq CIN2 ja \geq CIN3) korrigeeritud absoluutset riski Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuse ja Aptima HPV analüüsi tulemuse järgi kujutab Tabel 30a. \geq CIN2 risk HPV tüüpide 16, 18 ja või 45-ga naistel oli 10,8%, võrreldes 3,8% naistega, kellel oli üks või mitu ülejäänud 11-st suure riskiga HPV tüübist, ning 1,0% naistega, kellel ei olnud ühtki suure riskiga HPV tüüpi. Haiguse korrigeerimata absoluutseid riske kujutab üldisena Tabel 30b ja vanuserühma järgi Tabel 31.

Tabel 30a: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 absoluutne risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi (korrigeeritud verifitseerimisnihega hinnangulised tulemused)

Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT analüüsi tulemus	Tõlgendamine	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluutne risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)
Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	0,0	0,0
	HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Pos või neg	HR HPV pos	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Levimus			1,1%	0,8%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne, N/A = ei kohaldu (Not Applicable)

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsamise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tabel 30b: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 absoluutne risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi (korrigeerimata hinnangulised tulemused)

Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT analüüsi tulemus	Tõlgendamine	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluutne risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)
Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Pos või neg	HR HPV pos	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Levimus			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne, N/A = ei kohaldu (Not Applicable)

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsamise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tabel 31: NILM-i ≥ 30 -aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 absoluutne risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste alusel vanuserühma järgi (korrigeerimata hinnangulised tulemused)

	Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT analüüsi tulemus	Tõlgendamine	\geq CIN2	\geq CIN3
				Absoluutne risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)
30–39-aastased	Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	N/A (0/0)	N/A (0/0)
		HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Pos või neg	HR HPV pos	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
			Levimus	2,4% (9/378)	1,6% (6/378)
≥ 40 -aastased	Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Pos või neg	HR HPV pos	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Negatiivne	HPV 16/18/45 neg*	HR HPV neg	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
			Levimus	2,6% (11/430)	1,2% (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs, HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne, N/A = ei kohaldu (Not Applicable)

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Haiguse suhtelist riski Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi positiivsete ja negatiivsete tulemuste järgi kujutavad Tabel 32 (korrigeeritud verifitseerimisnihkega) ja Tabel 33 (korrigeerimata). Naistel, kellel oli HPV tüüp 16, 18 ja/või 45, oli 12,7 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 ja 18,4 korda suurema tõenäosusega \geq CIN3, võrreldes ilma suure riskiga HPV tüüpideta naistega. Naistel, kellel oli HPV tüüp 16, 18 ja/või 45, oli 2,9 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 ja 3,8 korda suurema tõenäosusega \geq CIN3, võrreldes naistega, kellel oli üks või mitu ülejäänud 11-st suure riskiga HPV tüübist.

Tabel 32: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 suhteline risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi (korrigeeritud verifitseerimisnihkega hinnangulised tulemused)

Aptima analüüsi testi tõlgendamine*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Suhteline risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 pos vs HR HPV neg	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, > 999)
HPV 16 ja/või 18/45 pos vs Muu HR HPV pos	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Muu HR HPV pos vs HR HPV neg	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
HR HPV pos vs HR HPV neg	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Levimus	1,1%	0,8%

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval), HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsamise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tabel 33: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 suhteline risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi (korrigeerimata hinnangulised tulemused)

Aptima analüüsi testi tõlgendamine*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Suhteline risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 pos vs HR HPV neg	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
HPV 16 ja/või 18/45 pos vs Muu HR HPV pos	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Muu HR HPV pos vs HR HPV neg	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
HR HPV pos vs HR HPV neg	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Levimus	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval), HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsamise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tõenäosuste suhteid (\geq CIN2 ja \geq CIN3) Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuse järgi kujutavad Tabel 34 (korrigeeritud verifitseerimisnihega) ja Tabel 35 (korrigeerimata). HPV tüüp 16, 18 ja/või 45 oli 17,1 korda suurema tõenäosusega naistel, kellel oli \geq CIN2, ja 21,9 korda suurema tõenäosusega naistel, kellel oli \geq CIN3.

