

Aptima™ HPV Assay analüüs (süsteem Panther™ System)

Kasutusjuhend
In vitro diagnostikaks
USA-s vaid ekspordiks.

Üldine teave	2
Ettenähtud kasutus	2
Analüüsi kokkuvõte ja selgitus	2
Protseduuri põhimõtted	3
Ohutuse ja toimivuse kokkuvõte	4
Hoiatused ja ettevaatusabinõud	4
Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitsemisele	6
Proovimaterjali kogumine ja säilitamine	7
Süsteem Panther System	9
Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid	9
Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi	10
Valikulised materjalid	11
Süsteemi Panther analüüsimenetlus	11
Märkused protseduuri kohta	13
Kvaliteedikontrolli protseduurid	14
Analüüsi tõlgendamine	15
Piirangud	16
Süsteemi Panther System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus	17
Süsteemi Panther System analüüsi toimivus	20
Bibliograafia	48
Kontaktandmed ja muudatuste ajalugu	50

Üldine teave

Ettenähtud kasutus

Aptima HPV analüüs on sihtmärgi amplifikatsiooni nukleiinhapete sondi analüüs viraalse E6/E7 informatsiooni-RNA (mRNA) *in vitro* kvalitatiivseks tuvastamiseks inimese papilloomiviiruse (HPV) 14 suure riskiga tüübist (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Aptima HPV analüüs ei erista 14 suure riskiga tüüpi.

- Aptima HPV analüüs on näidustatud kasutamiseks Pap-testi tulemuste järgi atüüpiliste lameepiteeli rakkudega (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) patsientide skriinimisel, et teha kindlaks kolposkoopiale suunamise vajadus. Selle analüüsi tulemused ei välista naistel kolposkoopiaga jätkamist.
- Aptima HPV analüüsi saab kasutada samaaegsel skriinimisel (kaasanalüüsil) koos emakakaela tsütoloogiaga, et hinnata suure riskiga HPV tüüpide olemasolu või puudumist. Seda teavet koos arsti hinnanguga tsütoloogilisele anamneesile, muude riskitegurite ja erialaste suunistega võib kasutada patsendikäsitluse juhtnõrina.
- Aptima HPV analüüsi võib kasutada esmase sõeluuringuna koos emakakaela tsütoloogiaga või ilma selleta, et tuvastada suurema emakakaelavähi tekke riskiga naisi või kõrgeastmelise haiguse olemasolu. Seda teavet koos arsti hinnanguga patsiendi sõeluuringute ajaloole, muude riskitegurite ja erialaste suunistega võib kasutada patsendikäsitluse juhtnõrina.

Analüüsi Aptima HPV saab kasutada süsteemiga Panther järgmiste proovitüüpide analüüsimiseks: ThinPrep™ Pap-testi viaalidesse kogutud emakakaelaproovid, mis sisaldavad lahust PreservCyt™ enne või pärast Pap-testi, Aptima emakakaela proovimaterjalide kogumise ja transportimise komplektiga kogutud emakakaelaproovid või SurePathi säilitusvedelikku kogutud emakakaelaproovid.

Analüüsi kokkuvõte ja selgitus

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

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

Neljateist HPV genotüüpi peetakse patogeenseteks või kõrge emakakaelahaiguse riskiga genotüüpideks.⁵ Mitmes uuringus on leitud seos genotüüpide 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68 ning haiguse progressiooni vahel.^{2, 6, 7} Naistel, kes on püsivalt nakatunud mis tahes vastava tüübi viirusega, on suurem risk raske düsplaasia või emakakaela kartsinoomi tekkeks.^{5, 8}

HPV-infektsioonid on väga sagedased ja enamik naistest vabaneb HPV-infektsioonist 6 kuni 12 kuu jooksul.^{42, 12} HPV nukleiinhappe olemasolu ei tähenda emakakaela düsplaasia või emakakaelavähi olemasolu. Tõhus viis tuvastamiseks emakakaelahaigust on aga sihtida neid HPV onkogeenilisi elemente, mis soodustavad olemasolevat viirusinfektsiooni ja rakkude transformatsiooni.³

Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus emakakaelavähi esmases sõeluuringus

Analüüsi Aptima HPV kliinilist toimivust esmases sõeluuringuetapis on uurinud sõltumatud uurijad mitmes uuringus. Vähemalt 25 eelretsenseeritud väljaannet¹¹⁻³⁵ 15 eraldi kliinilisest uuringust kirjeldavad Aptima HPV toimivust esmasel sõeluuringul naistel, kes osalesid üheteistkümnes riigis (Hiinas, Kanadas, Prantsusmaal, Mehhikos, Inglismaal, Taanis, Hollandis, Ameerika Ühendriikides, Saksamaal, Rootsis ja Tais). Nende uuringute andmetel on Aptima HPV-l sarnane kliiniline toimivus teiste kliiniliselt valideeritud HPV-analüüsidega kasutatuna emakakaela vähieelses ja emakakaelavähi esmases sõeluuringus.

Protseduuri põhimõtted

Aptima HPV analüüs hõlmab kolme põhisammu, mis toimuvad ühes katsutis: sihtmärgi isoleerimine, sihtmärgi amplifikatsioon transkriptsioon-vahendatud amplifikatsiooni (TMA) teel⁴² ja amplifikatsiooni saaduste (amplikonide) tuvastamine hübridisatsiooni protektsiooni analüüsiga (HPA).⁴³ Analüüs hõlmab sisemist kontrolli (Internal Control, IC) nukleiinhapete isoleerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise ning kasutajast või instrumendist põhjustatud tõrgete seireks.

Proovimaterjalid kogutakse või kantakse katsutisse, mis sisaldab proovimaterjali transpordisöödet (Specimen Transport Media, STM), mis lüüsib rakke, vabastab mRNA-d ja kaitseb seda säilitamise ajal degradeerumise eest. Aptima HPV analüüsi tegemisel isoleeritakse sihtmärk-mRNA proovimaterjalist isoleerimisoligomeeride abil, mis on seotud magnetiliste mikroosakestega. Isoleerimisoligomeerid sisaldavad HPV mRNA sihtmolekulide spetsiifiliste regioonide suhtes komplementaarseid sekventse ja desoksüadenosiini jääkide rida. Hübridisatsioonisammu ajal seonduvad isoleerimisoligomeeride sekventsispetsiifilised regioonid HPV mRNA sihtmolekuli spetsiifiliste regioonidega. Seejärel püütakse oligomeeri-sihtmärgi kompleks lahusest välja, vähendades reaktsiooni temperatuuri toatemperatuurini. Temperatuuri selline vähendamine võimaldab hübridisatsiooni toimumist isoleerimisoligomeeri desoksüadenosiini regiooni ja magnetiliste osakeste külge kovalentselt seotud polü-desoksütümidini molekulide vahel. Mikroosakesed, sealhulgas nendega seotud isoleeritud HPV mRNA sihtmolekulid, tõmmatakse magnetite abil vastu reaktsioonikatsuti külge ja supernatant aspireeritakse. Osakesi pestakse, et eemaldada proovimaterjali jääkmaatriks, mis võib sisaldada amplifikatsiooni inhibiitoreid.

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

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

Sihtmärgi isoleerimise reaktiivi abil lisatakse igale reaktsioonile IC. IC seirab analüüsi sihtmärgi isoleerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise etappe. Iga reaktsiooni IC signaal eristub HPV signaalist erinevate siltidega sondide valgusemissiooni kineetika järgi.⁴⁴ IC suhtes spetsiifilised amplikonid tuvastatakse kiire valgusemissiooniga sondi (flasher – vilkuja)

abil. HPV suhtes spetsiifilised amplikonid tuvastatakse suhteliselt aeglasema valgusemissiooni kineetikaga sondidega (glower – hõõguja). Vilkuja ja hõõguja sildiga sondide signaalide eristamiseks kasutatakse kahe signaali kineetilise analüüsi meetodit (Dual Kinetic Assay, DKA).⁴⁴

