

Προσδιορισμός Aptima™ HPV (Σύστημα Panther™)

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

Γενικές πληροφορίες	2
Χρήση για την οποία προορίζεται	2
Περίληψη και επεξήγηση της εξέτασης	2
Αρχές της διαδικασίας	3
Περίληψη των χαρακτηριστικών ασφάλειας και των επιδόσεων	4
Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις	4
Απαιτήσεις αποθήκευσης και χειρισμού αντιδραστηρίων	7
Συλλογή και αποθήκευση παρασκευασμάτων	7
Panther System	10
Αντιδραστήρια και υλικά που παρέχονται	10
Υλικά που απαιτούνται αλλά διατίθενται ξεχωριστά	11
Περιορισμοί	18
Διαδικασία εξέτασης στο Panther System	12
Σημειώσεις σχετικά με τη διαδικασία	14
Διαδικασίες ελέγχου ποιότητας	16
Ερμηνεία της εξέτασης	17
Περιορισμοί	18
Αναμενόμενα αποτελέσματα Panther: Επιπολασμός mRNA από HPV υψηλού κινδύνου	20
Απόδοση του προσδιορισμού στο Panther System	24
Βιβλιογραφία	53
Στοιχεία επικοινωνίας και ιστορικό αναθεωρήσεων	55

Γενικές πληροφορίες

Χρήση για την οποία προορίζεται

Το Aptima HPV Assay είναι μια εξέταση ενίσχυσης στόχου με ανιχνευτή νουκλεϊκού οξέος για την *in vitro* ποιοτική ανίχνευση του ιικού αγγελιοφόρου RNA (mRNA) των ογκογονιδίων E6/E7 από 14 γονότυπους υψηλού κινδύνου του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Το Aptima HPV Assay δεν κάνει διάκριση μεταξύ των 14 γονότυπων υψηλού κινδύνου.

- Το Aptima HPV Assay ενδείκνυται για χρήση κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο ασθενών, σε περίπτωση ανίχνευσης ASC-US (άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιορίστου σημασίας) με το τεστ ΠΑΠ, για να καθοριστεί η ανάγκη παραπομπής για κολποσκόπηση. Τα αποτελέσματα αυτής της εξέτασης δεν αποσκοπούν να αποτρέψουν τις γυναίκες από τη διενέργεια κολποσκόπησης.
- Το Aptima HPV Assay μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επικουρικός προσυμπτωματικός έλεγχος σε συνδυασμό με την τραχηλική κυτταρολογία, για την αξιολόγηση της παρουσίας ή της απουσίας γονότυπων υψηλού κινδύνου του HPV. Αυτές οι πληροφορίες, σε συνδυασμό με την αξιολόγηση του κυτταρολογικού ιστορικού από τον ιατρό, άλλους παράγοντες κινδύνου και τις κατευθυντήριες οδηγίες προς τους επαγγελματίες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βάση για τη διαχείριση των ασθενών.
- Το Aptima HPV Assay μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εξέταση πρωταρχικού προσυμπτωματικού ελέγχου πρώτης γραμμής, με ή χωρίς τραχηλική κυτταρολογία, για την αναγνώριση γυναικών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ή ύπαρξης νόσου υψηλού βαθμού. Οι πληροφορίες αυτές, σε συνδυασμό με την αξιολόγηση του ιστορικού προσυμπτωματικών ελέγχων του ασθενούς από τον ιατρό, άλλους παράγοντες κινδύνου και τις κατευθυντήριες οδηγίες προς τους επαγγελματίες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βάση για τη διαχείριση των ασθενών.

Ο προσδιορισμός Aptima HPV μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο των παρακάτω τύπων παρασκευάσματος στο σύστημα Panther: τραχηλικά παρασκευάσματα που έχουν συλλεχθεί σε φιαλίδια ThinPrep™ για τεστ ΠΑΠ που περιέχουν διάλυμα PreservCyt™ πριν από ή μετά την επεξεργασία για τεστ ΠΑΠ, τραχηλικά παρασκευάσματα που έχουν συλλεχθεί με το κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima, ή τραχηλικά παρασκευάσματα που έχουν συλλεχθεί σε υγρό συντήρησης SurePath.

Περίληψη και επεξήγηση της εξέτασης

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

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

Δεκατέσσερις γονότυποι του HPV θεωρούνται παθογόνοι ή υψηλού κινδύνου για τη νόσο του τραχήλου.⁵ Πολλές μελέτες έχουν συνδέσει τους γονότυπους 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 και 68 με την εξέλιξη της νόσου.^{2, 6, 7} Οι γυναίκες με εμμένουσα λοίμωξη από έναν από αυτούς τους γονότυπους διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βαριάς δυσπλασίας ή καρκινώματος του τραχήλου.^{5, 8}

Οι λοιμώξεις από HPV είναι πολύ συχνές και στις περισσότερες γυναίκες εξαφανίζονται εντός 6 έως 12 μηνών.^{42, 12} Η παρουσία νουκλεϊκού οξέος του HPV δεν σημαίνει ότι υπάρχει δυσπλασία του τραχήλου ή καρκίνος του τραχήλου. Ωστόσο, μια αποτελεσματική προσέγγιση για την ανίχνευση νόσου του τραχήλου είναι η στόχευση αυτών των ογκογονιδιακών στοιχείων του HPV, τα οποία προάγουν την εμμένουσα ιογενή λοίμωξη και τον κυτταρικό μετασχηματισμό.³

Κλινική απόδοση του Aptima HPV Assay κατά τον πρωταρχικό προσυμπτωματικό έλεγχο για καρκίνο του τραχήλου

Η κλινική απόδοση του προσδιορισμού Aptima HPV, όταν χρησιμοποιείται στο πλαίσιο πρωταρχικού προσυμπτωματικού ελέγχου, έχει διερευνηθεί σε πολλές μελέτες από ανεξάρτητους ερευνητές. Τουλάχιστον 25 δημοσιεύσεις που έχουν αξιολογηθεί από ομοτίμους¹¹⁻³⁵, από 15 ξεχωριστές κλινικές μελέτες, αναφέρουν την απόδοση του Aptima HPV σε πρωταρχικό προσυμπτωματικό έλεγχο, σε γυναίκες που εγγράφηκαν σε έντεκα χώρες (Κίνα, Καναδάς, Γαλλία, Μεξικό, Αγγλία, Δανία, Ολλανδία, Ηνωμένες Πολιτείες, Γερμανία, Σουηδία και Ταϊλάνδη). Τα δεδομένα από αυτές τις μελέτες δείχνουν ότι η κλινική απόδοση του προσδιορισμού Aptima HPV είναι παρόμοια συγκριτικά με τις υπόλοιπες κλινικά επικυρωμένες εξετάσεις για τον HPV, όταν χρησιμοποιείται κατά τον πρωταρχικό προσυμπτωματικό έλεγχο για διαπίστωση προκαρκινικής κατάστασης ή καρκίνου του τραχήλου.

Αρχές της διαδικασίας

Το Aptima HPV Assay περιλαμβάνει τρία κύρια βήματα, τα οποία πραγματοποιούνται σε ένα μόνο σωληνάριο: σύλληψη στόχου, ενίσχυση στόχου με ενίσχυση μέσω μεταγραφής (TMA)⁴² και ανίχνευση των προϊόντων της ενίσχυσης (αμπλικόνιο) με τον προσδιορισμό προστασίας υβριδισμού (HPA).⁴³ Ο προσδιορισμός ενσωματώνει έναν εσωτερικό μάρτυρα (IC) για την παρακολούθηση της σύλληψης, της ενίσχυσης και της ανίχνευσης του νουκλεϊκού οξέος, καθώς και των σφαλμάτων του χειριστή ή του οργάνου.

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

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

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

Ο IC προστίθεται σε κάθε αντίδραση μέσω του αντιδραστήριου σύλληψης στόχου. Ο IC παρακολουθεί τα βήματα της σύλληψης στόχου, της ενίσχυσης και της ανίχνευσης που πραγματοποιούνται κατά τον προσδιορισμό. Το σήμα του IC σε κάθε αντίδραση διακρίνεται από το σήμα του HPV από τη διαφορετική κινητική της εκπομπής φωτός από τους ανιχνευτές με διαφορετικές επισημάνσεις.⁴⁴ Το ειδικό για τον IC αμπλικόνιο ανιχνεύεται με χρήση ενός ανιχνευτή με ταχεία εκπομπή φωτός (στιγμιαίο σήμα). Το ειδικό για τον HPV αμπλικόνιο ανιχνεύεται με χρήση ανιχνευτών με σχετικά πιο αργή κινητική της εκπομπής φωτός (παρατεταμένο σήμα). Ο προσδιορισμός διπλής κινητικής (DKA) είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη διαφοροποίηση των σημάτων μεταξύ των επισημάνσεων του στιγμιαίου σήματος και του παρατεταμένου σήματος.⁴⁴

Περίληψη των χαρακτηριστικών ασφάλειας και των επιδόσεων

Η περίληψη των χαρακτηριστικών ασφάλειας και των επιδόσεων (SSP) διατίθεται στην ευρωπαϊκή βάση δεδομένων για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα (Eudamed), όπου συνδέεται με τα αναγνωριστικά προϊόντων (Βασικό UDI-DI). Για να εντοπίσετε το SSP για το Aptima HPV, ανατρέξτε στο βασικό αποκλειστικό αναγνωριστικό τεχνολογικού προϊόντος (BUDI), που είναι το εξής: **54200455DIAGAPTHPVBR**.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- A. Για *in vitro* διαγνωστική χρήση.
- B. Για επαγγελματική χρήση.
- C. Για επιπλέον ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις, ανατρέξτε στο *Εγχειρίδιο λειτουργίας του συστήματος Panther/Panther Fusion*.

Σχετικά με το εργαστήριο

- D. Χρησιμοποιείτε μόνο τα παρεχόμενα ή τα καθορισμένα αναλώσιμα εργαστηριακά υλικά.
- E. Τηρείτε τις συνήθεις εργαστηριακές προφυλάξεις. Μην καταναλώνετε τροφή και ποτά, και μην καπνίζετε στους χώρους εργασίας. Φοράτε αναλώσιμα γάντια χωρίς πούδρα, προστατευτικά γυαλιά και εργαστηριακή ρόμπα κατά τον χειρισμό των παρασκευασμάτων και των kit αντιδραστηρίων. Πλένετε σχολαστικά τα χέρια σας μετά τον χειρισμό των παρασκευασμάτων και των kit αντιδραστηρίων.

- F. **Προειδοποίηση: Ερεθιστικό και διαβρωτικό:** Αποφύγετε την επαφή του Auto Detect 2 με το δέρμα, τα μάτια και τους βλεννογόνους. Σε περίπτωση επαφής αυτού του υγρού με το δέρμα ή τα μάτια, πλύνετε την προσβεβλημένη περιοχή με νερό. Εάν αυτό το υγρό χυθεί, αραιώστε την ποσότητα που χύθηκε με νερό, προτού το σκουπίσετε για να στεγνώσει.
- G. Οι επιφάνειες εργασίας, οι πιπέτες και ο υπόλοιπος εξοπλισμός πρέπει να απολυμαίνονται τακτικά με διάλυμα 2,5% έως 3,5% (0,35 M έως 0,5 M) υποχλωριώδους νατρίου. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ενότητα *Διαδικασία εξέτασης στο Panther System*.

Σχετικά με το παρασκεύασμα


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

Σχετικά με τον προσδιορισμό

- O. Τα αντιδραστήρια πρέπει να αποθηκεύονται στις καθορισμένες θερμοκρασίες. Η απόδοση του προσδιορισμού ενδέχεται να επηρεαστεί από τη χρήση αντιδραστηρίων που δεν έχουν αποθηκευτεί κατάλληλα.
- P. Αποφύγετε τη μόλυνση των αντιδραστηρίων από μικρόβια και ριβονουκλεάση.
- Q. Μη χρησιμοποιείτε το κιτ μετά την ημερομηνία λήξης.

- R. Μην εναλλάσσετε, αναμειγνύετε ή συνδυάζετε αντιδραστήρια προσδιορισμού ή βαθμονομητές από κιτ με διαφορετικούς αριθμούς παρτίδας.
- S. Τα υγρά προσδιορισμού Aptima και τα αντιδραστήρια Auto Detect Aptima δεν αποτελούν μέρος της κύριας παρτίδας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε παρτίδα.
- T. Η σχολαστική ανάμειξη των αντιδραστηρίων προσδιορισμού είναι απαραίτητη για την επίτευξη αποτελεσμάτων υψηλής ακρίβειας.
- U. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ρύγχη με υδρόφοβη τάπα.
- V. Ορισμένα αντιδραστήρια αυτού του κιτ φέρουν ετικέτα με σύμβολα κινδύνου και ασφάλειας.

Σημείωση: Οι πληροφορίες κοινοποίησης κινδύνου αντικατοπτρίζουν τις ταξινομήσεις των Δελτίων Δεδομένων Ασφαλείας (ΔΔΑ) της ΕΕ. Για πληροφορίες κοινοποίησης κινδύνου ειδικά για την περιοχή σας, ανατρέξτε στο ειδικό για την περιοχή ΔΔΑ (SDS) στη βιβλιοθήκη Δελτίων Δεδομένων Ασφαλείας (Safety Data Sheet Library) στη διεύθυνση www.hologic.com/sds. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα σύμβολα, ανατρέξτε στο υπόμνημα συμβόλων στη διεύθυνση <https://www.hologic.com/package-inserts>.

Πληροφορίες επικινδυνότητας για την ΕΕ	
	<p>Selection Reagent <i>BORIC ACID 1–5%</i></p> <p>ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ H315 - Προκαλεί ερεθισμό του δέρματος H319 - Προκαλεί σοβαρό οφθαλμικό ερεθισμό</p>
—	<p>Target Capture Reagent <i>HEPES 5–10%</i> <i>EDTA 1–5%</i> <i>Lithium Hydroxide, Monohydrate 1–5%</i></p> <p>H412 - Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις P273 - Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον P280 - Να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/πρόσωπο</p>
—	<p>Amplification Reagent <i>HEPES 25–30%</i></p> <p>H412 - Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις P273 - Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον P280 - Να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/πρόσωπο</p>
—	<p>Enzyme Reagent <i>HEPES 1–5%</i></p> <p>H412 - Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις. P273 - Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον P280 - Να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/πρόσωπο.</p>
—	<p>Probe Reagent <i>LAURYL SULFATE LITHIUM SALT 35 - 40%</i> <i>SUCCINIC ACID 10 - 15%</i> <i>LITHIUM HYDROXIDE MONOHYDRATE 10 - 15%</i></p> <p>H412 - Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις P273 - Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον P280 - Να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/πρόσωπο</p>

Απαιτήσεις αποθήκευσης και χειρισμού αντιδραστηρίων

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

- A. Τα ακόλουθα αντιδραστήρια αποθηκεύονται σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C (σε ψυγείο) μόλις παραληφθούν:
- Αντιδραστήριο ενίσχυσης HPV
 - Ενζυμικό αντιδραστήριο HPV
 - Αντιδραστήριο-ανιχνευτής HPV
 - Αντιδραστήριο εσωτερικού μάρτυρα HPV
 - Θετικοί βαθμονομητές και αρνητικοί βαθμονομητές HPV
- B. Τα ακόλουθα αντιδραστήρια αποθηκεύονται σε θερμοκρασία από 15 °C έως 30 °C (θερμοκρασία δωματίου):
- Διάλυμα ανασύστασης ενίσχυσης HPV
 - Διάλυμα ανασύστασης ενζύμου HPV
 - Διάλυμα ανασύστασης ανιχνευτή HPV
 - Αντιδραστήριο σύλληψης στόχου HPV
 - Αντιδραστήριο επιλογής HPV
- C. Μετά την ανασύσταση, τα ακόλουθα αντιδραστήρια είναι σταθερά για 30 ημέρες όταν αποθηκευτούν σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C:
- Αντιδραστήριο ενίσχυσης HPV
 - Ενζυμικό αντιδραστήριο HPV
 - Αντιδραστήριο-ανιχνευτής HPV
- D. Το αντιδραστήριο σύλληψης στόχου εργασίας (wTCR) είναι σταθερό για 30 ημέρες όταν αποθηκευτεί σε θερμοκρασία από 15 °C έως 30 °C. Να μην αποθηκεύεται στο ψυγείο.
- E. Απορρίπτετε τα μη χρησιμοποιημένα ανασυσταθέντα αντιδραστήρια και τα αντιδραστήρια wTCR μετά από 30 ημέρες ή μετά την παρέλευση της ημερομηνίας λήξης της κύριας παρτίδας, όποιο επέλθει πρώτο.
- F. Τα αντιδραστήρια του προσδιορισμού Aptima HPV είναι σταθερά για συνολικό χρονικό διάστημα 72 ωρών, όταν αποθηκεύονται στο σύστημα Panther.
- G. Τα αντιδραστήρια-ανιχνευτές και τα ανασυσταθέντα αντιδραστήρια-ανιχνευτές είναι φωτοευαίσθητα. Αποθηκεύετε τα αντιδραστήρια σε μέρος προστατευμένο από το φως.
- H. **Μην καταψύχετε τα αντιδραστήρια.**

Συλλογή και αποθήκευση παρασκευασμάτων

- A. Συλλογή και επεξεργασία παρασκευασμάτων

Παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

- Συλλέξτε τα τραχηλικά παρασκευάσματα σε φιαλίδια ThinPrep για τεστ ΠΑΠ, τα οποία περιέχουν διάλυμα PreservCyt, με διατάξεις συλλογής τύπου στειλεού ή κυτταρολογικής βούρτσας/σπάτουλας σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
- Πριν από ή μετά την επεξεργασία με τον επεξεργαστή ThinPrep 2000, τον επεξεργαστή ThinPrep 5000, τον επεξεργαστή ThinPrep 5000 με αυτόματη φόρτωση ή τον επεξεργαστή ThinPrep Genesis, μεταφέρετε

1 mL παρασκευάσματος κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep σε ένα σωληνάριο μεταφοράς παρασκευάσματος Aptima, σύμφωνα με τις οδηγίες που υπάρχουν στο ένθετο συσκευασίας του κιτ μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima και του διαλύματος μεταφοράς Aptima.

Παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath

1. Συλλέξτε ένα παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης του τεστ ΠΑΠ SurePath ή/και του συστήματος PrepStain.
2. Μεταφέρετε το παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath σε ένα σωληνάριο μεταφοράς παρασκευάσματος Aptima, σύμφωνα με τις οδηγίες που υπάρχουν στο ένθετο συσκευασίας του κιτ μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima και του διαλύματος μεταφοράς Aptima.

Παρασκευάσματα κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima

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

B. Μεταφορά και αποθήκευση πριν από την εξέταση

Παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

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

Παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath

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

Παρασκευάσματα κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima

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

C. Επεξεργασία παρασκευάσματος κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath

Σημείωση: Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath πρέπει να υποβάλλονται σε επεξεργασία με το διάλυμα μεταφοράς Aptima πριν από την εξέταση με το Aptima HPV Assay.

1. Διάλυμα μεταφοράς Aptima

Τα επεξεργασμένα δείγματα μπορούν να αποθηκευτούν σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C για έως και 17 ημέρες πριν από την εξέταση με τον προσδιορισμό Aptima HPV. Για περαιτέρω λεπτομέρειες, ανατρέξτε στο ένθετο συσκευασίας του κιτ μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima και του διαλύματος μεταφοράς Aptima.

D. Αποθήκευση παρασκευασμάτων μετά την εξέταση

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

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

Panther System

Τα αντιδραστήρια για το Aptima HPV Assay, για χρήση στο Panther System, παρατίθενται παρακάτω. Επίσης, δίπλα στο όνομα κάθε αντιδραστηρίου παρατίθεται το αναγνωριστικό του σύμβολο.

Αντιδραστήρια και υλικά που παρέχονται

Aptima HPV Assay, 250 εξετάσεις, Αρ. κατ. 303093 (3 κουτιά)

Aptima HPV Assay, 100 εξετάσεις, Αρ. κατ. 302929 (3 κουτιά)

Οι βαθμονομητές μπορούν να αγοραστούν ξεχωριστά. Βλ. παρακάτω τους επιμέρους αριθμούς καταλόγου.

Κουτί Aptima HPV αποθηκευμένο στο ψυγείο
(αποθήκευση σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C με την παραλαβή)

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

Κουτί Aptima HPV αποθηκευμένο σε θερμοκρασία δωματίου
(αποθήκευση σε θερμοκρασία δωματίου, από 15 °C έως 30 °C με την παραλαβή)

Σύμβολο	Στοιχείο	Ποσότητα
AR	Διάλυμα ανασύστασης ενίσχυσης HPV <i>Υδατικό διάλυμα που περιέχει συντηρητικά.</i>	1
ER	Διάλυμα ανασύστασης ενζύμου HPV <i>Ρυθμιστικό διάλυμα HEPES που περιέχει επιφανειοδραστικό παράγοντα και γλυκερίνη.</i>	1
PR	Διάλυμα ανασύστασης ανιχνευτή HPV <i>Ρυθμιστικό διάλυμα ηλεκτρικού οξέος που περιέχει < 5% απορρυπαντικό.</i>	1
S	Αντιδραστήριο επιλογής HPV <i>Ρυθμιστικό διάλυμα βορικού οξέος 600 mM που περιέχει επιφανειοδραστικό παράγοντα.</i>	1
TCR	Αντιδραστήριο σύλληψης στόχου HPV <i>Ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει ολιγομερή στερεάς φάσης και σύλληψης (<0,5 mg/mL).</i>	1
	Κολάρα ανασύστασης	3
	Φύλλο γραμμωτών κωδικών κύριας παρτίδας	1 φύλλο

**Κουτί βαθμονομητών Aptima HPV (Αρ. κατ. 302554)
(αποθήκευση σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C με την παραλαβή)**

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

Υλικά που απαιτούνται αλλά διατίθενται ξεχωριστά

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

Υλικό	Αρ. καταλ.
Σύστημα Panther	303095
Σύστημα Panther συνεχούς ροής υγρών και αποβλήτων (Panther Plus)	PRD-06067
Κιτ εκτέλεσης Panther	303096
<i>Κιτ υγρών προσδιορισμού Aptima (Διάλυμα πλύσης Aptima, ρυθμιστικό διάλυμα για το υγρό αδρανοποίησης Aptima και αντιδραστήριο λαδιού Aptima)</i>	303014
<i>Κιτ αυτόματης ανίχνευσης Aptima</i>	303013
<i>Μονάδες πολλαπλών σωληναρίων (MTU)</i>	104772-02
<i>Κιτ σάκου πλύσης Panther</i>	902731
<i>Κάλυμμα κάδου αποβλήτων Panther</i>	504405
Αναλώσιμα ρύγχη, 1.000 µL, με φίλτρο, αγωγίμα, με ανίχνευση στάθμης υγρού	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
<i>Δεν διατίθενται όλα τα προϊόντα σε όλες τις περιοχές. Επικοινωνήστε με τον αντιπρόσωπό μας για πληροφορίες σχετικά με την περιοχή σας</i>	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Κιτ μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima	301154C
Κιτ μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima — εκτυπώσιμο	PRD-05110
Κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima	302657
Διατρήσιμα πώματα Aptima	105668
Ανταλλακτικά μη διατρήσιμα πώματα	103036A
Ανταλλακτικά πώματα για 250 κιτ εξέτασης:	—
<i>Διαλύματα ανασύστασης αντιδραστηρίου ενίσχυσης και αντιδραστηρίου-ανιχνευτή</i>	CL0041
<i>Διάλυμα ανασύστασης ενζυμικού αντιδραστηρίου</i>	501616
<i>TCR και αντιδραστήριο επιλογής</i>	CL0040
Εφεδρικά πώματα για 100 κιτ εξέτασης:	—
<i>Διαλύματα ανασύστασης αντιδραστηρίου ενίσχυσης και αντιδραστηρίου-ανιχνευτή</i>	CL0041
<i>Διάλυμα ανασύστασης ενζυμικού αντιδραστηρίου</i>	CL0041
<i>TCR και αντιδραστήριο επιλογής</i>	501604
Λευκαντικό υποχλωριώδους νατρίου 5,0% έως 8,25% (0,7 M έως 1,16 M)	—
Αναλώσιμα γάντια	—
Κιτ διαλύματος μεταφοράς Aptima (μόνο για παρασκευάσματα SurePath)	303658

Προαιρετικά υλικά

Υλικό

Ενισχυτικό λευκαντικού για καθαρισμό

Αρ. καταλ.

302101

Διαδικασία εξέτασης στο Panther System

Σημείωση: Για επιπλέον πληροφορίες σχετικά με τις μεθόδους στο σύστημα Panther, ανατρέξτε στο εγχειρίδιο λειτουργίας του συστήματος Panther/Panther Fusion.

A. Προετοιμασία της περιοχής εργασίας

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

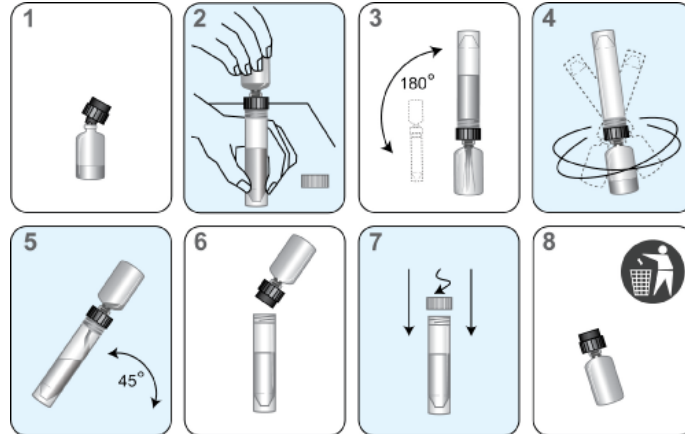
B. Παρασκευή αντιδραστηρίων από νέο κιτ

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

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

κ. Απορρίψτε το κολάρο ανασύστασης και το φιαλίδιο (Εικόνα 1, Βήμα 8).

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



Εικόνα 1. Διαδικασία ανασύστασης στο Panther System

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

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

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

D. Χειρισμός δειγμάτων

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

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

E. Προετοιμασία συστήματος

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

Σημειώσεις σχετικά με τη διαδικασία

A. Βαθμονομητές

1. Για να εργαστείτε σωστά με το λογισμικό του Aptima HPV Assay στο Panther System, απαιτούνται τρία αντίγραφα από τον θετικό βαθμονομητή και τρία αντίγραφα από τον αρνητικό βαθμονομητή. Ένα φιαλίδιο από κάθε βαθμονομητή μπορεί να φορτωθεί σε οποιαδήποτε θέση δειγματοφορέα σε οποιαδήποτε λωρίδα χώρου δειγμάτων στο Panther System. Η διανομή με πιπέτα των παρασκευασμάτων θα αρχίσει όταν εκπληρωθεί μία από τις ακόλουθες δύο συνθήκες:
 - a. Ένας θετικός και ένας αρνητικός βαθμονομητής υποβάλλονται τη συγκεκριμένη στιγμή σε επεξεργασία από το σύστημα.
 - b. Υπάρχουν καταχωρισμένα στο σύστημα έγκυρα αποτελέσματα για τους βαθμονομητές.

2. Μετά τη διανομή με πιπέτα στα σωληνάρια βαθμονομητή και την επεξεργασία τους για ένα συγκεκριμένο κιτ αντιδραστηρίων, τα παρασκευάσματα μπορούν να υποβληθούν σε ανάλυση με το σχετιζόμενο κιτ αντιδραστηρίων προσδιορισμού για έως και 24 ώρες, εκτός εάν:
 - a. Τα αποτελέσματα των βαθμονομητών είναι μη έγκυρα.
 - b. Το σχετιζόμενο κιτ αντιδραστηρίων προσδιορισμών αφαιρείται από το σύστημα.
 - c. Το σχετιζόμενο κιτ αντιδραστηρίων προσδιορισμού έχει υπερβεί τα όρια σταθερότητας.
 3. Εάν προσπαθήσετε να διανείμετε με πιπέτα περισσότερα από τρία αντίγραφα από ένα σωληνάριο βαθμονομητή, μπορεί να προκληθούν σφάλματα επεξεργασίας.
- B. Θερμοκρασία
Ως θερμοκρασία δωματίου ορίζεται η θερμοκρασία από 15 °C έως 30 °C.
- C. Πούδρα από γάντια
Όπως συμβαίνει σε οποιοδήποτε σύστημα αντιδραστηρίων, η υπερβολική ποσότητα πούδρας που υπάρχει σε ορισμένα γάντια μπορεί να μολύνει τα ανοιχτά σωληνάρια. Συνιστάται να χρησιμοποιείτε γάντια χωρίς πούδρα.

Διαδικασίες ελέγχου ποιότητας

A. Κριτήρια εγκυρότητας εκτέλεσης

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

- Περισσότερα από ένα μη έγκυρα αντίγραφα αρνητικού βαθμονομητή.
- Περισσότερα από ένα μη έγκυρα αντίγραφα θετικού βαθμονομητή.

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

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

B. Κριτήρια αποδοχής βαθμονομητή

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

Αρνητικός βαθμονομητής	
Αναλύτης	≥ 0 και ≤ 45.000 RLU
IC	≥ 75.000 και ≤ 400.000 RLU
Θετικός βαθμονομητής	
Αναλύτης	≥ 480.000 και $\leq 1.850.000$ RLU
IC	≤ 450.000 RLU

C. Υπολογισμός τιμής αποκλεισμού IC

Η τιμή αποκλεισμού IC προσδιορίζεται από το σήμα του IC (στιγμιαίο σήμα) από τα έγκυρα αντίγραφα του αρνητικού βαθμονομητή.

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

D. Υπολογισμός τιμής αποκλεισμού αναλύτη

Η τιμή αποκλεισμού αναλύτη προσδιορίζεται από το σήμα του αναλύτη (παρατεταμένο σήμα) από τα έγκυρα αντίγραφα του αρνητικού βαθμονομητή καθώς και από το σήμα του αναλύτη από τα έγκυρα αντίγραφα του θετικού βαθμονομητή.

$$\text{Τιμή αποκλεισμού αναλύτη} = 0,09 \times [\text{μέση τιμή RLU αναλύτη των έγκυρων αντιγράφων του αρνητικού βαθμονομητή}] + [\text{μέση τιμή RLU αναλύτη των έγκυρων αντιγράφων του θετικού βαθμονομητή}]$$

E. Υπολογισμός λόγου σήματος αναλύτη προς τιμή αποκλεισμού (S/CO)

Ο λόγος S/CO για τον αναλύτη προσδιορίζεται από την τιμή RLU του αναλύτη του δείγματος της εξέτασης και την τιμή αποκλεισμού αναλύτη για την εκτέλεση.

$$\text{S/CO αναλύτη} = \frac{\text{RLU αναλύτη δείγματος εξέτασης}}{\text{τιμή αποκλεισμού αναλύτη}}$$

Ερμηνεία της εξέτασης

Τα αποτελέσματα της εξέτασης προσδιορίζονται αυτόματα από το λογισμικό του προσδιορισμού. Το αποτέλεσμα μιας εξέτασης μπορεί να είναι αρνητικό, θετικό ή μη έγκυρο, όπως καθορίζεται από το IC RLU και τον λόγο S/CO για τον αναλύτη. Επίσης, το αποτέλεσμα μιας εξέτασης μπορεί να είναι μη έγκυρο εξαιτίας άλλων παραμέτρων (ανώμαλο σχήμα καμπύλης κινητικής), οι οποίες βρίσκονται εκτός του φυσιολογικού αναμενόμενου εύρους. Οι εξετάσεις με μη έγκυρα αρχικά αποτελέσματα θα πρέπει να επαναλαμβάνονται.

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

Σημείωση: Ο ελάχιστος όγκος που απαιτείται για την εξέταση 1 κλάσματος του δείγματος είναι 1,7 mL. Μην αραιώνετε ένα μη έγκυρο αραιωμένο παρασκεύασμα. Εάν το αποτέλεσμα που λαμβάνεται από ένα αραιωμένο παρασκεύασμα είναι μη έγκυρο, θα πρέπει να ληφθεί ένα νέο δείγμα από τον ασθενή.

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Κριτήρια
Αρνητικό	<i>S/CO αναλύτη < 0,50 IC ≥ τιμή αποκλεισμού IC IC ≤ 2.000.000 RLU</i>
Θετικό	<i>S/CO αναλύτη ≥ 0,50 IC ≤ 2.000.000 RLU Αναλύτης ≤ 13.000.000 RLU</i>
Μη έγκυρο	<i>IC > 2.000.000 RLU ή S/CO αναλύτη < 0,50 και IC < Τιμή αποκλεισμού IC ή Αναλύτης > 13.000.000 RLU</i>

Περιορισμοί

- A. Δεν έχουν αξιολογηθεί τύποι παρασκευασμάτων διαφορετικοί από αυτούς που αναφέρονται στην ενότητα Χρήση για την οποία προορίζεται.
- B. Η απόδοση του Aptima HPV Assay δεν έχει αξιολογηθεί σε άτομα που έχουν εμβολιαστεί κατά του HPV.
- C. Το Aptima HPV Assay δεν έχει αξιολογηθεί σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης σεξουαλικής κακοποίησης.
- D. Ο επιπολασμός της λοίμωξης από HPV σε έναν πληθυσμό ενδέχεται να επηρεάσει την απόδοση. Οι θετικές προγνωστικές αξίες μειώνονται όταν εξετάζονται πληθυσμοί με χαμηλό επιπολασμό ή άτομα που δεν διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης.
- E. Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που περιέχουν λιγότερο από 1 mL μετά την παρασκευή της αντικειμενοφόρου πλάκας ThinPrep Pap Test θεωρούνται ανεπαρκή για το Aptima HPV Assay.
- F. Η αφαίρεση 1 mL από το παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath πριν από την κυτταρολογική επεξεργασία δεν έχει αξιολογηθεί ως προς την επίδραση στο κυτταρολογικό αποτέλεσμα.
- G. Η ακατάλληλη συλλογή αποθήκευση ή επεξεργασία των παρασκευασμάτων ενδέχεται να επηρεάσει τα αποτελέσματα της εξέτασης.
- H. Ο εσωτερικός μάρτυρας παρακολουθεί τα βήματα του προσδιορισμού που αφορούν τη σύλληψη στόχου, την ενίσχυση και την ανίχνευση. Δεν προορίζεται για τον έλεγχο της αριότητας της δειγματοληψίας από τον τράχηλο.
- I. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay δεν αποκλείει την πιθανότητα κυτταρολογικών ανωμαλιών ή τη μελλοντική εμφάνιση ή την υποκείμενη παρουσία CIN2, CIN3 ή καρκίνου.
- J. Τα κολπικά λιπαντικά που περιέχουν Polyquaternium 15 μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την απόδοση του προσδιορισμού σε συγκεντρώσεις άνω του 0,025% (v/v ή w/v) του δείγματος εξέτασης.
- K. Τα αντιμυκητιασικά φάρμακα που περιέχουν τιοκοναζόλη μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς την απόδοση του προσδιορισμού σε συγκεντρώσεις άνω του 0,075% (w/v) του δείγματος εξέτασης.
- L. Το Aptima HPV Assay παρέχει ποιοτικά αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατόν να συσχετισθεί το μέγεθος ενός θετικού σήματος του προσδιορισμού με τον βαθμό έκφρασης του mRNA σε ένα παρασκεύασμα.
- M. Η ανίχνευση mRNA από HPV υψηλού κινδύνου εξαρτάται από τον αριθμό των αντιγράφων που υπάρχουν στο παρασκεύασμα και μπορεί να επηρεαστεί από τις μεθόδους συλλογής παρασκευάσματος, από παράγοντες σχετικούς με την ασθενή, από το στάδιο της λοίμωξης και από την παρουσία παρεμβαλλόμενων ουσιών.