Tabel 34: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 tõenäosuste suhted Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi (korrigeeritud verifitseerimisnihega hinnangulised tulemused)

Aptima analüüsi tulemuste tõlgendamine*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Tõenäosuste suhe (95% CI)	Tõenäosuste suhe (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Muu HR HPV positiivne	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
HR HPV negatiivne	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval), HR = suur risk (High-risk)

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsivahemik eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tabel 35: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 tõenäosuste suhted Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi (korrigeerimata hinnangulised tulemused)

Aptima analüüsi tulemuste tõlgendamine*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Tõenäosuste suhe (95% CI)	Tõenäosuste suhe (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Muu HR HPV positiivne	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
HR HPV negatiivne	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval), HR = suur risk (High-risk)

*Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsivahemik eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline tulemuslikkus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale koguti Kanada naistelt, kes suunati uuringule ühe või mitme kõrvalekaldega Pap-testi, HPV-infektsiooni või muu põhjuse tõttu. Igast proovist kanti alikvoot (0,5 mL) Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse ja seejärel töödeldi Aptima ülekandmise lahusega. Igast proovimaterjalist testiti üht paralleeli Aptima HPV analüüsiga (n = 481). Seejärel testiti positiivseid proove Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsiga ning tulemusi kujutab Tabel 36. Sarnased tulemused saadi kaubanduslikult kättesaadava HPV PCR-testiga, mis eristab HPV tüüpe 16 ja 18, aga mitte 45, teistest suure riskiga genotüüpidest. Haiguse suhtelist riski genotüübi suhtes positiivsete ja negatiivsete tulemuste vahel kujutab Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja HPV PCR-testi kohta Tabel 37.

Tabel 36: ≥ CIN3 absoluutne risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV PCR-testi tulemuste järgi

HR HPV tulemus	Genotüübi tulemus	Tõlgendamine	Aptima absoluutne risk ≥ CIN3 (95% CI)	HPV PCR-i absoluutne risk ≥ CIN3 (95% CI)
Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45* pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45* pos	12,5 (7,6–17,3)	14,4 (10,4–18,1)
	HPV 16 pos ja HPV 18/45* neg	Ainult HPV 16 pos	16,4 (9,2–23,9)	16,8 (11,6–21,9)
	HPV 16 neg ja/või HPV 18/45* pos	Ainult HPV 18/45* pos	3,3 (0,1–13,2)	7,1 (1,0–18,8)
	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45* pos	HPV 16 ja HPV 18/45* pos	33,3 (1,8–83,7)	14,3 (0,7–49,9)
	HPV 16 neg ja/või HPV 18/45* neg	Muu HR HPV pos	2,0 (1,0–3,1)	2,1 (1,1–3,3)
	Pos või neg	HR HPV pos	10,2 (8,4–11,7)	8,5 (7,0–9,5)
Negatiivne**	HPV 16 neg ja/või HPV 18/45* neg	HR HPV neg	1,0 (0,2–2,4)	1,1 (0,3–2,8)
Levimus (%)			4,0%	5,0%

HR = suur risk (High-risk), pos = positiivne, neg = negatiivne

*HPV PCR-test eristab vaid tüüpe HPV 16 ja HPV 18 ülejäänud 12-st suure riskiga genotüübist (sh HPV 45).

**Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsimise eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid.

Tabel 37: ≥ CIN3 suhteline risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV PCR-testi tulemuste järgi

Aptima analüüsi tulemused		HPV PCR-testi tulemused	
Analüüsi tõlgendamine	Suhteline risk ≥ CIN3 (95% CI)	Analüüsi tõlgendamine	Suhteline risk ≥ CIN3 (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs HR HPV negatiivne	13,1 (3,7-45,9)	HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs HR HPV negatiivne	12,6 (3,8-41,9)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs muu HR HPV positiivne	2,0 (0,7-5,4)	HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs muu HR HPV positiivne	3,9 (1,6-9,5)
Muu HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	6,6 (1,6-27,1)	Muu HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	3,2 (0,8-12,8)
HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	10,7 (3,3-35,1)	HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	7,4 (2,3-24,3)
Levimus	4,0%	Levimus	5,0%

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline tulemuslikkus, kasutades emakakaela proovimaterjali kogumise ja transportimise (CSCT, Cervical Specimen Collection and Transport) komplekti proove

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuslikkust hinnati CSCT proovide alusel, mis koguti naistelt, kes kõrvalekaldega Pap-testi tõttu järelevisiidile suunati. Proovimaterjale testiti esialgu Aptima HPV analüüsiga (n = 651). Proovimaterjale, mille Aptima HPV analüüsi tulemus oli positiivne (n = 414), testiti seejärel Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga nii süsteemis Tigris DTS System kui ka süsteemis Panther System.

Määrati kindlaks süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline vastavus suure riskiga HPV tüüpide 16, 18 ja 45 tuvastamisel, kasutades referentsmeetodina süsteemiga Tigris DTS System saadud tulemust. Arvutati vastavuse positiivsed ja negatiivsed protsendid ning vastavad 95% skoori usaldusvahemikud. Tulemusi kujutab Tabel 38.

Tabel 38: Süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline vastavus suure riskiga HPV tüüpide 16, 18 ja 45 tuvastamisel CSCT-proovimaterjalidest.