Ohutuse ja toimivuse kokkuvõte

Ohutuse ja toimivuse kokkuvõte on kättesaadav Euroopa meditsiiniseadmete andmebaasis (Eudamed), kus see on seotud seadme identifikaatoritega (Põhi-UDI-DI). Analüüsi Aptima HPV ohutuse ja toimivuse kokkuvõtte leidmiseks kasutage põhilist unikaalset seadme identifikaatorit (Basic Unique Device Identifier, BUDI), mis on: **54200455DIAGAPTHPVBR**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- A. *In vitro* diagnostikaks.
- B. Professionaalseks kasutamiseks.
- C. Lisahoiatusi ja ettevaatusabinõusid vt süsteemi *Panther / Panther Fusion kasutusjuhenditest*.

Laboriga seotud teave

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

Proovimaterjalidega seotud teave


- H. Säilitage proovimaterjalide tarnimise ja ladustamise ajal sobivaid temperatuuritingimusi, et tagada proovide rikkumatus. Proovimaterjalide stabiilsust soovitatutest erinevate tarnimis- ja ladustamistingimuste juures pole hinnatud.
- I. Proovimaterjalide kogumise/ülekandmise komplektidel ja katsutitel toodud aegumiskuupäevad viitavad kogumis-/ülekandmiskohale, mitte analüüsivale asutusele. Enne neid aegumiskuupäevi võetud / üle kantud proovimaterjalid sobivad testimiseks, kui neid on transporditud ja ladustatud vastava pakendi infolehe juhiste järgi, isegi siis, kui aegumiskuupäev on möödunud.
- J. Proovimaterjalid võivad olla nakkusohtlikud. Järgige selle analüüsi tegemisel universaalseid ettevaatusabinõusid. Sobivad käsitlemis- ja kõrvaldamismeetodid peab kindlaks määrama labori juhataja. Seda protseduuri tohivad teha vaid nakkusohtlike materjalide käsitlemise alal piisavalt koolitatud töötajad.

- K. Vältige proovi käsitlemistappide ajal ristsaastumist. Tagage, et proovimaterjalide anumad ei puutu üksteisega kokku, ja visake kasutatud materjalid ära nii, et te neid avatud mahutite kohale ei liiguta. Kui kindad puutuvad proovimaterjaliga kokku, vahetage need välja.
- L. Teatud tingimustel võib vedelik läbistamisel katsutikorkide vahelt välja pääseda. Lisateavet vt jaotisest *Süsteemi Panther analüüsimenetlus*.
- M. Kui proovikatsutisse on jäänud materjali kogumisvahend, ei tohi vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep ning emakakaela proovimaterjalide kogumise ja transportimise komplekti (Cervical Specimen Collection and Transport, CSCT) proovimaterjali kasutada.
- N. Kui viaalis materjali kogumisvahendit ei ole, tuleb vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjal tagasi lükata.

Analüüsiga seotud teave

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

Märkus: Ohust teavitamine kajastab EL-i ohutuskaartide (Safety Data Sheet, SDS) klassifikatsioone. Vaadake oma piirkonna ohutuslast teavet piirkonnakohaselt SDS-ilt saidil www.hologic.com/sds olevast jaotisest Safety Data Sheet (ohutuskaart). Lisateavet sümbolite kohta vt sümbolite legendist veebilehel <https://www.hologic.com/package-inserts>.