- N. Η λοίμωξη από HPV δεν αποτελεί ένδειξη κυτταρολογικής HSIL (πλακώδης ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση υψηλού βαθμού) ή υποκείμενης CIN (τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία) υψηλού βαθμού, ούτε συνεπάγεται την εμφάνιση CIN2, CIN3 ή καρκίνου. Οι περισσότερες γυναίκες που είναι μολυσμένες με έναν ή περισσότερους γονότυπους υψηλού κινδύνου του HPV δεν εμφανίζουν CIN2, CIN3 ή καρκίνο.
- O. Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση άλλων πιθανών μεταβλητών, όπως το κολπικό έκκριμα, η χρήση ταμπόν, οι κολπικές πλύσεις κ.λπ., ή μεταβλητών που σχετίζονται με τη συλλογή του παρασκευάσματος.
- P. Αυτό το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από προσωπικό εκπαιδευμένο στη χρήση του Aptima HPV Assay.
- Q. Η διασταυρούμενη μόλυνση των δειγμάτων μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Το ποσοστό επιμόλυνσης του προσδιορισμού Aptima HPV στο σύστημα Panther ήταν 0,7% σύμφωνα με μια μη κλινική μελέτη.
- R. Η ερμηνεία του Aptima HPV Assay θα πρέπει να πραγματοποιείται σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα που έχει στη διάθεσή του ο κλινικός ιατρός.
- S. Με τη συγκεκριμένη εξέταση είναι πιθανό να προκύψουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα. *In vitro* μετάγραφα από τους γονότυπους χαμηλού κινδύνου 26, 67, 70 και 82 του HPV παρουσίασαν διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με το Aptima HPV Assay.

Αναμενόμενα αποτελέσματα Panther: Επιπολασμός mRNA από HPV υψηλού κινδύνου

Ο επιπολασμός της λοίμωξης από HPV υψηλού κινδύνου ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό και επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες, ο σημαντικότερος εκ των οποίων είναι η ηλικία.^{36,38} Σε πολλές μελέτες διερευνήθηκε ο επιπολασμός του HPV με βάση την ανίχνευση του DNA του HPV, ωστόσο σε λίγες μελέτες αναφέρεται ο επιπολασμός με βάση την ανίχνευση του mRNA των ογκογονιδίων του HPV. Γυναίκες από ένα πλήθος κλινικών κέντρων (n=18), οι οποίες αντιπροσώπευαν μια ευρεία γεωγραφική κατανομή και έναν ποικιλόμορφο πληθυσμό (10 πολιτείες των ΗΠΑ), εντάχθηκαν σε μια προοπτική κλινική μελέτη, γνωστή ως δοκιμή CLEAR.³⁸ Όπως προσδιορίστηκε με το Aptima HPV Assay στο Panther System, ο επιπολασμός των δειγμάτων που ήταν θετικά για mRNA του HPV που παρατηρήθηκε στην κλινική δοκιμή ταξινομήθηκε συνολικά κατά ηλικιακή ομάδα και κατά εξεταστικό κέντρο. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται αποτελέσματα για τον πληθυσμό ASC-US (άτυπα πλακώδη κύτταρα απροσδιορίστου σημασίας) και για τον πληθυσμό NILM (αρνητικός για ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια).

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

	Ποσοστό θετικότητας % (x/n)	
	Πληθυσμός ASC-US (≥ 21 ετών)	Πληθυσμός NILM (≥ 30 ετών)
Συνολικά	42,3 (404/956)	4,7 (512/10.860)
Ηλικιακή ομάδα (έτη)		
21 έως 29	60,0 (251/418)	Δ/Ι
30 έως 39	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
≥ 40	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
Εξεταστικό κέντρο		
1	41,5 (134/323)	3,7 (304/8286)
2	43,1 (137/318)	9,2 (118/1285)
3	42,2 (133/315)	7,0 (90/1289)

Δ/Ι = Δεν ισχύει

Σχεδιασμός κλινικής μελέτης του Aptima HPV Assay με παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep

Το Aptima HPV Assay στο Panther System αξιολογήθηκε με τη χρήση κατάλοιπων κυτταρολογικών παρασκευασμάτων που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή και τα οποία συλλέχθηκαν με τη συγκατάθεση των γυναικών, κατά τη διάρκεια της προοπτικής, πολυκεντρικής κλινικής μελέτης, στις ΗΠΑ, γνωστής ως δοκιμή CLEAR.³⁸

Ο προσδιορισμός Aptima HPV ξεκίνησε να εκτελείται στο σύστημα Tigris™ DTS το 2008. Το 2011, οι ενδείξεις επεκτάθηκαν στη χρήση του προσδιορισμού Aptima HPV στο σύστημα Panther. Το σύστημα Panther είναι μια εναλλακτική, μικρότερη πλατφόρμα οργάνων σε σύγκριση με το σύστημα Tigris DTS. Και τα δύο συστήματα προορίζονται για τον πλήρη αυτοματισμό εξέτασης νουκλεϊκού οξέος διαγνωστικών προσδιορισμών. Χρησιμοποιήθηκαν επιλεγμένες εξετάσεις απόδοσης προσδιορισμού που εκτελέστηκαν στο σύστημα Tigris DTS, για την υποστήριξη της απόδοσης προσδιορισμού στο σύστημα Panther.

Δοκιμή CLEAR – Αρχική αξιολόγηση

Η δοκιμή CLEAR πραγματοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της κλινικής απόδοσης του Aptima HPV Assay στο Tigris DTS System ως προς την ανίχνευση ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου βαθμού 2 ή πιο βαριάς νόσου του τραχήλου (\geq CIN2). Η δοκιμή CLEAR περιελάμβανε μια αρχική αξιολόγηση και μια αξιολόγηση παρακολούθησης διάρκειας 3 ετών. Οι γυναίκες εντάχθηκαν είτε στη μελέτη ASC-US είτε στη μελέτη NILM ανάλογα με τα κυτταρολογικά αποτελέσματα από τον τακτικό προσυμπτωματικό έλεγχο για καρκίνο του τραχήλου. Ο πληθυσμός της μελέτης ASC-US περιελάμβανε γυναίκες ηλικίας 21 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US και ο πληθυσμός της μελέτης NILM περιελάμβανε γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM. Η μελέτη NILM σχεδιάστηκε προκειμένου να εκπληρωθεί η απαίτηση για τον συμπληρωματικό προσυμπτωματικό έλεγχο των γυναικών ηλικίας 30 ετών και άνω, δεδομένου ότι οι γυναίκες του συγκεκριμένου ηλικιακού εύρους με σοβαρότερα από ASC-US κυτταρολογικά αποτελέσματα θα πρέπει να υποβάλλονται σε κολποσκόπηση ανεξάρτητα της κατάστασής τους ως προς τον HPV.³⁹

Εντάχθηκαν γυναίκες από 18 κλινικά κέντρα, κυρίως μαιευτικές/γυναικολογικές κλινικές, οι οποίες αντιπροσώπευαν μια ευρεία γεωγραφική κατανομή και έναν ποικιλόμορφο πληθυσμό. Οι γυναίκες που κρίθηκαν κατάλληλες κατανεμήθηκαν στη μελέτη ASC-US ή στη μελέτη NILM με βάση το παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που είχε οδηγήσει σε παραπομπή. Στην αρχική αξιολόγηση, τα κατάλοιπα παρασκευασμάτων που είχαν οδηγήσει σε παραπομπή σε γυναίκες της μελέτης ASC-US και της μελέτης NILM εξετάστηκαν αρχικά με το Aptima HPV Assay στο Tigris DTS System και με μια εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV. Στη συνέχεια, τα παρασκευάσματα αρχειοθετήθηκαν και αποθηκεύτηκαν σε θερμοκρασία -70°C μέχρι την εξέτασή τους με το Aptima HPV Assay στο Panther System.

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

Στη μελέτη NILM, οι γυναίκες που ήταν θετικές με το Aptima HPV Assay στο Tigris DTS System και/ή με την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV, καθώς και οι τυχαία επιλεγθείσες γυναίκες που ήταν αρνητικές και με τους δύο προσδιορισμούς, παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση. Οι τυχαία επιλεγθείσες γυναίκες, οι οποίες ήταν αρνητικές και με τους δύο προσδιορισμούς, συμπεριλήφθηκαν για τη διόρθωση του σφάλματος επαλήθευσης με προσαρμοσμένες εκτιμήσεις απόδοσης που δημιουργήθηκαν με χρήση μεθόδου πολλαπλής αναγωγής. Βιοψία με ECC λήφθηκε από κάθε γυναίκα που υποβλήθηκε σε κολποσκόπηση. Βιοψίες διάτρησης λήφθηκαν μόνο από εμφανείς βλάβες (κατευθυνόμενη μέθοδος, 1 βιοψία ανά βλάβη).

Η κατάσταση της νόσου προσδιορίστηκε από μια συναινετική ομάδα ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων και βασίστηκε στη συμφωνία τουλάχιστον 2 ειδικών παθολογοανατόμων. Οι ειδικοί παθολογοανατόμοι δεν γνώριζαν την κατάσταση των γυναικών ως προς τον HPV. Επίσης, δεν γνώριζαν την κυτταρολογική κατάσταση, και ο καθένας τους δεν γνώριζε ιστολογικές διαγνώσεις των άλλων. Σε περίπτωση διαφωνίας μεταξύ και των 3 παθολογοανατόμων, και οι 3 εξέταζαν τις αντικειμενοφόρους πλάκες σε μικροσκόπιο πολλαπλών κεφαλών για να επιτευχθεί συναίνεση. Τα αποτελέσματα της εξέτασης για HPV δεν γνωστοποιήθηκαν στους ερευνητές, στους κλινικούς ιατρούς και στις γυναίκες παρά μόνο μετά την ολοκλήρωση της κολποσκόπησης, για την αποφυγή σφαλμάτων μεροληψίας.

Κατά την αρχική αξιολόγηση, η κλινική απόδοση του Aptima HPV Assay ως προς την ανίχνευση \geq CIN2 και ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας τραχήλου βαθμού 3 ή πιο βαριάς νόσου του τραχήλου (\geq CIN3) αξιολογήθηκε σε σχέση με την κατάσταση της νόσου του τραχήλου που προσδιορίστηκε κατά την αρχική αξιολόγηση. Επίσης προσδιορίστηκε η κλινική απόδοση της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης DNA του HPV για την απευθείας σύγκριση με τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay.

Δοκιμή CLEAR – Αξιολόγηση παρακολούθησης

Οι γυναίκες της μελέτης NILM από 14 κλινικά κέντρα κρίθηκαν κατάλληλες να συμμετάσχουν στη φάση παρακολούθησης διάρκειας 3 ετών της μελέτης, εφόσον: i) είχαν υποβληθεί σε κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση και δεν είχαν \geq CIN2 ή ii) δεν είχαν υποβληθεί σε κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση. Η φάση παρακολούθησης της μελέτης περιελάμβανε ετήσιες επισκέψεις. Σε αυτές τις επισκέψεις πραγματοποιήθηκε συλλογή τραχηλικού δείγματος από κάθε γυναίκα για κυτταρολογική εξέταση και ορισμένες γυναίκες εξετάστηκαν επίσης με μια εμπορικά διαθέσιμη εξέταση για HPV. Οι γυναίκες με ASC-US ή με πιο δυσμενή κυτταρολογικά αποτελέσματα, κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης παραπέμφθηκαν για κολποσκόπηση με χρήση των ίδιων διαδικασιών βιοψίας και ιστολογικής εξέτασης που εφαρμόστηκαν για την αρχική αξιολόγηση της μελέτης NILM. Η κατάσταση νόσου του τραχήλου κατά την επίσκεψη παρακολούθησης θεωρήθηκε «αρνητική» με βάση την κυτταρολογική εξέταση της μελέτης NILM, ή, για τις γυναίκες με παθολογικό αποτέλεσμα κυτταρολογικής εξέτασης, με βάση φυσιολογικό αποτέλεσμα ή CIN1 κατόπιν της γνωμάτευσης της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων. Οι γυναίκες, για τις οποίες διαπιστώθηκε \geq CIN2 κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, θεωρήθηκε ότι ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση και δεν πραγματοποίησαν επισκέψεις μετά τη διαπίστωση \geq CIN2. Οι γυναίκες χωρίς διαπιστωμένη \geq CIN2 κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, οι οποίες όμως πραγματοποίησαν επίσκεψη το έτος παρακολούθησης 1 και/ή το έτος παρακολούθησης 2, καθώς και το έτος παρακολούθησης 3, θεωρήθηκε ότι ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση.

Σκοπός της μελέτης παρακολούθησης ήταν η σύγκριση του αθροιστικού κινδύνου νόσου του τραχήλου στη διάρκεια 3 ετών σε γυναίκες με αρχικά θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay με τον αθροιστικό κίνδυνο νόσου του τραχήλου στη διάρκεια 3 ετών σε γυναίκες με αρχικά αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay. Η κατάσταση νόσου του τραχήλου για τα 3 έτη προσδιορίστηκε ως εξής:

- Θετική κατάσταση νόσου του τραχήλου (\geq CIN2 και/ή \geq CIN3) – Γυναίκες για τις οποίες διαπιστώθηκε \geq CIN2 κατά την αρχική αξιολόγηση ή την παρακολούθηση.
- Αρνητική κατάσταση νόσου του τραχήλου ($<$ CIN2) – Γυναίκες που ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση χωρίς να ανιχνευτεί \geq CIN2 και των οποίων η κατάσταση νόσου του τραχήλου δεν θεωρήθηκε «απροσδιόριστη».
- Απροσδιόριστη κατάσταση νόσου του τραχήλου – Γυναίκες με παθολογικό αποτέλεσμα κυτταρολογικής εξέτασης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και χωρίς μεταγενέστερο αποτέλεσμα κατόπιν της γνωμάτευσης της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων, ή γυναίκες με μη επαρκές κυτταρολογικό παρασκεύασμα κατά την τελευταία τους επίσκεψη.
- Αδυναμία παρακολούθησης – Γυναίκες που δεν ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση και των οποίων η κατάσταση νόσου του τραχήλου δεν θεωρήθηκε «απροσδιόριστη».

Η κλινική απόδοση του Aptima HPV Assay στο Panther System ως προς την ανίχνευση \geq CIN2 και \geq CIN3 αξιολογήθηκε σε σχέση με την κατάσταση νόσου του τραχήλου σε διάστημα 3 ετών.

Απόδοση του προσδιορισμού στο Panther System

Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Κλινική απόδοση του Aptima HPV Assay

Συνολικά, εντάχθηκαν στη μελέτη ASC-US 1.252 γυναίκες ηλικίας 21 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US, εκ των οποίων οι 294 αποσύρθηκαν. Οι υπόλοιπες 958 γυναίκες ήταν κατάλληλες για εξέταση στο Panther System. Τα δείγματα από δύο γυναίκες έλειπαν και για 19 γυναίκες η διάγνωση νόσου ήταν απροσδιόριστη. Όλες τους αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Οι υπόλοιπες 937 αξιολογήσιμες γυναίκες ήταν ηλικίας 21 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US, αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System και σαφή κατάσταση νόσου. Ενενήντα μία (91) γυναίκες είχαν ≥CIN2 και σαράντα μία (41) γυναίκες είχαν ≥CIN3. Ο επιπολασμός των ≥CIN2 και ≥CIN3 στις αξιολογήσιμες γυναίκες με κυτταρολογικά αποτελέσματα ASC-US ήταν 9,7% και 4,4%, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay με βάση τις διαγνώσεις της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

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

Αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay*	Εξέταση DNA του HPV	Διάγνωση συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων						
		Απροσδιόριστη**	Φυσιολογική	CIN1	CIN2	CIN3	Καρκίνος	Σύνολο
Θετικό	Θετικό	6	178	110	40	32	1	367
Θετικό	Αρνητικό	0	5	2	0	2	0	9
Θετικό	Χωρίς αποτέλεσμα***	0	15	11	0	2	0	28
Αρνητικό	Θετικό	0	39	15	3	3	0	60
Αρνητικό	Αρνητικό	10	372	53	7	1	0	443
Αρνητικό	Χωρίς αποτέλεσμα***	3	39	7	0	0	0	49
Σύνολο		19	648	198	50	40	1****	956

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

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

***Για 77 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

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

Οι εκτιμήσεις για την κλινική απόδοση του Aptima HPV Assay, που περιλαμβάνουν την ευαισθησία, την ειδικότητα, τη θετική προγνωστική αξία (PPV) και την αρνητική προγνωστική αξία (NPV), ως προς την ανίχνευση ≥CIN2 και ≥CIN3, με βάση την αξιολόγηση όλων των βιοψιών και συμπεριλαμβανομένων μόνο των κατευθυνόμενων βιοψιών, παρουσιάζονται στον Πίνακα 3, όπως και οι εκτιμήσεις για την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV.