		Süsteemi Tigris DTS System tulemus				Kokku
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	
Süsteemi Panther System tulemus	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	194	0	1	3	198
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	0	34	0	0	34
	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	0	0	7	0	7
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	1	1	0	173	175
	Kokku	195	35	8	176	414

Pos = positiivne, neg = negatiivne

Positiivne vastavus: 98,7% (235/238) (95% CI: 96,4, 99,6)

Negatiivne vastavus: 98,3% (173/176) (95% CI: 95,1, 99,4)

Analüütiline tundlikkus

Tuvastuspiir (Limit of Detection, LoD) kliinilise piirväärtuse juures on kontsentratsioon, mis on positiivne (üle kliinilise piirväärtuse) 95% juhtudest. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi LoD määrati hinnanguliselt kindlaks, testides individuaalseid või kogumiks ühendatud negatiivseid kliinilisi vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale, mida oli rikastatud eri kontsentratsioonid HPV *in vitro* transkriptide või HPV-ga nakatunud kultiveeritud rakkudega (SiHa, HeLa ja MS751; ATCC, Manassas, Virginia). *In vitro* transkriptide paneelide korral testiti 60 paralleeli igalt kopeerimistasemelt mõlema reaktiivipartii korral ehk kokku 120 paralleeli. Rakuliini paneelide korral testiti 30 paralleeli igalt kopeerimistasemelt mõlema reaktiivipartii korral ehk kokku 60 paralleeli. Testimine toimus kaheksa päeva jooksul, päevas tehti minimaalselt kolm analüüsi ja igal analüüsiseerial testiti viit kindla genotüübi paralleeli. 95% tuvastuspiir (Tabel 39) arvutati iga lahjenduspaneeli positiivsete tulemuste probit-regressioonanalüüsi alusel.

Tabel 39: Tuvastuspiir Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliinilise piirväärtuse juures

Sihtväärtus	Tuvastuspiir* (95% CI)
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)

*Paralleelele reaktsiooni kohta *in vitro* transkriptide korral ja rakku reaktsiooni kohta rakuliinide korral

Analüüsi kordustäpsus

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsust hinnati sama 24-liikmelise paneeliga kahes uuringus. Uuring 1 viidi läbi 3 välises testimiskeskuses, et määrata kindlaks analüüsi korratavus. Uuring 2 viidi läbi uuringukeskuses, et määrata kindlaks laborisisene kordustäpsus. Paneeli kuulusid 17 HPV 16 ja/või 18/45 suhtes positiivset liiget, mille kontsentratsioonid olid analüüsi tuvastuspiiril või sellest suuremad (eeldatav positiivsus: $\geq 95\%$), 3 HPV 16 ja/või 18/45 suhtes positiivset liiget, mille kontsentratsioonid olid analüüsi tuvastuspiirist väiksemad (eeldatav positiivsus: $> 0\%$ kuni $< 25\%$) ning 4 HPV-negatiivset liiget. HPV 16 ja/või 18/45 suhtes positiivsed paneeliliikmed valmistati ette, lisades *in vitro* transkripti või HPV-ga nakatunud kultiveeritud rakke (SiHa, HeLa ja MS751; ATCC, Manassas, Virginia) vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalijääkide kogumisse või lahjendades HPV 16, 18 ja/või 45 kliinilisi proovimaterjale vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalijääkide kogumiga. HPV-negatiivsed paneeliliikmed valmistati ette vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalide kogumiga või lahusega PreservCyt.

Uuringus 1 läbisid 2 kasutajat igast 3 testimiskeskusest (1 instrument keskuse kohta) 2 Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tööloendit päevas 3 päeva jooksul. Testimiseks kasutati 2 reaktiivpartiit. Iga tööloend sisaldas 3 paralleeli igast reprodutseeritavuse paneeli liikmest. Iga paneeliliikme kohta testiti sada kaheksat (108) individuaalset proovikatsutit (3 keskust \times 1 instrument \times 2 kasutajat \times 2 partiit \times 3 päeva \times 3 paralleeli). Uuringus 2 testiti proove uuringukeskuses koha peal 13 päeva jooksul ja iga paneeliliikme kohta testiti kokku 162 reaktsiooni (1 keskus \times 3 instrumenti \times 3 kasutajat \times 3 partiit \times 2 tööloendit \times 3 paralleeli).

Paneeliliikmeid kirjeldavad Tabel 40a ja Tabel 40b ning toodud on vastavuse kokkuvõtte vastavalt HPV 16 ja HPV 18/45 eeldatavate tulemustega.