EL-i ohutusteave	
	<p>Selektsioonireaktiiv <i>BOORHAPE 1–5%</i></p> <p>HOIATUS H315 – põhjustab nahaärritust H319 – põhjustab tugevat silmade ärritust</p>
—	<p>Sihtmärgi isoleerimisreaktiiv <i>HEPES 5–10%</i> <i>EDTA 1–5%</i> <i>Liitiumhüdrosiid, monohüdraat 1–5%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime P273 – vältida sattumist keskkonda P280 – kanda kaitseprille/kaitsemaski</p>
—	<p>Amplifikatsioonireaktiiv <i>HEPES 25–30%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – ohtlik veeorganismidele, pikaajaline toime P273 – vältida sattumist keskkonda P280 – kanda silmade või näokaitset</p>
—	<p>Ensüümreaktiiv <i>HEPES 1–5%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime. P273 – vältida sattumist keskkonda P280 – kanda kaitseprille/kaitsemaski.</p>
—	<p>Sondireaktiiv <i>LAURÜLSULFAAT LIITIUMISOOL 35–40%</i> <i>MEREVAIKHAPE 10–15%</i> <i>LIITIUMHÜDROKSIID MONOHÜDRAAT 10–15%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – ohtlik veeorganismidele, pikaajaline toime P273 – vältida sattumist keskkonda P280 – kanda silmade või näokaitset</p>

Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitlemisele

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

- A. Järgmisi reaktiive tuleb pärast vastuvõtmist säilitada temperatuuril 2–8 °C (külmkapis).
- HPV amplifikatsioonireaktiiv
 - HPV ensüümreaktiiv
 - HPV sondireaktiiv
 - HPV sisemise kontrolli reaktiiv
 - HPV positiivsed kalibraatorid ja negatiivsed kalibraatorid
- B. Järgmisi reaktiive tuleb säilitada temperatuuril 15–30 °C (toatemperatuuril).
- HPV amplifikatsiooni taastamislahus
 - HPV ensüümi taastamislahus
 - HPV sondi taastamislahus

- HPV sihtmärgi isoleerimisreaktiiv
HPV selektsioonireaktiiv
- C. Pärast taastamist on järgmised reaktiivid temperatuuril 2–8 °C säilitamisel stabiilsed 30 päeva.
HPV amplifikatsioonireaktiiv
HPV ensüümreaktiiv
HPV sondireaktiiv
- D. Sihtmärgi isoleerimise tööreaktiiv (Working Target Capture Reagent, wTCR) on temperatuuril 15–30 °C säilitamisel stabiilne 30 päeva. Ärge külmutage.
- E. Visake kasutamata jäänud, aga taastatud reaktiivid ja wTCR ära 30 päeva jooksul või pärast põhipartii aegumiskuupäeva, sõltuvalt sellest, kumb enne kätte jõuab.
- F. Süsteemis Panther System säilitamisel on Aptima HPV-analüüsi reaktiivid stabiilsed kumulatiivselt 72 tundi.
- G. Sondireaktiiv ja taastatud sondireaktiiv on valgustundlikud. Hoidke reaktiive valguse eest kaitstult.
- H. **Ärge reaktiive külmutage.**

Proovimaterjali kogumine ja säilitamine

- A. Proovimaterjali kogumine ja töötlemine

Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalid

1. Koguge emakakaela proovimaterjal PreservCyti lahust sisaldavatesse ThinPrepi Pap-testi viaalidesse harjatüüpi või tsütoharja/spaatli kogumisvahendiga järgides tootja juhiseid.
2. Enne või pärast töötlemist ThinPrep 2000 protsessoriga, ThinPrep 5000 protsessoriga, automaatlaaduriga ThinPrep 5000 protsessoriga või ThinPrep Genesise protsessoriga, viige
1 mL ThinPrepi vedelikupõhist tsütoloogiat Aptima proovimaterjalide ülekandekatsutisse vastavalt Aptima proovimaterjalide ülekandmise komplekti ja Aptima ülekandelahuse pakendi infolehel toodud juhistele.

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjalid

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

Aptima emakakaela proovimaterjali kogumise ja transpordikomplekti proovimaterjalid

Koguge proovimaterjal Aptima CSCT komplekti kasutusjuhiste järgi.

- B. Testimiseelne transportimine ja säilitamine

Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalid

1. Transportige vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale temperatuuril 2–30 °C.
2. Proovimaterjal tuleb võtmisest 105 päeva jooksul kanda Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse.