Πίνακας 3: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Απόδοση του Aptima HPV Assay και μιας εξέτασης DNA του HPV ως προς την ανίχνευση ≥CIN2 και ≥CIN3

	Απόδοση	Aptima HPV Assay N=937		Εξέταση DNA του HPV N=863*	
		Εκτίμηση	(ΔΕ 95%)	Εκτίμηση	(ΔΕ 95%)
≥CIN2	Όλες οι βιοψίες				
	Ευαισθησία (%)	84,6 (77/91)	(75,8, 90,6)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)
	Ειδικότητα (%)	62,1 (525/846)	(58,7, 65,3)	55,8 (432/774)	(52,3, 59,3)
	PPV (%)	19,3 (77/398)	(17,3, 21,2)	18,8 (79/421)	(17,0, 20,4)
	NPV (%)	97,4 (525/539)	(96,0, 98,5)	97,7 (432/442)	(96,2, 98,8)
	Επιπολασμός (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
	Κατευθυνόμενες βιοψίες**				
	Ευαισθησία (%)	90,0 (54/60)	(79,9, 95,3)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)
	Ειδικότητα (%)	60,8 (531/874)	(57,5, 63,9)	54,5 (437/802)	(51,0, 57,9)
	PPV (%)	13,6 (54/397)	(12,0, 15,0)	13,1 (55/420)	(11,7, 14,2)
	NPV (%)	98,9 (531/537)	(97,8, 99,6)	99,1 (437/441)	(97,9, 99,7)
	Επιπολασμός (%)	6,4 (60/934)		6,9 (59/861)	
	≥CIN3	Όλες οι βιοψίες			
Ευαισθησία (%)		90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
Ειδικότητα (%)		59,7 (535/896)	(56,5, 62,9)	53,3 (439/824)	(49,9, 56,7)
PPV (%)		9,3 (37/398)	(8,0, 10,3)	8,6 (36/421)	(7,4, 9,4)
NPV (%)		99,3 (535/539)	(98,3, 99,8)	99,3 (439/442)	(98,3, 99,8)
Επιπολασμός (%)		4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	
Κατευθυνόμενες βιοψίες**					
Ευαισθησία (%)		93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)
Ειδικότητα (%)		59,1 (535/906)	(55,8, 62,2)	52,8 (440/834)	(49,4, 56,1)
PPV (%)		6,8 (27/398)	(5,7, 7,5)	6,4 (27/421)	(5,5, 7,0)
NPV (%)		99,6 (535/537)	(98,8, 100)	99,8 (440/441)	(98,9, 100)
Επιπολασμός (%)		3,1 (29/935)		3,2 (28/862)	

*Για 74 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

**Το συναινετικό αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης προέκυψε μόνο από τα αποτελέσματα των κατευθυνόμενων βιοψιών. Οι γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε κατευθυνόμενη βιοψία αντιπροσωπεύουν φυσιολογικό αποτέλεσμα κολποσκόπησης και περιλαμβάνονται σε αυτές τις αναλύσεις ως μη νοσούσες (<CIN2 ή <CIN3, κατά περίπτωση). Ομοφωνία δεν επιτεύχθηκε σε όλες τις περιπτώσεις, όταν συμπεριλήφθηκαν μόνο οι κατευθυνόμενες βιοψίες.

Κατά την αξιολόγηση όλων των βιοψιών, οι εκτιμήσεις για την κλινική ευαισθησία του Aptima HPV Assay και της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης DNA του HPV ως προς την ανίχνευση \geq CIN2 and \geq CIN3, στις περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα και των δύο προσδιορισμών ήταν διαθέσιμα, ήταν παρόμοιες (οι διαφορές ως προς τις εκτιμήσεις ευαισθησίας δεν ήταν στατιστικά σημαντικές). Για \geq CIN2, η διαφορά της ευαισθησίας ήταν -4,5% (ΔΕ 95%: -12,2%, 2,5%). Οι εκτιμήσεις για την κλινική ειδικότητα του Aptima HPV Assay ως προς την ανίχνευση \geq CIN2 και \geq CIN3 ήταν υψηλότερες από τις εκτιμήσεις για την κλινική ειδικότητα της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης DNA του HPV (οι διαφορές ως προς την ειδικότητα ήταν στατιστικά σημαντικές). Για \geq CIN2, η διαφορά της ειδικότητας ήταν 6,1% (ΔΕ 95%: 4,2%, 8,2%). Οι NPV ήταν παρόμοιες εκτός από την ανίχνευση \geq CIN2, η PPV για το Aptima HPV Assay ήταν ελαφρώς υψηλότερη από την PPV για την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV (19,3% έναντι 18,8%).

Από τα 91 περιστατικά \geq CIN2, τα 60 (65,9%) διαπιστώθηκαν σε κατευθυνόμενες βιοψίες και τα 31 (34,1%) διαπιστώθηκαν από τυχαίες βιοψίες και/ή βιοψίες ECC (δηλ., όχι σε κατευθυνόμενες βιοψίες). Τα ευρήματα αυτά είναι συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα από δημοσιευμένες μελέτες, στις οποίες περίπου το 25% έως 40% των περιστατικών \geq CIN2 διαπιστώθηκε με παρασκευάσματα μόνο από τυχαίες βιοψίες και/ή βιοψίες ECC.^{40,41} Με χρήση μόνο κατευθυνόμενης βιοψίας για τον προσδιορισμό της κατάστασης της νόσου (υπόθεση ότι οι γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε κατευθυνόμενη βιοψία είχαν φυσιολογικά ιστολογικά αποτελέσματα, επειδή δεν υπήρχαν εμφανείς βλάβες), ο επιπολασμός των \geq CIN2 και \geq CIN3 στη μελέτη ήταν 6,4% και 3,1%, αντίστοιχα. Οι εκτιμήσεις κλινικής ευαισθησίας ως προς την ανίχνευση των \geq CIN2 και \geq CIN3 ήταν υψηλότερες και για τις δύο εξετάσεις με χρήση μόνο κατευθυνόμενης βιοψίας σε σχέση με τις εκτιμήσεις που υπολογίστηκαν με χρήση όλων των τύπων βιοψίας. Και για τους δύο προσδιορισμούς, η κλινική ειδικότητα, με χρήση μόνο κατευθυνόμενης βιοψίας, ήταν παρόμοια με την ειδικότητα που διαπιστώθηκε με χρήση όλων των τύπων βιοψίας. Αναλόγως, κατά τη χρήση μόνο κατευθυνόμενης βιοψίας, η ειδικότητα του Aptima HPV Assay ήταν σημαντικά υψηλότερη από την ειδικότητα της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης DNA του HPV.

Οι εκτιμήσεις για την κλινική απόδοση του Aptima HPV Assay και της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης DNA του HPV παρουσιάζονται κατά ηλικιακή ομάδα στον Πίνακα 4 και στον Πίνακα 5 (\geq CIN2 και \geq CIN3, αντίστοιχα, με βάση την αξιολόγηση όλων των βιοψιών).

Πίνακας 4: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Απόδοση του Aptima HPV Assay και μιας εξέτασης DNA του HPV ως προς την ανίχνευση ≥CIN2 κατά ηλικιακή ομάδα

	Απόδοση	Aptima HPV Assay N=937		Εξέταση DNA του HPV N=863*	
		Εκτίμηση	(ΔΕ 95%)	Εκτίμηση	(ΔΕ 95%)
21 έως 29 ετών		N=415		N=389	
	Ευαισθησία (%)	88,5 (54/61)	(78,2, 94,3)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Ειδικότητα (%)	44,9 (159/354)	(39,8, 50,1)	35,5 (117/330)	(30,5, 40,8)
	PPV (%)	21,7 (54/249)	(19,3, 23,9)	20,8 (56/269)	(19,0, 22,5)
	NPV (%)	95,8 (159/166)	(92,3, 98,1)	97,5 (117/120)	(93,6, 99,4)
	Επιπολασμός (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
30 έως 39 ετών		N=261		N=238	
	Ευαισθησία (%)	85,0 (17/20)	(64,0, 94,8)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Ειδικότητα (%)	66,4 (160/241)	(60,2, 72,1)	61,9 (135/218)	(55,3, 68,1)
	PPV (%)	17,3 (17/98)	(13,1, 21,1)	16,2 (16/99)	(11,8, 19,8)
	NPV (%)	98,2 (160/163)	(95,7, 99,6)	97,1 (135/139)	(94,1, 99,1)
	Επιπολασμός (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
≥ 40 ετών		N=261		N=236	
	Ευαισθησία (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Ειδικότητα (%)	82,1 (206/251)	(76,9, 86,3)	79,6 (180/226)	(73,9, 84,4)
	PPV (%)	11,8 (6/51)	(5,6, 17,7)	13,2 (7/53)	(6,9, 18,7)
	NPV (%)	98,1 (206/210)	(96,6, 99,4)	98,4 (180/183)	(96,6, 99,6)
	Επιπολασμός (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	

*Για 74 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

Πίνακας 5: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Απόδοση του Aptima HPV Assay και μιας εξέτασης DNA του HPV ως προς την ανίχνευση \geq CIN3 κατά ηλικιακή ομάδα

	Απόδοση	Aptima HPV Assay N=937		Εξέταση DNA του HPV N=863*	
		Εκτίμηση	(ΔΕ 95%)	Εκτίμηση	(ΔΕ 95%)
21 έως 29 ετών		N=415		N=389	
	Ευαισθησία (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Ειδικότητα (%)	42,5 (165/388)	(37,7, 47,5)	33,0 (120/364)	(28,3, 38,0)
	PPV (%)	10,4 (26/249)	(9,0, 11,5)	9,3 (25/269)	(8,2, 10,0)
	NPV (%)	99,4 (165/166)	(97,2, 100)	100 (120/120)	(97,5, 100)
	Επιπολασμός (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
30 έως 39 ετών		N=261		N=238	
	Ευαισθησία (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Ειδικότητα (%)	64,3 (162/252)	(58,2, 69,9)	59,8 (137/229)	(53,4, 66,0)
	PPV (%)	8,2 (8/98)	(5,0, 10,1)	7,1 (7/99)	(4,0, 9,2)
	NPV (%)	99,4 (162/163)	(97,6, 100)	98,6 (137/139)	(96,4, 99,8)
	Επιπολασμός (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
≥ 40 ετών		N=261		N=236	
	Ευαισθησία (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Ειδικότητα (%)	81,3 (208/256)	(76,0, 85,6)	78,8 (182/231)	(73,1, 83,6)
	PPV (%)	5,9 (3/51)	(1,6, 9,7)	7,5 (4/53)	(2,9, 10,7)
	NPV (%)	99,0 (208/210)	(98,0, 99,9)	99,5 (182/183)	(98,2, 100)
	Επιπολασμός (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

*Για 74 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

Ο απόλυτος κίνδυνος νόσου (\geq CIN2 και \geq CIN3, βάσει της αξιολόγησης όλων των βιοψιών) σύμφωνα με το αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay και ο σχετικός κίνδυνος νόσου για τα θετικά αποτελέσματα του Aptima HPV Assay έναντι των αρνητικών παρουσιάζονται στον Πίνακα 6, όπως και οι εκτιμήσεις για την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV.

Ο σχετικός κίνδυνος \geq CIN2 ήταν 7,4 (ΔΕ 95%: 4,3, 13,0), γεγονός που υποδεικνύει ότι μια γυναίκα με θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay ήταν 7,4 φορές πιθανότερο να έχει \geq CIN2 σε σχέση με μια γυναίκα με αρνητικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay.

Ο σχετικός κίνδυνος \geq CIN3 ήταν 12,5 (ΔΕ 95%: 4,5, 34,9).

Πίνακας 6: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας ≥ 21 ετών: Απόλυτοι και σχετικοί κίνδυνοι ≥CIN2 και ≥CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay και μιας εξέτασης DNA του HPV

	Αποτέλεσμα Assay	Aptima HPV Assay N=937		Εξέταση DNA του HPV N=863*	
		Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
≥CIN2	Θετικό	19,3 (77/398) (17,3, 21,2)	7,4 (4,3, 13,0)	18,8 (79/421) (17,0, 20,4)	8,3 (4,4, 15,8)
	Αρνητικό	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)		2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Επιπολασμός (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
≥CIN3	Θετικό	9,3 (37/398) (8,0, 10,3)	12,5 (4,5, 34,9)	8,6 (36/421) (7,4, 9,4)	12,6 (3,9, 40,6)
	Αρνητικό	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)		0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Επιπολασμός (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	

*Για 74 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

Οι εκτιμήσεις απόλυτου και σχετικού κινδύνου νόσου (\geq CIN2 και \geq CIN3, βάσει της αξιολόγησης όλων των βιοψιών) για το Aptima HPV Assay και την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV παρουσιάζονται κατά ηλικιακή ομάδα στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Πληθυσμός ASC-US ηλικίας \geq 21 ετών: Απόλυτοι και σχετικοί κίνδυνοι \geq CIN2 και \geq CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay και μιας εξέτασης DNA του HPV κατά ηλικιακή ομάδα

	Ηλικία	Αποτέλεσμα Assay	Aptima HPV Assay N=937		Εξέταση DNA του HPV N=863*	
			Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
\geq CIN2	21 έως 29 ετών		N=415		N=389	
		Θετικό	21,7 (54/249) (19,3, 23,9)	5,1 (2,4, 11,0)	20,8 (56/269) (19,0, 22,5)	8,3 (2,7, 26,1)
		Αρνητικό	4,2 (7/166) (1,9, 7,7)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
		Επιπολασμός (%)	9,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
	30 έως 39 ετών		N=261		N=238	
		Θετικό	17,3 (17/98) (13,1, 21,1)	9,4 (2,8, 31,3)	16,2 (16/99) (11,8, 19,8)	5,6 (1,9, 16,3)
		Αρνητικό	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
		Επιπολασμός (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
	\geq 40 ετών		N=261		N=236	
		Θετικό	11,8 (6/51) (5,6, 17,7)	6,2 (1,8, 21,1)	13,2 (7/53) (6,9, 18,7)	8,1 (2,2, 30,1)
		Αρνητικό	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)		1,6 (3/183) (0,4, 3,4)	
		Επιπολασμός (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	
\geq CIN3	21 έως 29 ετών		N=415		N=389	
		Θετικό	10,4 (26/249) (9,0, 11,5)	17,3 (2,4, 127)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Μη υπολογίσιμος
		Αρνητικό	0,6 (1/166) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
		Επιπολασμός (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
	30 έως 39 ετών		N=261		N=238	
		Θετικό	8,2 (8/98) (5,0, 10,1)	13,3 (1,7, 105)	7,1 (7/99) (4,0, 9,2)	4,9 (1,0, 23,2)
		Αρνητικό	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
		Επιπολασμός (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
	\geq 40 ετών		N=261		N=236	
		Θετικό	5,9 (3/51) (1,6, 9,7)	6,2 (1,1, 36,0)	7,5 (4/53) (2,9, 10,7)	13,8 (1,6, 121)
		Αρνητικό	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)		0,5 (1/183) (0,0, 1,8)	
		Επιπολασμός (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

*Για 74 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Κλινική απόδοση του Aptima HPV Assay με παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep κατά την αρχική αξιολόγηση

Συνολικά, εντάχθηκαν στη μελέτη NILM 11.644 γυναίκες με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM, εκ των οποίων οι 773 αποσύρθηκαν. Οι υπόλοιπες 10.871 γυναίκες ήταν κατάλληλες για εξέταση στο Panther System. Τα δείγματα από έντεκα γυναίκες έλειπαν και αποκλείστηκαν από την αρχική αξιολόγηση του Aptima HPV Assay στο Panther System. Οι υπόλοιπες 10.860 αξιολογήσιμες γυναίκες ήταν ηλικίας 30 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM και αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System. Από τις 512 γυναίκες με θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System, οι 284 υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση. Από τις 10.348 γυναίκες με αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, οι 580 υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση. Είκοσι (20) γυναίκες είχαν ≥CIN2 και έντεκα (11) είχαν ≥CIN3, 798 γυναίκες είχαν φυσιολογικό/CIN1 ιστολογικό αποτέλεσμα και 46 γυναίκες είχαν απροσδιόριστη κατάσταση νόσου. Τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay στο Panther System με βάση τη διάγνωση κατά την αρχική αξιολόγηση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Αποτελέσματα του Aptima HPV Assay και μιας εξέτασης DNA του HPV με βάση τη διάγνωση της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων κατά την αρχική αξιολόγηση

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay*	Εξέταση DNA του HPV	Διάγνωση συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων						
		Απροσδιόριστη**	Φυσιολογική	CIN1	CIN2	CIN3	Καρκίνος	Σύνολο
Θετικό	Θετικό	11	211	12	4	7	2	247
Θετικό	Αρνητικό	2	19	0	0	0	1	22
Θετικό	Χωρίς αποτέλεσμα***	2	12	1	0	0	0	15
Αρνητικό	Θετικό	10	170	7	2	1	0	190
Αρνητικό	Αρνητικό	20	353	9	2	0	0	384
Αρνητικό	Χωρίς αποτέλεσμα***	1	4	0	1	0	0	6
Σύνολο		46	769	29	9	8	3****	864

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

**46 ασθενείς υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση, αλλά δεν κατέστη δυνατή η διάγνωση για τους εξής λόγους: τα παρασκευάσματα της βιοψίας ήταν ανεπαρκή (n=29), δεν έγινε συλλογή υλικού βιοψίας (n=15) και χάθηκαν οι αντικειμενοφόροι πλάκες της βιοψίας (n=2).