Tabel 40a: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus ja protsentuaalne vastavus HPV 16 eeldatavate tulemustega

Paneeli kirjeldus (koopiat või rakku reaktsiooni kohta)	HPV 16 Eeldatav tulemus	Protsentuaalne vastavus (95% CI)	
		Uuring 1 (3 testimiskeskust)	Uuring 2 (1 testimiskeskus)
HPV 16 IVT (240 koopiat)	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 koopiat)	Negatiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 koopiat)	Negatiivne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV 16 kliiniline proov 1	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliiniline proov 1	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa rakud (4 rakku) ja HeLa rakud (0,7 rakku)	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa rakud (0,4 rakku) ja HeLa rakud (7 rakku)	Positiivne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
SiHa rakud (0,4 rakku)	Positiivne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HeLa rakud (0,7 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 rakud (0,2 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
HPV 16 IVT (24 koopiat)	Positiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 koopiat)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 koopiat)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliiniline proov 2	Positiivne	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
HPV 16 kliiniline proov 3	Positiivne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HPV 18/45 kliiniline proov 2	Negatiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliiniline proov 3	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa rakud (0,001 rakku)	Negatiivne	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
HeLa rakud (0,001 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 rakud (0,006 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivne kliiniline proov 1	Negatiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivne kliiniline proov 2	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivne PreservCyt 1	Negatiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivne PreservCyt 2	Negatiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = skoori usaldusvahemik

Märkus. Protsentuaalset vastavust võib olla mõjutanud lisamise, lahjendamise ja/või alikvootimise varieerumine.

Tabel 40b: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus ja protsentuaalne vastavus HPV 18/45 eeldatavate tulemustega

Paneeli kirjeldus (koopiat või rakku reaktsiooni kohta)	Protsentuaalne vastavus (95% CI)		
	HPV 18/45 eeldatav tulemus	Uuring 1 (3 testimiskeskust)	Uuring 2 (1 testimiskeskus)
HPV 16 IVT (240 koopiat)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 koopiat)	Positiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 koopiat)	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliiniline proov 1	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliiniline proov 1	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa rakud (4 rakku) ja HeLa rakud (0,7 rakku)	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa rakud (0,4 rakku) ja HeLa rakud (7 rakku)	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa rakud (0,4 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HeLa rakud (0,7 rakku)	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 rakud (0,2 rakku)	Positiivne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 koopiat)	Negatiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 koopiat)	Positiivne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 koopiat)	Positiivne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
HPV 16 kliiniline proov 2	Negatiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliiniline proov 3	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliiniline proov 2	Positiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
HPV 18/45 kliiniline proov 3	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa rakud (0,001 rakku)	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
HeLa rakud (0,001 rakku)	Negatiivne	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
MS751 rakud (0,006 rakku)	Negatiivne	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
HPV-negatiivne kliiniline proov 1	Negatiivne	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivne kliiniline proov 2	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivne PreservCyt 1	Negatiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivne PreservCyt 2	Negatiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = skoori usaldusvahemik

Märkus. Protsentuaalset vastavust võib olla mõjutanud lisamise, lahjendamise ja/või alikvootimise varieerumine.

Ristreaktiivsus

Potentsiaalselt ristreaktiivseid organisme Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi korral testiti süsteemiga Tigris DTS System. Tulemusi vt süsteemi Tigris DTS System jaotise alajaotisest *Ristreaktiivsus* (Tabel 20).

Häiringud

Potentsiaalselt häirivaid aineid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi korral testiti süsteemiga Tigris DTS System. Tulemusi vt süsteemi Tigris DTS System jaotise alajaotisest *Häiringud* (Tabel 21).

Bibliograafia

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. Suntutum, 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. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer.* 108(3):329-33. Erratum in: *Int J Cancer.* 108(6):945.
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. Vaadatud 22. märtsil 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. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem.* 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem.* 35:8429-8438.
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

Hologic BVBA
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Klienditugi: +1 800 442 9892
customersupport@hologic.com

Tehniline tugi: +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

Lisakontaktandmeid vt veebilehelt www.hologic.com.

See toode on mõeldud kasutamiseks vaid inimeste *in vitro* diagnostikas.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, PreservCyt, ThinPrep ja Tigris on ettevõtte Hologic, Inc. ja/või selle tütarettevõtete kaubamärgid ja/või registreeritud kaubamärgid Ameerika Ühendriikides ja/või teistes riikides.

RAININ on ettevõtte Rainin Instruments, LLC kaubamärk.

SUREPATH ja PREPSTAIN on ettevõtte TriPath Imaging, Inc. kaubamärgid.

Kõik muud kaubamärgid, mis võivad sellel pakendi infolehel esineda, kuuluvad nende vastavatele omanikele.

Toode võib olla ühe või enama veebisaidil www.hologic.com/patents loetletud USA patendi kaitse all.

© 2007–2019 Hologic, Inc. Kõik õigused reserveeritud.
AW-11504-2701 Rev. 010

2019-06