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

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjalid

1. Transportige vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale temperatuuril 2–25 °C.
2. Proovimaterjal tuleb võtmisest 7 päeva jooksul kanda Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse.
3. Enne transportimist tuleb vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale hoida temperatuuril 2–25 °C.
4. Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse kantud vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale tohib temperatuuril 2–25 °C säilitada kuni 7 päeva.

Aptima emakakaela proovimaterjali kogumise ja transpordikomplekti proovimaterjalid

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

C. Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjali töötlemine

Märkus: *Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale tuleb enne Aptima HPV analüüsiga analüüsimist töödelda Aptima ülekandmislahusega.*

1. Aptima ülekandmislahus

Töödeldud proove võib enne Aptima HPV analüüsiga analüüsimist säilitada temperatuuril 2–8 °C kuni 17 päeva. Lisateavet vt Aptima proovimaterjali ülekandmise komplekti ja Aptima ülekandelahuse pakendi infolehel.

D. Proovimaterjali säilitamine pärast analüüsimist

1. Analüüsitud proovimaterjale tuleb alusel hoida püstiselt.
2. Proovimaterjaliga katsutid tuleb katta uue puhta plast- või fooliumbarjääriga.
3. Kui analüüsitud proove on vaja külmutada või transportida, eemaldage läbistatav kork ja asetage proovimaterjali katsutitele uus mitteläbistatav kork. Kui proovid tuleb analüüsimiseks teise asutusse transportida, peab neid säilitama kindlaksmääratud temperatuurivahemikes. Enne eelnevalt analüüsitud ja uuesti korgiga suletud proovide avamist tuleb proovimaterjali katsuteid tsentrifuugida 5 minutit suhtelise tsentrifugaaljõuga 420 RCF, et kogu vedelik katsuti põhja viia.

Märkus: *Proove tuleb transportida kohalduvate riiklike ja rahvusvaheliste transpordimääruste kohaselt.*

Süsteem Panther System

Süsteemi Panther System jaoks sobivad Aptima HPV analüüsi reaktiivid on loetletud allpool. Iga reaktiivi nime kõrval on toodud ka reaktiivi identifitseerimise sümbol.

Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid

Aptima HPV analüüs, 250 analüüsi, kat. nr 303093 (3 karpi)

Aptima HPV analüüs, 100 analüüsi, kat. nr 302929 (3 karpi)

Kalibraatoreid müüakse eraldi. Vt altpoolt vastavaid katalooginumbreid.

Aptima HPV külmkarp

(pärast tarnet hoiustada temperatuuril 2 °C kuni 8 °C)

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

Aptima HPV analüüsi toatemperatuuril karp

(pärast tarnet hoiustada toatemperatuuril 15 °C kuni 30 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
AR	HPV amplifikatsiooni taastamislahus Säilitusaineid sisaldav vesilahus.	1
ER	HPV ensüümi taastamislahus Pindaktiivset ainet ja glütserooli sisaldav HEPES-puhverdatud lahus.	1
PR	HPV sondi taastamislahus < 5% detergentsi sisaldav suktsinaatpuhverdatud lahus.	1
S	HPV selektsioonireaktiiv Pindaktiivset ainet sisaldav 600 mM boraatpuhverdatud lahus.	1
TCR	HPV sihtmärgi isoleerimisreaktiiv Puhverdatud lahus, mis sisaldab tahkefaasilisi ja sidumisoligomeere (< 0,5 mg/ml).	1
	Taastamismuhvid	3
	Põhipartii vöötkoodide leht	1 leht

Aptima HPV kalibraatorite karp (kat. nr 302554)
(pärast tarnet hoiustada temperatuuril 2 °C kuni 8 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
PCAL	HPV positiivne kalibraator < 5% detergentsi sisaldavas puhverdatud lahuses olev mitteinfektsioosne HPV 16 in vitro transkript, 1000 koopiat / mL.	5 viaali
NCAL	HPV negatiivne kalibraator < 5% detergentsi sisaldav puhverdatud lahus.	5 viaali

Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi

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

Materjal	Kataloogi nr
Süsteem Panther System	303095
Panther System Continuous Fluid and Waste (Panther Plus)	PRD-06067
Pantheri analüüsitsükli komplekt	303096
<i>Aptima analüüsivedelike komplekt</i>	303014
<i>(Aptima pesulahus, Aptima inaktiveerimisvedeliku puhver ja Aptima õlireaktiiv)</i>	
<i>Aptima automaattuvastuse komplekt</i>	303013
<i>Mitme katsutiga elemendid (Multi-tube Units, MTU)</i>	104772-02
<i>Jäätmekottide komplekt Panther Waste Bag Kit</i>	902731
<i>Jäätmekastikate Panther Waste Bin Cover</i>	504405
Otsikud, 1000 µL, filtreeritud, elektrijuhtivusega, vedelikutundlikud ja ühekordselt kasutatavad	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
<i>Kõik tooted ei ole kõigis piirkondades saadaval. Piirkondliku teabe saamiseks võtke ühendust oma esindajaga</i>	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima Specimen Transfer Kit (Aptima proovide ülekandmise komplekt)	301154C
Aptima Specimen Transfer Kit (Aptima proovide ülekandmise komplekt) – trükitav	PRD-05110
Aptima emakakaela proovimaterjalide kogumise ja transportimise komplekt	302657
Aptima läbistatavad korgid	105668
Läbistamatud asenduskorgid	103036A
250 analüüsikomplekti varukorgid:	—
<i>Amplifikatsioonireaktiivi ja sondireaktiivi taastamise lahused</i>	CL0041
<i>Ensüümreaktiivi taastamislahus</i>	501616
<i>TCR ja selektsioonireaktiiv</i>	CL0040
100 analüüsikomplekti varukorgid:	—
<i>Amplifikatsioonireaktiivi ja sondireaktiivi taastamise lahused</i>	CL0041
<i>Ensüümreaktiivi taastamislahus</i>	CL0041
<i>TCR ja selektsioonireaktiiv</i>	501604
Pleegiti 5,0% kuni 8,25% (0,7 M kuni 1,16 M) naatriumhüpokloriti lahus	—
Ühekordsed kindad	—
Aptima ülekandmislahuse komplekt (vaid SurePathi proovimaterjalidele)	303658

Valikulised materjalid

Materjal

Valgenditugevdaja puhastamiseks

Kataloogi nr

302101

Süsteemi Panther analüüsimenetlus

Märkus: Lisateavet süsteemi Panther System protseduuri kohta lugege süsteemi Panther / Panther Fusion System kasutusjuhendist.

A. Tööpiirkonna ettevalmistamine

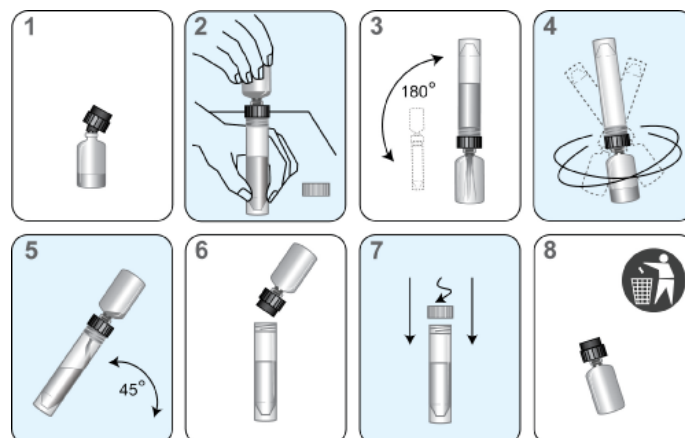
Puhastage tööpinnad, kus reaktiive ja proove ette valmistama hakatakse. Pühkige tööpinnad üle 2,5% kuni 3,5% (0,35 M kuni 0,5 M) naatriumhüpokloriti lahusega. Laske naatriumhüpokloriti lahusel pindadega vähemalt 1 minuti kokku puutuda ning seejärel loputage veega. Ärge laske naatriumhüpokloriti lahusel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

B. Uue komplekti reaktiivide ettevalmistamine

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

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

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



Joonis 1. Süsteemi Panther System taastamise protseduur

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

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

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

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

D. Proovide käsitlemine

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

Märkus: 3. sammu tegemata jätmisel võib vedelik proovimaterjali katsuti korgist erituda.