***Για 21 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

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

Συνολικά, 10.042 γυναίκες είχαν μη επαληθευμένη (συμπεριλαμβανομένης της απροσδιόριστης) κατάσταση νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση (Πίνακας 9). Επειδή παρατέμφθηκαν για κολποσκόπηση μόνο τυχαία επιλεγμένες γυναίκες που είχαν αρνητικό αποτέλεσμα τόσο με το Aptima HPV Assay στο Tigris DTS System όσο και με την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV, το ποσοστό των γυναικών με μη επαληθευμένη κατάσταση νόσου ήταν υψηλό στην εν λόγω ομάδα (96,6%). Για την προσαρμογή ως προς το σφάλμα επαλήθευσης, χρησιμοποιήθηκε μέθοδος πολλαπλής αναγωγής, προκειμένου να εκτιμηθεί ο αριθμός των γυναικών με νόσο που θα είχαν εντοπιστεί εάν είχαν υποβληθεί όλες οι γυναίκες

σε κολποσκόπηση. Για τις 818 γυναίκες με επαληθευμένη κατάσταση νόσου κατά την αρχική αξιολόγηση παρουσιάζονται παρακάτω οι εκτιμήσεις για την προσαρμοσμένη απόδοση ως προς το σφάλμα επαλήθευσης και για τη μη προσαρμοσμένη απόδοση.

Πίνακας 9: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥ 30 ετών: Ταξινόμηση αξιολογήσιμων γυναικών NILM με βάση τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay και μιας εξέτασης DNA του HPV, την κατάσταση νόσου ($\geq \text{CIN}2$ και $\geq \text{CIN}3$) και την κατάσταση επαλήθευσης νόσου

Αποτέλεσμα του Aptima HPV Assay*		Εξέταση DNA του HPV	Σύνολο γυναικών	Επαληθευμένη κατάσταση νόσου: $\geq \text{CIN}2$		Επαληθευμένη κατάσταση νόσου: $\geq \text{CIN}3$		Μη επαληθευμένη κατάσταση νόσου
Panther System	Tigris DTS System			Γυναίκες με νόσο ($\geq \text{CIN}2$)	Γυναίκες χωρίς νόσο ($< \text{CIN}2$)	Γυναίκες με νόσο ($\geq \text{CIN}3$)	Γυναίκες χωρίς νόσο ($< \text{CIN}3$)	Γυναίκες με άγνωστη κατάσταση νόσου (% άγνωστης)
Θετικό	Θετικό	Θετικό	313	13	189	9	193	111 (35,5%)
Θετικό	Θετικό	Αρνητικό	37	1	18	1	18	18 (48,6%)
Θετικό	Θετικό	Χωρίς αποτέλεσμα**	22	0	13	0	13	9 (40,9%)
Θετικό	Αρνητικό	Θετικό	70	0	34	0	34	36 (51,4%)
Θετικό	Αρνητικό	Αρνητικό	60	0	1	0	1	59 (98,3%)
Θετικό	Αρνητικό	Χωρίς αποτέλεσμα**	10	0	0	0	0	10 (100%)
Αρνητικό	Θετικό	Θετικό	46	0	33	0	33	13 (28,3%)
Αρνητικό	Θετικό	Αρνητικό	113	1	41	0	42	71 (62,8%)
Αρνητικό	Θετικό	Χωρίς αποτέλεσμα**	8	0	4	0	4	4 (50,0%)
Αρνητικό	Αρνητικό	Θετικό	236	3	144	1	146	89 (37,7%)
Αρνητικό	Αρνητικό	Αρνητικό	9.354	1	321	0	322	9.032 (96,6%)
Αρνητικό	Αρνητικό	Χωρίς αποτέλεσμα**	591	1	0	0	1	590 (99,8%)
Σύνολο			10.860	20	798	11	807	10.042 (92,5%)

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

**Για 631 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

Ο προσαρμοσμένος επιπολασμός των $\geq \text{CIN}2$ και $\geq \text{CIN}3$ σε γυναίκες με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM ήταν 0,9% και 0,4%, αντίστοιχα. Οι προσαρμοσμένες εκτιμήσεις του απόλυτου και του σχετικού κινδύνου για την ανίχνευση των $\geq \text{CIN}2$ και $\geq \text{CIN}3$ κατά την αρχική αξιολόγηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος $\geq \text{CIN}2$ ήταν 7,5 (ΔΕ 95%: 2,1, 26,3), γεγονός που υποδεικνύει ότι μια γυναίκα με θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay είναι 7,5 φορές πιθανότερο να έχει $\geq \text{CIN}2$ σε σχέση με μια γυναίκα με αρνητικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay. Ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος εμφάνισης $\geq \text{CIN}3$ ήταν 24,9 (ΔΕ 95%: 2,0, 307,0). Οι μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις του απόλυτου και του σχετικού κινδύνου για την ανίχνευση των $\geq \text{CIN}2$ και $\geq \text{CIN}3$ κατά την αρχική αξιολόγηση παρουσιάζονται συνολικά στον Πίνακα 11 και κατά ηλικιακή ομάδα στον Πίνακα 12.

Πίνακας 10: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Απόλυτοι και σχετικοί κίνδυνοι ≥CIN2 και ≥CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay και μιας εξέτασης DNA του HPV (εκτιμήσεις με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης) κατά την αρχική αξιολόγηση

	Αποτέλεσμα Assay	Aptima HPV Assay		Εξέταση DNA του HPV	
		Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
≥CIN2	Θετικό	4,5 (2,7, 7,4)	7,5 (2,1, 26,3)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Αρνητικό	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Επιπολασμός (%)	0,9		0,9	
≥CIN3	Θετικό	3,0 (1,6, 5,5)	24,9 (2,0, 307,0)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Αρνητικό	0,1 (0,0, 1,7)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Επιπολασμός (%)	0,4		0,4	

Πίνακας 11: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥30 ετών: Απόλυτοι και σχετικοί κίνδυνοι ≥CIN2 και ≥CIN3 για τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay και μιας εξέτασης DNA του HPV (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις) κατά την αρχική αξιολόγηση

	Αποτέλεσμα Assay	Aptima HPV Assay N=818		Εξέταση DNA του HPV N=800*	
		Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
≥CIN2	Θετικό	5,2 (14/269) (3,5, 6,6)	4,8 (1,9, 12,3)	3,8 (16/416) (2,9, 4,5)	4,9 (1,4, 16,8)
	Αρνητικό	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Επιπολασμός (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
≥CIN3	Θετικό	3,7 (10/269) (2,5, 4,3)	20,4 (2,6, 159)	2,4 (10/416) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,8)
	Αρνητικό	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Επιπολασμός (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

*Για 18 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

Πίνακας 12: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥ 30 ετών: Απόλυτοι και σχετικοί κίνδυνοι $\geq \text{CIN}2$ και $\geq \text{CIN}3$ για τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay και της εξέτασης DNA του HPV κατά ηλικιακή ομάδα (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις) κατά την αρχική αξιολόγηση

	Ηλικία	Αποτέλεσμα Assay	Aptima HPV Assay N=818		Εξέταση DNA του HPV N=800*	
			Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
$\geq \text{CIN}2$	30 έως 39 ετών		N=383		N=376	
		Θετικό	4,6 (7/153) (2,5, 5,9)	5,3 (1,1, 25,0)	3,3 (7/215) (1,8, 4,1)	2,6 (0,6, 12,4)
		Αρνητικό	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
		Επιπολασμός (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
	≥ 40 ετών		N=435		N=424	
		Θετικό	6,0 (7/116) (3,2, 8,5)	4,8 (1,4, 16,1)	4,5 (9/201) (2,9, 5,3)	10,0 (1,3, 78,1)
Αρνητικό		1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0,4 (1/223) (0,0, 1,8)			
Επιπολασμός (%)		2,5 (11/435)		2,4 (10/424)		
$\geq \text{CIN}3$	30 έως 39 ετών		N=383		N=376	
		Θετικό	3,3 (5/153) (1,6, 4,1)	7,5 (0,9, 63,7)	2,3 (5/215) (1,1, 2,9)	3,7 (0,4, 31,7)
		Αρνητικό	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)		0,6 (1/161) (0,0, 2,2)	
		Επιπολασμός (%)	1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
	≥ 40 ετών		N=435		N=424	
		Θετικό	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Μη υπολογίσιμος	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Μη υπολογίσιμος
Αρνητικό		0,0 (0/319) (0,0, 0,8)	0,0 (0/223) (0,0, 1,1)			
Επιπολασμός (%)		1,1 (5/435)		1,2 (5/424)		

*Για 18 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

Οι προσαρμοσμένες εκτιμήσεις για την κλινική απόδοση του Aptima HPV Assay, που περιλαμβάνουν την ευαισθησία, την ειδικότητα, την PPV και την NPV, ως προς την ανίχνευση $\geq \text{CIN}2$ και $\geq \text{CIN}3$ κατά την αρχική αξιολόγηση, παρουσιάζονται στον Πίνακα 13, όπως και οι εκτιμήσεις για την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV. Οι μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις για την κλινική απόδοση παρουσιάζονται στον Πίνακα 14. Το Aptima HPV Assay και η εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV είχαν παρόμοια ευαισθησία, ενώ η ειδικότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη για το Aptima HPV Assay (μη αλληλεπικαλυπτόμενα ΔΕ 95%). Οι εκτιμήσεις της προγνωστικής αξίας για το Aptima HPV Assay ήταν κλινικά σημαντικές και παρόμοιες με τις εκτιμήσεις για την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του

HPV. Οι NPV ήταν παρόμοιες εκτός από την ανίχνευση \geq CIN2, η PPV για το Aptima HPV Assay ήταν ελαφρώς υψηλότερη από την PPV για την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV (4,5% έναντι 3,7%).

Πίνακας 13: Πληθυσμός NILM ηλικίας \geq 30 ετών: Απόδοση του Aptima HPV Assay και μιας εξέτασης DNA του HPV ως προς την ανίχνευση \geq CIN2 και \geq CIN3 (εκτιμήσεις με προσαρμογή σφάλματος επαλήθευσης) κατά την αρχική αξιολόγηση

	Απόδοση	Aptima HPV Assay		Εξέταση DNA του HPV	
		Εκτίμηση	(ΔΕ 95%)	Εκτίμηση	(ΔΕ 95%)
\geq CIN2	Ευαισθησία (%)	28,4	(4,9, 51,8)	35,4	(3,8, 66,9)
	Ειδικότητα (%)	95,5	(95,1, 95,9)	93,7	(93,2, 94,2)
	PPV (%)	4,5	(2,7, 7,4)	3,7	(2,3, 6,1)
	NPV (%)	99,4	(98,1, 99,8)	99,5	(97,9, 99,9)
	Επιπολασμός (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
\geq CIN3	Ευαισθησία (%)	54,0	(3,6, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Ειδικότητα (%)	95,4	(95,0, 95,8)	93,6	(93,1, 94,1)
	PPV (%)	3,0	(1,6, 5,5)	2,3	(1,3, 4,1)
	NPV (%)	99,9	(98,3, 100)	99,9	(97,6, 100)
	Επιπολασμός (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	

Πίνακας 14: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥ 30 ετών: Απόδοση του Aptima HPV Assay και μιας εξέτασης DNA του HPV ως προς την ανίχνευση $\geq \text{CIN}2$ και $\geq \text{CIN}3$ (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις) κατά την αρχική αξιολόγηση

	Απόδοση	Aptima HPV Assay N=818		Εξέταση DNA του HPV N=800*	
		Εκτίμηση	(ΔΕ 95%)	Εκτίμηση	(ΔΕ 95%)
$\geq \text{CIN}2$	Ευαισθησία (%)	70,0 (14/20)	(48,1, 85,5)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	Ειδικότητα (%)	68,0 (543/798)	(64,7, 71,2)	48,8 (381/781)	(45,3, 52,3)
	PPV (%)	5,2 (14/269)	(3,5, 6,6)	3,8 (16/416)	(2,9, 4,5)
	NPV (%)	98,9 (543/549)	(98,1, 99,5)	99,2 (381/384)	(98,1, 99,8)
	Επιπολασμός (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
$\geq \text{CIN}3$	Ευαισθησία (%)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	Ειδικότητα (%)	67,9 (548/807)	(64,6, 71,0)	48,5 (383/789)	(45,1, 52,0)
	PPV (%)	3,7 (10/269)	(2,5, 4,3)	2,4 (10/416)	(1,6, 2,7)
	NPV (%)	99,8 (548/549)	(99,2, 100)	99,7 (383/384)	(98,9, 100)
	Επιπολασμός (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

*Για 18 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

Από την απευθείας σύγκριση του Aptima HPV Assay στο Panther System και της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης DNA του HPV καταδεικνύεται παρόμοια ευαισθησία και στατιστικά σημαντική βελτιωμένη ειδικότητα του Aptima HPV Assay σε σχέση με την εμπορικά διαθέσιμη εξέταση DNA του HPV όσον αφορά την ανίχνευση $\geq \text{CIN}2$, όπως φαίνεται από τους λόγους των αληθώς θετικών και των ψευδώς θετικών ποσοστών (Πίνακας 15 και Πίνακας 16, αντίστοιχα).

Πίνακας 15: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥ 30 ετών: Λόγος αληθώς θετικών ποσοστών (Aptima HPV Assay/εξέταση DNA του HPV) για γυναίκες με $\geq \text{CIN}2$ (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις) κατά την αρχική αξιολόγηση

		Εξέταση DNA του HPV		Σύνολο
		Θετικό	Αρνητικό	
Aptima HPV Assay	Θετικό	13	1	14 (73,7%)
	Αρνητικό	3	2	5
	Σύνολο	16 (84,2%)	3	19
Λόγος αληθώς θετικών ποσοστών = 0,88 (14/16) (ΔΕ 95%: 0,65, 1,10)				

Πίνακας 16: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥ 30 ετών: Λόγος ψευδώς θετικών ποσοστών (Aptima HPV Assay/εξέταση DNA του HPV) για γυναίκες με $<CIN2$ (μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις) κατά την αρχική αξιολόγηση

		Εξέταση DNA του HPV		Σύνολο
		Θετικό	Αρνητικό	
Aptima HPV Assay	Θετικό	223	19	242 (31,0%)
	Αρνητικό	177	362	539
	Σύνολο	400 (51,2%)	381	781
Λόγος ψευδώς θετικών ποσοστών = 0,61 (242/400) (ΔE 95%: 0,55, 0,66)				

Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥ 30 ετών: Κλινική απόδοση του Aptima HPV Assay στο Panther System μετά από 3 έτη παρακολούθησης

Υπήρχαν 10.843 γυναίκες ηλικίας 30 ετών και άνω με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM και έγκυρα αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System κατά την αρχική αξιολόγηση, οι οποίες ήταν κατάλληλες για τη φάση παρακολούθησης. Από τις γυναίκες χωρίς $\geq CIN2$, το 67,0% (7.247/10.823) των γυναικών πραγματοποίησε επίσκεψη για διενέργεια τεστ ΠΑΠ το έτος 1, το 60,3% (6.517/10.814) το έτος 2 και το 58,7% (6.339/10.807) το έτος 3. Συνολικά, το 58,8% (6.375/10.843) των γυναικών ολοκλήρωσε τη μελέτη (είχαν $\geq CIN2$ κατά την αρχική αξιολόγηση ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και/ή πραγματοποίησαν τις απαιτούμενες επισκέψεις).

Από τις 10.843 αξιολογήσιμες γυναίκες, οι 511 (4,7%) είχαν θετικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System κατά την αρχική αξιολόγηση. Από αυτές τις 511 γυναίκες, οι 255 (49,9%) είχαν είτε θετική είτε αρνητική κατάσταση νόσου στη διάρκεια 3 ετών με βάση τα κυτταρολογικά αποτελέσματα ή τα αποτελέσματα της κολποσκόπησης/βιοψίας. Οι υπόλοιπες 10.332 γυναίκες είχαν αρνητικά αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay στο Panther System κατά την αρχική αξιολόγηση. Από αυτές τις 10.332 γυναίκες, οι 5.946 (57,5%) είχαν είτε θετική είτε αρνητική κατάσταση νόσου στη διάρκεια 3 ετών. Από τις 6.201 γυναίκες με κατάσταση νόσου στη διάρκεια 3 ετών, 47 γυναίκες είχαν $\geq CIN2$, εκ των οποίων οι 23 είχαν $\geq CIN3$, και 6.154 είχαν φυσιολογικό/CIN1 αποτέλεσμα σύμφωνα με τη συναινετική ομάδα ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων. Τα αποτελέσματα κατά την αρχική αξιολόγηση του Aptima HPV Assay στο Panther System και της εμπορικά διαθέσιμης εξέτασης DNA του HPV, καθώς και η κατάσταση νόσου στη διάρκεια 3 ετών (συμπεριλαμβάνεται η αρχική αξιολόγηση και η αξιολόγηση παρακολούθησης) σύμφωνα με τη συναινετική ομάδα ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 17.

Πίνακας 17: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥ 30 ετών: Ταξινόμηση γυναικών κατάλληλων για τη φάση παρακολούθησης με βάση τα αποτελέσματα της αρχικής αξιολόγησης του Aptima HPV Assay, τα αποτελέσματα της αρχικής αξιολόγησης της εξέτασης DNA του HPV και την κατάσταση νόσου ($\geq \text{CIN}2$, $\geq \text{CIN}3$, μη επαληθευμένη) που προσδιορίστηκαν στη φάση της αρχικής αξιολόγησης και στη φάση της παρακολούθησης

Αποτέλεσμα Aptima HPV Assay	Εξέταση DNA του HPV	Σύνολο γυναικών	Επαληθευμένη κατάσταση νόσου: $\geq \text{CIN}2$		Επαληθευμένη κατάσταση νόσου: $\geq \text{CIN}3$		Μη επαληθευμένη κατάσταση νόσου	
			Γυναίκες με νόσο ($\geq \text{CIN}2$)	Γυναίκες χωρίς νόσο ($< \text{CIN}2$)	Γυναίκες με νόσο ($\geq \text{CIN}3$)	Γυναίκες χωρίς νόσο ($< \text{CIN}3$)	Αδυναμία παρακολούθησης	Απροσδιόριστη*
Θετικό	Θετικό	382	23	171	16	178	167	21
Θετικό	Αρνητικό	97	1	48	1	48	44	4
Θετικό	Χωρίς αποτέλεσμα**	32	2	10	1	11	17	3
Αρνητικό	Θετικό	281	5	129	2	132	130	17
Αρνητικό	Αρνητικό	9.452	15	5.476	3	5.488	3.756	205
Αρνητικό	Χωρίς αποτέλεσμα**	599	1	320	0	321	264	14
Σύνολο		10.843	47	6.154	23	6.178	4.378	264

*Γυναίκες με παθολογικό αποτέλεσμα κυτταρολογικής εξέτασης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και χωρίς μεταγενέστερο αποτέλεσμα κατόπιν της γνωμάτευσης της συναινετικής ομάδας ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων, και γυναίκες με μη επαρκές κυτταρολογικό παρασκεύασμα κατά την τελευταία τους επίσκεψη. Εκατόν εβδομήντα τέσσερις (174) γυναίκες με απροσδιόριστη κατάσταση νόσου ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

**Για 631 γυναίκες με αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay, δεν υπήρξαν αποτελέσματα με την εξέταση DNA του HPV, λόγω κυρίως της ανεπάρκειας του όγκου του κυτταρολογικού παρασκευάσματος.

Ο αθροιστικός κίνδυνος νόσου ($\geq \text{CIN}2$ και $\geq \text{CIN}3$) στη διάρκεια 3 ετών βασίζεται στην εκτίμηση Kaplan-Meier (ανάλυση πίνακα επιβίωσης) και περιλαμβάνει νόσο που ανιχνεύθηκε κατά την αρχική αξιολόγηση ή την παρακολούθηση. Οι γυναίκες που είχαν κάποια ένδειξη νόσου (ASC-US ή πιο δυσμενή κυτταρολογικά αποτελέσματα), αλλά χωρίς αποτέλεσμα σύμφωνα με τη συναινετική ομάδα ανασκόπησης ιστολογικών εξετάσεων συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, αφού χρησιμοποιήθηκε μέθοδος πολλαπλής αναγωγής για να προβλεφθεί ο αριθμός των γυναικών με νόσο που θα είχαν εντοπιστεί, εάν είχαν υποβληθεί σε κολποσκόπηση.

Οι εκτιμήσεις για τον αθροιστικό απόλυτο και σχετικό κίνδυνο στη διάρκεια 3 ετών όσον αφορά την ανίχνευση των $\geq \text{CIN}2$ και $\geq \text{CIN}3$ παρουσιάζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: Πληθυσμός NILM ηλικίας ≥ 30 ετών: Αθροιστικοί απόλυτοι και σχετικοί κίνδυνοι* $\geq \text{CIN}2$ και $\geq \text{CIN}3$ στη διάρκεια 3 ετών για τα αποτελέσματα του Aptima HPV Assay και μιας εξέτασης DNA του HPV κατά την αρχική αξιολόγηση

	Αποτέλεσμα Assay	Aptima HPV Assay		Εξέταση DNA του HPV	
		Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Απόλυτος κίνδυνος (ΔΕ 95%)	Σχετικός κίνδυνος (ΔΕ 95%)
$\geq \text{CIN}2$	Θετικό	7,90 (5,50, 11,27)	24,45 (13,85, 43,15)	6,43 (4,50, 9,14)	22,71 (12,20, 42,30)
	Αρνητικό	0,32 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Επιπολασμός (%)	0,68		0,68	
$\geq \text{CIN}3$	Θετικό	5,23 (3,34, 8,13)	57,11 (21,09, 154,62)	4,14 (2,62, 6,52)	51,34 (17,74, 148,58)
	Αρνητικό	0,09 (0,04, 0,23)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Επιπολασμός (%)	0,34		0,35	

*Οι αθροιστικοί κίνδυνοι στη διάρκεια 3 ετών που προσαρμόστηκαν για άλλα πιθανά σφάλματα ήταν παρόμοιοι με τους κινδύνους αυτού του πίνακα. Λόγω των αναμενόμενων διαφορών ως προς τους κινδύνους το έτος 1 και το έτος 2 για τις δύο ομάδες γυναικών στη μελέτη παρακολούθησης (αυτές που υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση και αυτές που δεν υποβλήθηκαν σε κολποσκόπηση κατά την αρχική αξιολόγηση), αναφέρθηκε μόνο ο αθροιστικός κίνδυνος στη διάρκεια 3 ετών για τις συνδυασμένες ομάδες.

Ο αθροιστικός επιπολασμός στη διάρκεια 3 ετών των $\geq \text{CIN}2$ και $\geq \text{CIN}3$ σε γυναίκες με κυτταρολογικά αποτελέσματα NILM κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 0,68% και 0,34%, αντίστοιχα. Ο σχετικός κίνδυνος $\geq \text{CIN}2$ ήταν 24,45 (ΔΕ 95% 13,85, 43,15), γεγονός που υποδεικνύει ότι μια γυναίκα με θετικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay στο Panther System είναι 24,45 φορές πιθανότερο να έχει $\geq \text{CIN}2$ σε σχέση με μια γυναίκα με αρνητικό αποτέλεσμα με το Aptima HPV Assay. Ο σχετικός κίνδυνος $\geq \text{CIN}3$ ήταν 57,11 (ΔΕ 95%: 21,09, 154,62).

Κλινική απόδοση του Aptima HPV Assay με παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath

Τα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης SurePath συλλέχθηκαν από γυναίκες από τον Καναδά (n=558), οι οποίες παραπέμφθηκαν για παρακολούθηση, λόγω ενός ή περισσότερων παθολογικών τεστ ΠΑΠ, λοίμωξης από HPV ή για κάποιον άλλον λόγο. Ένα κλάσμα (0,5 mL) από κάθε παρασκεύασμα μεταφέρθηκε σε σωληνάριο μεταφοράς παρασκευασμάτων Aptima και κατόπιν υποβλήθηκε σε επεξεργασία με διάλυμα μεταφοράς Aptima. Από κάθε παρασκεύασμα εξετάστηκε ένα μόνο αντίγραφο με το Aptima HPV Assay. Ένα ξεχωριστό κλάσμα (1 mL) από κάθε παρασκεύασμα αφαιρέθηκε για αξιολόγηση με μια εμπορικά διαθέσιμη εξέταση PCR για HPV. Η κλινική ευαισθησία όσον αφορά την ανίχνευση νόσου, η οποία ορίζεται ως ιστολογικό αποτέλεσμα $\geq \text{CIN}3$, υπολογίστηκε για το Aptima HPV Assay και για την εξέταση PCR για HPV, όπως φαίνεται στον Πίνακας 19, με τις θετικές και αρνητικές προγνωστικές τιμές.

Πίνακας 19: Απόδοση του Aptima HPV Assay και μιας εξέτασης PCR για HPV ως προς την ανίχνευση \geq CIN3

Απόδοση	Aptima HPV Assay N=558		Εξέταση PCR για HPV N=558	
	Εκτίμηση	(ΔΕ 95%)	Εκτίμηση	(ΔΕ 95%)
Ευαισθησία (%)	89,3 (25/28)	(72,8-96,3)	89,3 (25/28)	(72,8-96,3)
Ειδικότητα (%)	58,7 (311/530)	(54,4-62,8)	49,1 (260/530)	(44,8-53,3)
PPV (%)	10,2 (25/244)	(8,4-11,7)	8,5 (25/295)	(7,0-9,5)
NPV (%)	99,0 (311/314)	(97,6-99,8)	98,9 (260/263)	(97,2-99,7)
Επιπολασμός (%)	5,0 (28/558)		5,0 (28/558)	

Απόδοση του προσδιορισμού Aptima HPV με παρασκευάσματα του κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων

Συλλέχθηκαν συζευγμένα παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep και παρασκευάσματα κιτ Aptima CSCT, από 735 ασθενείς. Ένα χιλιοστόλιτρο (1,0 mL) από κάθε παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep αραιώθηκε σε 2,9 mL μέσου μεταφοράς παρασκευάματος Aptima και εξετάστηκε ένα μόνο αντίγραφο με τον προσδιορισμό Aptima HPV στο σύστημα Tigris DTS. Με τον προσδιορισμό Aptima HPV, εξετάστηκε επίσης ένα μόνο αντίγραφο από κάθε παρασκεύασμα CSCT. Προσδιορίστηκε η ποσοστιαία συμφωνία του προσδιορισμού Aptima HPV μεταξύ του παρασκευάματος κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep και του παρασκευάματος CSCT, και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 20.

Η θετική ποσοστιαία συμφωνία ήταν 95,9% (95% ΔΕ: 92,6–97,8), η αρνητική ποσοστιαία συμφωνία ήταν 95,5% (95% ΔΕ: 93,3–97,0) και η συνολική συμφωνία ήταν 95,6% (95% ΔΕ: 93,9–96,9). Παρατηρήθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των παρασκευασμάτων κυτταρολογίας υγρής φάσης και του κιτ μεταφοράς ($\kappa = 0,90$).

Πίνακας 20: Συνολική συμφωνία των αποτελεσμάτων του προσδιορισμού Aptima HPV από παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep και από παρασκευάσματα κιτ συλλογής και μεταφοράς τραχηλικών παρασκευασμάτων Aptima, τα οποία εξετάστηκαν στο σύστημα Tigris DTS

		Παρασκεύασμα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep		Σύνολο
		Θετικό	Αρνητικό	
Παρασκεύασμα κιτ Aptima CSCT	Θετικό	234	22	256
	Αρνητικό	10	469	479
	Σύνολο	244	491	735

Θετική συμφωνία = 95,9% (92,6–97,8)

Αρνητική συμφωνία = 95,5% (93,3–97,0)

Συνολική συμφωνία = 95,6% (93,9–96,9)

Συντελεστής $\kappa = 0,90$

Τα θετικά για HPV υψηλού κινδύνου και τα αρνητικά για HPV υψηλού κινδύνου κλινικά παρασκευάσματα που συλλέχθηκαν από αμφοτέρους τους πληθυσμούς προσυμπτωματικού ελέγχου (επίσκεψη ρουτίνας) και παραπομπής για εξέταση (επίσκεψη για κολποσκοπήση) με το kit Aptima CSCT, εξετάστηκαν με το Aptima HPV Assay στο Panther System και στο Tigris DTS System με χρήση δύο παρτίδων αντιδραστηρίων. Η συμφωνία μεταξύ του Panther System και του Tigris DTS System για τα παρασκευάσματα CSCT φαίνεται στον Πίνακας 21.

Για τα παρασκευάσματα CSCT, η συνολική συμφωνία μεταξύ του Panther System και του Tigris DTS System ήταν >98%, όπως φαίνεται στον Πίνακας 21. Από τα 632 κλινικά παρασκευάσματα που εξετάστηκαν, τα 69 ήταν CIN2+ και τα 38 ήταν CIN3+. Η ευαισθησία του Aptima HPV Assay ως προς την ανίχνευση CIN2+ ήταν 97,1% (ΔΕ 95% 90,0–99,2%) στο Panther System και 98,6% (ΔΕ 95%: 92,2–99,7) στο Tigris DTS System. Η ευαισθησία ως προς την ανίχνευση CIN3+ ήταν 100% (ΔΕ: 90,8–100%) σε αμφότερα τα συστήματα Panther System και Tigris DTS System.

Πίνακας 21: Συμφωνία αποτελεσμάτων του Aptima HPV Assay από παρασκευάσματα Aptima CSCT που εξετάστηκαν στο Tigris DTS System και στο Panther System

		Tigris DTS System		
		Θετικό	Αρνητικό	Σύνολο
Panther System	Θετικό	490	3	493
	Αρνητικό	9	130	139
	Σύνολο	499	133	632

Συνολική συμφωνία = 98,1% (ΔΕ 96,7–98,9)
 Θετική συμφωνία = 98,2% (ΔΕ 96,6–99,0)
 Αρνητική συμφωνία = 97,7% (ΔΕ 93,6–99,2)

Αναλυτική ευαισθησία

Το όριο ανίχνευσης (LoD) στην κλινική τιμή αποκλεισμού είναι η συγκέντρωση του RNA του HPV, που δίνει θετικό αποτέλεσμα (άνω της κλινικής τιμής αποκλεισμού) το 95% του χρόνου. Το LoD του Aptima HPV Assay προσδιορίστηκε μέσω εξέτασης σειρών δειγμάτων αραιώσεως από in vitro μετάγραφα (IVT), για το σύνολο των 14 γονότυπων υψηλού κινδύνου και των 4 μολυσμένων με HPV κυτταρικών σειρών: SiHa, HeLa, MS751 και ME180 (ATCC, Manassas, Virginia). Όσον αφορά τις σειρές δειγμάτων IVT, το μέσο μεταφοράς παρασκευάσματος ενοφθαλμίστηκε με IVT σε διάφορες συγκεντρώσεις και στη συνέχεια αραιώθηκε με μεμονωμένα αρνητικά παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep πριν από την εξέταση. Όσον αφορά τις μολυσμένες με HPV σειρές κυτταρικών δειγμάτων, μείγματα αρνητικών για HPV παρασκευασμάτων κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep ενοφθαλμίστηκαν σε μολυσμένα με HPV κύτταρα σε διάφορες συγκεντρώσεις και στη συνέχεια αραιώθηκαν με μέσο μεταφοράς παρασκευάσματος πριν από την εξέταση. Τριάντα αντίγραφα από κάθε επίπεδο αντιγράφου εξετάστηκαν με καθεμία από τις δύο παρτίδες αντιδραστηρίων. Συνολικά εξετάστηκαν 60 αντίγραφα. Η εξέταση πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια περιόδου 17 ημερών, με 1 έως 12 εκτελέσεις ανά ημέρα και σε κάθε εκτέλεση εξετάστηκαν 5 αντίγραφα από έναν συγκεκριμένο γονότυπο και μια συγκεκριμένη συγκέντρωση. Το όριο ανίχνευσης 95% υπολογίστηκε από την ανάλυση παλινδρόμησης Probit των αποτελεσμάτων θετικότητας για κάθε σειρά δειγμάτων αραιώσεως.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης Probit στον Πίνακας 22 δείχνουν ότι οι γονότυποι 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59 και 68 του HPV είχαν 95% όρια ανίχνευσης κάτω των 100 αντιγράφων/αντίδραση και οι γονότυποι 52, 58 και 66 είχαν 95% όρια ανίχνευσης μεταξύ 100 και 500 αντιγράφων/αντίδραση. Οι τέσσερις κυτταρικές σειρές που εξετάστηκαν είχαν όρια ανίχνευσης 95% κάτω του 1 κυττάρου/αντίδραση.

Πίνακας 22: Όριο ανίχνευσης στην κλινική τιμή αποκλεισμού του Aptima HPV Assay

Στόχος	Όριο ανίχνευσης* (ΔΕ 95%)
HPV 16	49,4 (37,1-73,0)
HPV 18	44,0 (34,4-62,1)
HPV 31	32,5 (23,2-52,1)
HPV 33	67,5 (48,8-106,2)
HPV 35	32,7 (23,6-51,4)
HPV 39	20,9 (16,3-29,5)
HPV 45	37,1 (27,9-54,7)
HPV 51	51,1 (36,3-83,9)
HPV 52	410,2 (310,7-595,1)
HPV 56	59,4 (46,7-81,5)
HPV 58	124,1 (90,7-190,1)
HPV 59	81,1 (61,9-116,6)
HPV 66	118,5 (83,2-202,0)
HPV 68	22,4 (17,1-32,4)
SiHa	0,25 (0,19-0,36)
HeLa	0,11 (0,09-0,14)
ME180	0,10 (0,08-0,16)
MS751	0,17 (0,14-0,25)

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

Ακρίβεια προσδιορισμού

Η ακρίβεια του Aptima HPV Assay αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες με χρήση της ίδιας σειράς των 20 δειγμάτων. Η μελέτη 1 διενεργήθηκε σε 3 κέντρα, 2 εξωτερικά και 1 εσωτερικό, και η μελέτη 2 διενεργήθηκε εσωτερικά. Η σειρά δειγμάτων περιλάμβανε 13 δείγματα θετικά για HPV με συγκεντρώσεις ίσες ή ανώτερες του ορίου ανίχνευσης του προσδιορισμού (αναμενόμενη θετικότητα: $\geq 95\%$), 3 δείγματα θετικά για HPV με συγκεντρώσεις κατώτερες του ορίου ανίχνευσης του προσδιορισμού (αναμενόμενη θετικότητα: $>0\%$ έως $<25\%$), και 4 δείγματα αρνητικά για HPV. Τα θετικά για HPV δείγματα της σειράς παρασκευάστηκαν με ενοφθαλμισμό *in vitro* μεταγράφων RNA (IVT) σε διάλυμα PreservCyt αραιωμένο με μέσο μεταφοράς παρασκευάσματος (STM) ή καλλιεργημένα κύτταρα μολυσμένα με HPV (SiHa, HeLa και MS751, ATCC, Manassas, Virginia) σε συνενωμένα αρνητικά παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep αραιωμένα με STM. Τα αρνητικά για HPV δείγματα της σειράς παρασκευάστηκαν με διάλυμα PreservCyt ή με συνενωμένα αρνητικά παρασκευάσματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep αραιωμένα με STM.

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

Τα δείγματα της σειράς περιγράφονται στον Πίνακα 23a (δείγματα της σειράς με αναμενόμενα θετικά αποτελέσματα) και στον Πίνακα 23b (δείγματα της σειράς με αναμενόμενα αρνητικά αποτελέσματα), μαζί με μια σύνοψη της συμφωνίας με τα αναμενόμενα αποτελέσματα και τις τιμές S/CO αναλύτη στο 2,5 σ , 5 σ και 97,5 σ εκατοστημόριο της κατανομής S/CO. Η μεταβλητότητα του S/CO αναλύτη για τα δείγματα της σειράς με αναμενόμενα θετικά αποτελέσματα παρουσιάζεται στον Πίνακα 24 για τη μελέτη 1 και στον Πίνακα 25 για τη μελέτη 2.

Πίνακας 23α: Μελέτη 1 και 2 της ακρίβειας του Aptima HPV Assay: Περιγραφή σειράς δειγμάτων, θετική συμφωνία και εκατοστημοριακή κατανομή των τιμών S/CO αναλύτη για τα δείγματα της σειράς με αναμενόμενα θετικά αποτελέσματα

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/ αντίδραση)	Μελέτη 1 (3 εξεταστικά κέντρα)			Μελέτη 2 (1 εξεταστικό κέντρο)				
	% θετικής συμφωνίας (ΔΕ 95%)	S/CO αναλύτη Εκατοστημόριο			% θετικής συμφωνίας (ΔΕ 95%)	S/CO αναλύτη Εκατοστημόριο		
		2,5°	50°	97,5°		2,5°	50°	97,5°
Υψηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 1	100 (107/107) (96,5, 100)	21,16	29,64	33,63	100 (161/161) (97,7, 100)	22,50	26,84	30,67
Υψηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 2	100 (107/107) (96,5, 100)	25,98	29,77	36,03	100 (162/162) (97,7, 100)	25,00	28,61	33,99
HPV 16 IVT (1830 αντίγραφα)	100 (107/107) (96,5, 100)	10,45	11,18	12,40	100 (161/161) (97,1, 100)	10,40	11,07	11,75
HPV 18 IVT (1550 αντίγραφα)	100 (107/107) (96,5, 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7, 100)	11,26	13,47	15,63
Χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 1	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	0,00	9,93	11,03	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)	0,00	9,53	10,95
Χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 2	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	0,00	7,30	16,63	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)	0,00	7,56	19,67
Χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 3	100 (108/108) (96,6, 100)	2,80	10,19	17,08	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)	1,14	9,53	15,38
Χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 4	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	0,00	4,48	11,16	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)	0,00	4,66	12,00
HPV 16 IVT (183 αντίγραφα)	100 (102/102) (96,4, 100)	10,03	11,14	11,97	100 (162/162) (97,7, 100)	10,24	11,05	11,85
HPV 18 IVT (155 αντίγραφα)	100 (108/108) (96,6, 100)	4,87	12,01	15,21	100 (159/159) (97,6, 100)	7,82	11,59	13,84
Κύτταρα MS751 (0,63 κύτταρα)	100 (108/108) (96,6, 100)	5,90	10,99	14,00	100 (162/162) (97,7, 100)	5,61	10,14	12,26
Κύτταρα HeLa (0,35 κύτταρα)	100 (108/108) (96,6, 100)	1,43	6,19	13,28	100 (162/162) (97,7, 100)	3,24	7,88	12,58
Κύτταρα SiHa (0,90 κύτταρα)*	87,9 (94/107) (80,3, 92,8)	0,00	9,80	11,04	89,5 (145/162) (83,8, 93,3)	0,00	9,19	10,94

IVT = in vitro μετάγραφο

*Αναμενόμενο ποσοστό % θετικής συμφωνίας ~95%. Παρατηρήθηκε χαμηλότερη πιθανότητα, λόγω της μεταβλητότητας ως προς την παρασκευή των μελών σειράς δειγμάτων.

Πίνακας 23b: Μελέτη 1 και 2 της ακρίβειας του Aptima HPV Assay: Περιγραφή σειράς δειγμάτων, αρνητική συμφωνία και εκατοστημοριακή κατανομή των τιμών S/CO αναλύτη για τα δείγματα της σειράς με αναμενόμενα αρνητικά αποτελέσματα

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/ αντίδραση)	Μελέτη 1 (3 εξεταστικά κέντρα)			Μελέτη 2 (1 εξεταστικό κέντρο)				
	% αρνητικής συμφωνίας (ΔΕ 95%)	S/CO αναλύτη Εκατοστημόριο			% αρνητικής συμφωνίας (ΔΕ 95%)	S/CO αναλύτη Εκατοστημόριο		
		2,5°	50°	97,5°		2,5°	50°	97,5°
Κύτταρα MS751 (0,005 κύτταρα)	87,0 (94/108) (79,4, 92,1)	0,00	0,00	4,37	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)	0,00	0,00	2,25
Κύτταρα SiHa (0,008 κύτταρα)	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,53	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)	0,00	0,00	7,56
Κύτταρα HeLa (0,02 κύτταρα)	70,4 (76/108) (61,2, 78,2)	0,00	0,00	3,95	67,3 (109/162) (59,8, 74,0)	0,00	0,12	6,35
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,33	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,07
Αρνητικό για HPV κλινικό δείγμα 2	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,21	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,05
Διάλυμα PreservCyt 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,15	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,06
Διάλυμα PreservCyt 2	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,22	100 (161/161) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,09

Πίνακας 24: Μελέτη 1 της ακρίβειας του Aptima HPV Assay: Μεταβλητότητα σήματος για τα δείγματα της σειράς με αναμενόμενα θετικά αποτελέσματα

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/αντίδραση)	n	Μέση τιμή S/CO	Μεταξύ οργάνων		Μεταξύ χειριστών		Μεταξύ παρτίδων		Μεταξύ καταλόγων εργασίας		Εντός καταλόγων εργασίας		Σύνολο	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Υψηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 1	107*	29,34	0,00	0,0	0,00	0,0	1,43	4,9	1,87	6,4	1,49	5,1	2,79	9,5
Υψηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 2	107*	30,09	0,55	1,8	0,00	0,0	1,06	3,5	0,73	2,4	2,21	7,3	2,61	8,7
HPV 16 IVT (1830 αντίγραφα)	107*	11,20	0,09	0,8	0,16	1,4	0,03	0,3	0,14	1,3	0,46	4,1	0,52	4,6
HPV 18 IVT (1550 αντίγραφα)	107*	14,89	0,18	1,2	0,00	0,0	0,20	1,3	0,14	0,9	1,53	10,3	1,56	10,5
Χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 1	107*	8,24	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,23	39,2	3,23	39,2
Χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 2	108	7,07	0,00	0,0	0,41	5,8	0,00	0,0	0,00	0,0	4,57	64,7	4,59	65,0
Χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 3	108	10,23	0,26	2,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,32	12,9	3,23	31,6	3,49	34,2
Χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 4	108	4,68	0,50	10,7	0,20	4,2	0,00	0,0	0,99	21,1	3,02	64,6	3,22	68,9
HPV 16 IVT (183 αντίγραφα)	102*	11,09	0,08	0,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	2,3	0,54	4,9	0,61	5,5
HPV 18 IVT (155 αντίγραφα)	108	11,78	0,00	0,0	0,43	3,7	0,00	0,0	1,12	9,5	1,97	16,7	2,30	19,6
Κύτταρα MS751 (0,63 κύτταρα)	108	10,73	0,00	0,0	0,59	5,5	0,72	6,7	0,82	7,6	1,86	17,3	2,23	20,8
Κύτταρα HeLa (0,35 κύτταρα)	108	6,78	0,00	0,0	0,56	8,3	0,00	0,0	1,23	18,2	3,08	45,5	3,37	49,7
Κύτταρα SiHa (0,90 κύτταρα)	107*	7,74	0,37	4,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,85	49,8	3,87	50,1

CV = συντελεστής μεταβλητότητας, IVT = in vitro μετάγραφο, SD = τυπική απόκλιση

*Δώδεκα δείγματα είχαν μη έγκυρα αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay [1 για υψηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 1, 1 για υψηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 2, 1 για HPV 16 IVT (1830 αντίγραφα), 1 για HPV 18 IVT (1550 αντίγραφα), 1 για χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 1, 6 για HPV 16 IVT (183 αντίγραφα) και 1 για κύτταρα SiHa (0,90 κύτταρα)].

Σημείωση: Η μεταβλητότητα από ορισμένους παράγοντες ενδέχεται να είναι αρνητικός αριθμός. Αυτό μπορεί να συμβεί, εάν η μεταβλητότητα είναι πολύ μικρή λόγω αυτών των παραγόντων. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα SD και CV εμφανίζονται με τιμή μηδέν.

Πίνακας 25: Μελέτη 2 της ακρίβειας του Aptima HPV Assay: Μεταβλητότητα σήματος για τα δείγματα της σειράς με αναμενόμενα θετικά αποτελέσματα

Περιγραφή σειράς δειγμάτων (αντίγραφα ή κύτταρα/αντίδραση)	n	Μέση τιμή S/CO	Μεταξύ οργάνων		Μεταξύ χειριστών		Μεταξύ παρτίδων		Μεταξύ καταλόγων εργασίας		Εντός καταλόγων εργασίας		Σύνολο	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Υψηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 1	161*	26,81	0,75	2,8	0,00	0,0	0,91	3,4	0,48	1,8	1,84	6,9	2,24	8,3
Υψηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 2	162	28,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,96	3,3	0,65	2,3	2,35	8,2	2,62	9,1
HPV 16 IVT (1830 αντίγραφα)	161*	11,07	0,14	1,2	0,00	0,0	0,05	0,5	0,16	1,4	0,32	2,9	0,39	3,5
HPV 18 IVT (1550 αντίγραφα)	162	13,34	0,14	1,1	0,12	0,9	1,00	7,5	0,31	2,3	0,75	5,6	1,31	9,8
Χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 1	162	7,57	0,56	7,5	0,55	7,3	0,63	8,3	0,00	0,0	3,61	47,7	3,75	49,5
Χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 2	162	7,59	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	5,25	69,2	5,25	69,2
Χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 3	161*	8,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	3,0	0,00	0,0	3,48	39,4	3,49	39,5
Χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 4	162	4,95	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	15,2	0,00	0,0	3,35	67,6	3,43	69,3
HPV 16 IVT (183 αντίγραφα)	162	11,02	0,13	1,2	0,11	1,0	0,12	1,1	0,13	1,2	0,54	4,9	0,59	5,4
HPV 18 IVT (155 αντίγραφα)	159*	11,40	0,16	1,4	0,17	1,5	1,21	10,6	0,23	2,0	1,17	10,3	1,72	15,0
Κύτταρα MS751 (0,63 κύτταρα)	162	9,87	0,76	7,7	0,00	0,0	0,65	6,6	0,65	6,6	1,41	14,3	1,85	18,7
Κύτταρα HeLa (0,35 κύτταρα)	162	7,80	0,55	7,0	0,00	0,0	0,85	10,9	0,00	0,0	2,44	31,3	2,65	33,9
Κύτταρα SiHa (0,90 κύτταρα)	162	7,30	0,32	4,3	0,00	0,0	0,93	12,7	1,04	14,3	3,49	47,8	3,77	51,7

CV = συντελεστής μεταβλητότητας, IVT = in vitro μετάγραφο, SD = τυπική απόκλιση

*Έξι δείγματα είχαν μη έγκυρα αποτελέσματα με το Aptima HPV Assay [1 για υψηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 1, 1 για HPV 16 IVT (1830 αντίγραφα), 1 για χαμηλώς θετικό για HPV κλινικό δείγμα 3, 3 για HPV 18 IVT (155 αντίγραφα)].

Σημείωση: Η μεταβλητότητα από ορισμένους παράγοντες ενδέχεται να είναι αρνητικός αριθμός. Αυτό μπορεί να συμβεί, εάν η μεταβλητότητα είναι πολύ μικρή λόγω αυτών των παραγόντων. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα SD και CV εμφανίζονται με τιμή μηδέν.

Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα

Σημείωση: Πραγματοποιήθηκε εξέταση με μικροοργανισμούς που μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν διασταυρούμενη αντιδραστικότητα για τον προσδιορισμό Aptima HPV, με χρήση του συστήματος Tigris DTS. Ο προσδιορισμός Aptima HPV ξεκίνησε να εκτελείται στο σύστημα Tigris DTS το 2008. Το 2011, οι ενδείξεις επεκτάθηκαν στη χρήση του προσδιορισμού Aptima HPV στο σύστημα Panther. Το σύστημα Panther είναι μια εναλλακτική, μικρότερη πλατφόρμα οργάνων σε σύγκριση με το σύστημα Tigris DTS. Και τα δύο συστήματα προορίζονται για τον πλήρη αυτοματισμό εξέτασης νουκλεϊκού οξέος διαγνωστικών προσδιορισμών. Χρησιμοποιήθηκαν επιλεγμένες εξετάσεις απόδοσης προσδιορισμού που εκτελέστηκαν στο σύστημα Tigris DTS, για την υποστήριξη της απόδοσης προσδιορισμού στο σύστημα Panther.

Η αναλυτική ειδικότητα του προσδιορισμού Aptima HPV αξιολογήθηκε με μέσο διαλύματος PreservCyt, το οποίο αραιώθηκε σε αναλογία 1:2,9 σε STM και ενοφθαλμίστηκε με καλλιεργημένα βακτήρια, ζυμομύκητες ή μύκητες, με καλλιεργημένο ιό ή με *in vitro* μετάγραφα HPV χαμηλού κινδύνου. Οι μικροοργανισμοί και οι συγκεντρώσεις της εξέτασης παρουσιάζονται στον Πίνακα 26. Τα κριτήρια της μελέτης για την αξιολόγηση της επίδρασης της παρουσίας των μικροοργανισμών στην ειδικότητα του προσδιορισμού βασίστηκαν στη θετικότητα. Παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με τους γονότυπους χαμηλού κινδύνου 26, 67, 70 και 82 του HPV, αλλά όχι με κάποιον από τους υπόλοιπους μικροοργανισμούς που εξετάστηκαν.

Πίνακας 26: Σειρά δειγμάτων αναλυτικής ειδικότητας: Μικροοργανισμοί και συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα

Οργανισμός	Εξέταση Συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Οργανισμός	Εξέταση Συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα
Βακτήρια			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Micrococcus luteus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	2x10 ⁷ CFU/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	5x10 ⁷ CFU/mL	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Bacillus cereus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Mycoplasma fermentans</i>	5x10 ⁷ CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	5x10 ⁷ CFU/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Bifidobacterium breve</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> και <i>Chlamydia trachomatis</i>	2,5x10 ⁷ CFU/mL 2,3x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
<i>Campylobacter fetus-fetus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3,2x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Clostridium difficile</i>	6x10 ⁷ CFU/mL	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Clostridium perfringens</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Proteus mirabilis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Providencia stuartii</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Ruminococcus productus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Fingoldia magna</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Serratia marcescens</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁸ CFU/mL

Πίνακας 26: Σειρά δειγμάτων αναλυτικής ειδικότητας: Μικροοργανισμοί και συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα (συνέχεια)

Οργανισμός	Εξέταση Συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα	Οργανισμός	Εξέταση Συγκέντρωση χωρίς διασταυρούμενη αντιδραστικότητα
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1x10 ⁸ CFU/mL		
Ζυμομύκητες/πρωτόζωα			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1x10 ⁷ κύτταρα/mL
Ιοί			
Αδενοϊός 2	1x10 ⁷ vp/mL	Ιός απλού έρπητα 1	2,5x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Κυτταρομεγαλοϊός	5,6x10 ² TCID ₅₀ /mL	Ιός απλού έρπητα 2	5x10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Ιός Epstein-Barr	4,3x10 ⁶ vp/mL	SV40	1,2 x10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
HIV-1	1,0x10 ⁶ αντίγραφα/mL		
Μη στοχευόμενοι γονότυποι του HPV			
HPV 6	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 61	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 11	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 67	1 αντίγραφο/mL
HPV 26	2,5 αντίγραφα/mL	HPV 69	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 30	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 70	1 αντίγραφο/mL
HPV 34	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 71	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 42	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 73	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 43	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 81	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 44	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 82	1 αντίγραφο/mL
HPV 53	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL	HPV 85	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL
HPV 54	2,5x10 ⁶ αντίγραφα/mL		

vp = ιικά σωματίδια, CFU = Μονάδες σχηματισμού αποικιών, TCID₅₀ = Μολυσματική δόση ιστοκαλλιέργειας 50

Σημείωση: Με την έντονη γραφή υποδεικνύονται οι γονότυποι, για τους οποίους παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντιδραστικότητα (>5% θετικότητα) κατά την εξέταση σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από αυτές που σημειώνονται στον πίνακα.

Η αναλυτική ευαισθησία του προσδιορισμού Aptima HPV παρουσία μικροοργανισμών αξιολογήθηκε με την ίδια σειρά δειγμάτων που περιγράφεται στον Πίνακα 26, τα οποία επίσης ενοφθαλμίστηκαν με χαμηλή συγκέντρωση κυττάρων SiHa μολυσμένων με HPV (1 κύτταρο ανά αντίδραση). Τα κριτήρια της μελέτης για την αξιολόγηση της επίδρασης της παρουσίας των μικροοργανισμών στην ευαισθησία του προσδιορισμού βασίστηκαν στη θετικότητα. Η ευαισθησία του προσδιορισμού Aptima HPV δεν επηρεάστηκε από κανέναν από τους μικροοργανισμούς που εξετάστηκαν.

Παρεμβολή

Σημείωση: Πραγματοποιήθηκε εξέταση με ουσίες που μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν παρεμβολή για τον προσδιορισμό Aptima HPV, με χρήση του συστήματος Tigris DTS. Ο προσδιορισμός Aptima HPV ξεκίνησε να εκτελείται στο σύστημα Tigris DTS το 2008. Το 2011, οι ενδείξεις επεκτάθηκαν στη χρήση του προσδιορισμού Aptima HPV στο σύστημα Panther. Το σύστημα Panther είναι μια εναλλακτική, μικρότερη πλατφόρμα οργάνων σε σύγκριση με το σύστημα Tigris DTS. Και τα δύο συστήματα προορίζονται για τον πλήρη αυτοματισμό εξέτασης νουκλεϊκού οξέος διαγνωστικών προσδιορισμών. Χρησιμοποιήθηκαν

επιλεγμένες εξετάσεις απόδοσης προσδιορισμού που εκτελέστηκαν στο σύστημα Tigris DTS, για την υποστήριξη της απόδοσης προσδιορισμού στο σύστημα Panther.

Οι ουσίες που περιγράφονται στον Πίνακα 27 ενοφθαλμίστηκαν ξεχωριστά στο διάλυμα PreservCyt σε συγκέντρωση 1% και 10% v/v ή w/v, αραιώθηκαν με STM και κατόπιν εξετάστηκαν με τον προσδιορισμό Aptima HPV. Όλες οι ουσίες εξετάστηκαν παρουσία και απουσία καλλιεργημένων κυττάρων μολυσμένων με HPV (SiHa, 3 κύτταρα/αντίδραση). Παρατηρήθηκε παρεμβολή με δύο από τα επτά κολπικά λιπαντικά που περιείχαν Polyquaternium 15 και με ένα από τα πέντε αντιμυκητιασικά φάρμακα που περιείχαν τιοκοναζόλη. Δεν παρατηρήθηκε παρεμβολή με καμία από τις υπόλοιπες ουσίες που εξετάστηκαν.

Πίνακας 27: Ουσίες που εξετάστηκαν για πιθανή παρεμβολή με τον προσδιορισμό Aptima HPV

Κατηγορία προϊόντος	Ιδιοσκεύασμα ή τύπος προϊόντος	Υψηλότερη συγκέντρωση* που εξετάστηκε και δεν προκάλεσε παρεμβολή στην απόδοση του προσδιορισμού
Λιπαντικό	Αισθησιακό σπρέι KY	10% v/v
	Θερμαντική γέλη KY	10% w/v
	Θερμαντικό υγρό KY	10% v/v
	Λιπαντικό για προσωπική χρήση CVS	10% w/v
	Θερμαντική λοσιόν μασάζ και λιπαντικό για προσωπική χρήση Target	10% v/v
	Λιπαντικό για προσωπική χρήση Astroglide	0,3% w/v (0,075% w/v δείγματος εξέτασης)
	Λιπαντικό υγρό Target	0,1% v/v (0,025% v/v δείγματος εξέτασης)
Σπερματοκτόνο	Κολπικό αντισυλληπτικό Gynol II, κανονική σύνθεση	10% w/v
	Κολπικό αντισυλληπτικό Gynol II, εξαιρετικά ανθεκτικό	10% w/v
	Κολπικό αντισυλληπτικό Delfen, αφρός	10% w/v
	Κολπικό αντισυλληπτικό Encare	10% w/v
	Κολπικό αντισυλληπτικό Conceptrol	10% w/v
Αντιμυκητιασικό/ Αντικνησμικό φάρμακο	Vagisil, μέγιστη δύναμη	10% w/v
	Monistat, καταπραϋντική φροντίδα	10% w/v
	Πακέτο συνδυασμού Monistat 3	10% w/v
	Target, τιοκοναζόλη 1	0,3% w/v (0,075% w/v δείγματος εξέτασης)
	Target, μικοναζόλη 3	10% w/v
Παγόμορφο οξικό οξύ	EMD M/N AX0073-11	10% v/v
Ολικό αίμα	Ολικό αίμα	10% v/v

*Κολπικά λιπαντικά που περιέχουν Polyquaternium 15.

Δείγματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με επεξεργαστή ThinPrep 2000, πριν από και μετά την κυτταρολογική εξέταση

Διεξήχθη εξέταση για την κατάδειξη της ισοδυναμίας των κλινικών παρασκευασμάτων ΠΑΠ υγρής φάσης ThinPrep με κλάσματα που αφαιρέθηκαν πριν από και μετά την επεξεργασία στον επεξεργαστή ThinPrep 2000. Εξετάστηκαν πενήντα (50) ζεύγη δειγμάτων πριν από και μετά την επεξεργασία τους, με καθεμία από τις τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων, για συνολικά 150 σετ δειγμάτων. Η συνολική συμφωνία μεταξύ των δειγμάτων πριν από και μετά την επεξεργασία τους ήταν 96,0% (ΔΕ 95%: 91,6%–98,2%). Η θετική συμφωνία (με χρήση δειγμάτων μετά την επεξεργασία τους ως αναφορά) ήταν 95,6% (ΔΕ 95%: 89,2%–98,3%) και η αρνητική συμφωνία ήταν 96,6% (ΔΕ 95%: 88,5%–99,1%). Ο συντελεστής κάπα ήταν 0,92.

Δείγματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με επεξεργαστή ThinPrep 5000, πριν από και μετά την κυτταρολογική εξέταση

Διεξήχθη εξέταση για τον προσδιορισμό της συμφωνίας των δειγμάτων κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep στο διάλυμα PreservCyt που εξετάστηκε με τον προσδιορισμό Aptima HPV πριν από και μετά την επεξεργασία στο ThinPrep 5000. Αξιολογήθηκαν συνολικά 200 κατασκευασμένα δείγματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep (100 θετικά για HPV, 100 αρνητικά για HPV) με τον προσδιορισμό Aptima HPV πριν από και μετά την επεξεργασία στον επεξεργαστή ThinPrep 5000. Η μελέτη κατέδειξε συγκρίσιμη απόδοση μεταξύ δειγμάτων πριν από και μετά την κυτταρολογική εξέταση σε όλες τις συγκεντρώσεις που υποβλήθηκαν σε εξέταση (Πίνακας 28).

Πίνακας 28: Αποτελέσματα δειγμάτων πριν από και μετά την κυτταρολογική εξέταση

		Πριν από την κυτταρολογική εξέταση			
		Θετικά δείγματα (πάνω από C95)		Αρνητικά δείγματα (κάτω από C95)	
		Ενοφθαλμισμένα με HeLa σε ~10X LoD (ΔΕ 95%)	Ενοφθαλμισμένα με HeLa σε 1,5-3X LoD (ΔΕ 95%)	Ενοφθαλμισμένα με HeLa σε 0,05X LoD (ΔΕ 95%)	Χωρίς ενοφθαλμισμό (ΔΕ 95%)
Μετά την κυτταρολογική εξέταση	Θετική ποσοστιαία συμφωνία	100,0	98,7	0,0	Δ/Ι
		(83,9, 100,0)	(93,2, 99,8)	(0,0, 79,3)	
		20/20	78/79	0/1	
	Αρνητική ποσοστιαία συμφωνία	Δ/Ι	0,0	97,4	100,0
			(0,0, 79,3)	(86,8, 99,5)	(94,0, 100,0)
			0/1	38/39	60/60
Σύνολο		20	80	40	60

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

Δείγματα κυτταρολογίας υγρής φάσης ThinPrep που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με επεξεργαστή Genesis, πριν από και μετά την κυτταρολογική εξέταση

Διεξήχθη εξέταση για την κατάδειξη της ισοδυναμίας των κλινικών παρασκευασμάτων ΠΑΠ υγρής φάσης ThinPrep με κλάσματα που αφαιρέθηκαν πριν από και μετά την επεξεργασία στον επεξεργαστή Genesis. Από κάθε δείγμα προεπεξεργασίας, εξετάστηκαν δύο μοναδικά κλάσματα. Όσον αφορά τα δείγματα όπου βρέθηκαν σε συμφωνία τα αποτελέσματα και από τα δύο κλάσματα προεπεξεργασίας, στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε ένα σύνθετο αποτέλεσμα αναφοράς προεπεξεργασίας για τον υπολογισμό της συμφωνίας με ένα δείγμα μετεπεξεργασίας από το ίδιο δείγμα. Σε 2.068 δείγματα με σύνθετο αποτέλεσμα αναφοράς, η συνολική συμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων προεπεξεργασίας και μετεπεξεργασίας ήταν 98,2% (ΔΕ 95% 97,5–98,7%). Η θετική συμφωνία ήταν 97,9% (ΔΕ 95% 94,7–99,2%), και η αρνητική συμφωνία ήταν 98,2% (ΔΕ 95%: 97,5–98,7%).

Βιβλιογραφία

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. **110(5)**:525-41.
2. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. **108(3)**:329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. **108(6)**:945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. **189**:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **90(12)**:5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Pauli, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. **325(7364)**: 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. **16(1)**:1-17.
7. **Li N., S. Franceschi, R. Howell-Jones, P. J. Snijders, G. M. Clifford.** 2010. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, n/a. doi: 10.1002/ijc.25396.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol*. **73(1)**: 65-70.
9. **Baseman J.G., and L.A. Koutsky.** 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. **32 Suppl 1**:S16-24.
10. **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.
11. **Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, et al.** Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010; 20(8):1411-4.
12. **Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al.** Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 49(2):557-64.
13. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al.** Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer Journal international du cancer*. 2011;129:691-701.
14. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Smith JS.** Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecologic Oncology*. 2012;125:175-80.
15. **Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al.** Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(3):513-8.
16. **Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al.** Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer*. 2013;108:908-13.
17. **Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Bonde J, Rygaard C, Lyng E.** Prevalence of human papillomavirus infection in unselected SurePath samples using the APTIMA HPV mRNA assay. *The Journal of Molecular Diagnostics*:2013;15(5):670-7.
18. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lyng E.** A daunting challenge: human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *European Journal of Cancer*. 2015;51:1456-66.
19. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lyng E.** Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. *PLoS One*. 2016 Jan 20;11(1):e0147326.
20. **Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, Lyng E, Rygaard C, Bonde J.** Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split-sample study. *BMC Cancer*. 2016;16:510.
21. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lyng E.** Differential Detection of Human Papillomavirus Genotypes and Cervical Intraepithelial Neoplasia by Four Commercial Assays. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016;54(11):2669-2675.
22. **Rebolj M, Njor S, Lyng E, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Bonde J.** Referral population studies underestimate differences between human papillomavirus assays in primary cervical screening. *Cytopathology*. 2017;28(5):419-428.
23. **Heideman DAM, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al.** The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(11):3653-7.
24. **Pyne MT, Hamula CL, Tardif K, Law C, Schlaberg R.** High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. *Journal of Virological Methods*. 2015;221:95-9.
25. **Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, et al.** Head-to-Head Comparison of the RNA368 Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53:2509-16.

26. **Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al.** Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;57(1):e01177-18.
27. **Maggino T, Sciarone R, Murer B, Dei Rossi MR, Fedato C, Maran M, et al.** Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program. *British Journal of Cancer* volume 115, pages 525-532(2016).
28. **Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, et al.** Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPVmRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *International Journal of Cancer*. 2020 Jun 1;146(11):3114-3123.
29. **Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K, et al.** Aptima HPV Assay versus Hybrid Capture® 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. *Journal of clinical virology* 2017;87:23-29.
30. **Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, et al.** Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. *Journal of Clinical Virology*. 2018;108:32-37.
31. **Huijsmans CJ, Geurts-Giele WR, Leeijen C, Hazenberg HL, van Beek J, de Wild C, et al.** HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer*. 2016;16(1):922.
32. **Loonen AJM, Huijsmans CJJ, Geurts-Giele WRR, Leeijen C, van der Linden JC, van den Brule, AJC.** Performance analysis of high-throughput HPV testing on three automated workflows. *APMIS* 2020; 128: 497- 505.
33. **Lindroth Y, Borgfeldt C, Thorn G, Bodelsson G, Forslund O.** Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. *Preventative Medicine*. 2019;124:61-66.
34. **Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J.** HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *International Journal of Cancer*. 2019 Mar 1;144(5):1073-1081.
35. **Sangrajrang S, Laowahutanont P, Wongsena M, Muwonge R, Imsamran W, Ploysawang P, Basu P.** Human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA primary cervical cancer screening: Evaluation and triaging options for HPV-positive women. *Journal of Medical Screening*. 2019 Dec;26(4):212-218.
36. **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.
37. **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.
38. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** 2013. Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **208(2)**:144-145.
39. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D.** 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. 2007. *Am J Obstet Gynecol* 197 (4); 346-355.
40. **Pretorius R.G., W. H. Zhang, J. L. Belinson, et al.** Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. 2004. *Am J Obstet Gynecol*. **191**:430-434.
41. **Pretorius R.G., R. J. Kim, J. L. Belinson, P. Elson, Y-L Qiao.** Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. 2006. *J Low Genit Tract Dis*. **10(1)**:5-9.
42. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
43. **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.
44. **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.

Στοιχεία επικοινωνίας και Ιστορικό αναθεωρήσεων



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Australian Sponsor

Hologic (Australia & New Zealand) Pty Ltd.
Macquarie Park NSW 2113

Για τη διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου και τον αριθμό τηλεφώνου της τεχνικής υποστήριξης και της εξυπηρέτησης πελατών που ισχύουν για κάθε χώρα, επισκεφτείτε τη διεύθυνση www.hologic.com/support.

Σοβαρά περιστατικά που συμβαίνουν σε σχέση με το ιατροτεχνολογικό προϊόν εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης θα πρέπει να αναφέρονται στον κατασκευαστή και στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένος ο χρήστης ή/και ο ασθενής.

Οι ονομασίες Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris και τα σχετικά λογότυπα αποτελούν εμπορικά σήματα ή εμπορικά σήματα κατατεθέντα της Hologic, Inc. ή/και των θυγατρικών της στις Ηνωμένες Πολιτείες ή/και σε άλλες χώρες.

Οι ονομασίες SurePath και PrepStain είναι εμπορικά σήματα της TriPath Imaging, Inc.

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

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

©2016–2023 Hologic, Inc. Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος.

AW-22202-1101 Αναθ. 001

2023-03

Ιστορικό αναθεωρήσεων	Ημερομηνία	Περιγραφή
AW-22202 Αναθ. 001	Μάρτιος 2023	<ul style="list-style-type: none"> Δημιουργία οδηγιών χρήσης του προσδιορισμού Aptima™ HPV (Σύστημα Panther™), AW-22202 Αναθ. 001 με βάση το AW-14517 Αναθ. 007 για την κανονιστική συμμόρφωση με τον κανονισμό IVDR. Επικαιροποίηση της ενότητας προβλεπόμενης χρήσης, με αφαίρεση της αναφοράς για χρήση στο σύστημα Tigris DTS. Προσθήκη περιλήψης των χαρακτηριστικών ασφάλειας και των επιδόσεων. Επικαιροποίηση των πληροφοριών επικινδυνότητας για την ΕΕ. Επικαιροποίηση ενοτήτων «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις», «Απαιτήσεις αποθήκευσης και χειρισμού αντιδραστηρίων», «Συλλογή και αποθήκευση παρασκευασμάτων», «Αντιδραστήρια και υλικά που παρέχονται», «Υλικά που απαιτούνται αλλά διατίθενται ξεχωριστά», «Διαδικασία εξέτασης στο σύστημα Panther», «Περιορισμοί», «Πίνακες ακρίβειας του προσδιορισμού», «Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα», «Παρεμβολές» και «Βιβλιογραφία». Επικαιροποίηση στοιχείων επικοινωνίας συμπεριλαμβανομένων: του εξουσιοδοτημένου αντιπροσώπου στην ΕΕ, της σήμανσης CE, των στοιχείων του εξουσιοδοτημένου αντιπροσώπου της Αυστραλίας και της τεχνικής υποστήριξης. Διάφορες υπολογικές ενημερώσεις και ενημερώσεις μορφοποίησης.