E. Süsteemi ettevalmistamine

1. Seadke süsteem valmis *Süsteemi Panther kasutusjuhendi* ja alloleva jaotise *Märkused protseduuri kohta* juhiste järgi. Veenduge, et kasutaksite sobiva suurusega reaktiivireste ja TCR-i adaptoreid.
2. Laadige proovid.

Märkused protseduuri kohta

A. Kalibraatorid

1. Selleks et Aptima HPV analüüsitarvara süsteemiga Panther System õigesti töötaks, on vaja kolme positiivset kalibraatori paralleeli ja kolme negatiivset kalibraatori paralleeli. Iga kalibraatori ühe viaali võib laadida süsteemi Panther System proovisektsiooni mis tahes rajal proovialuse mis tahes asendisse. Proovi pipeteerimine algab, kui täidetud on üks järgmisest kahest tingimusest.
 - a. Süsteem töötleb parajasti positiivset ja negatiivset kalibraatorit.
 - b. Kalibraatorite kehtivad tulemused registreeritakse süsteemis.
2. Pärast kalibraatorikatsutite pipeteerimist ja vastava reaktiivikomplekti jaoks töötlemise ajal tohib proove analüüsida vastava analüüsireaktiivide komplektiga kuni 24 tunni jooksul, välja arvatud järgmistel juhtudel.
 - a. Kui kalibraatorite tulemused on kehtetud.
 - b. Analüüsiga seotud reaktiivikomplekt eemaldatakse süsteemist.
 - c. Vastav analüüsireaktiivide komplekt on ületanud stabiilsuse piirmäärad.
3. Kui üritate pipeteerida kalibraatorikatsutist enam kui kolme paralleeli, võib tekkida töötlemistõrkeid.

B. Temperatuur

Toatemperatuur on määratletud temperatuurivahemikuna 15 °C kuni 30 °C .

C. Kinnaste puuder

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

Kvaliteedikontrolli protseduurid

A. Analüüsiseeria kehtivuskriteeriumid

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

- Rohkem kui üks negatiivse kalibraatori paralleel on kehtetu.
- Rohkem kui üks positiivse kalibraatori paralleel on kehtetu.

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

Kehtetut analüüsiseeriat peab kordama. Katkestatud analüüsiseeriaid peab kordama.

B. Kalibraatori vastuvõtukriteeriumid

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

Negatiivne kalibraator	
Analüüt	≥ 0 ja $\leq 45\ 000$ RLU
IC	$\geq 75\ 000$ ja $\leq 400\ 000$ RLU
Positiivne kalibraator	
Analüüt	$\geq 480\ 000$ ja $\leq 1\ 850\ 000$ RLU
IC	$\leq 450\ 000$ RLU

C. IC piirväärtuse arvutamine

IC piirväärtus määratakse kehtivate negatiivse kalibraatori paralleelide IC (vilkuja) signaali alusel.

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

D. Analüüdi piirväärtuse arvutamine

Analüüdi piirväärtus määratakse kehtivate negatiivse kalibraatori paralleelide analüüdi (hõõguja) signaali ja kehtivate positiivse kalibraatori paralleelide analüüdi signaali alusel.

$$\text{Analüüdi piirväärtus} = \text{RLU} + [0,09 \times \text{kehtivate positiivse kalibraatori paralleelide keskmine analüüdi RLU}]$$

E. Analüüdi signaali ja piirväärtuse (Signal to Cutoff, S/CO) arvutamine

Analüüdi S/CO määratakse testitava proovi analüüdi RLU ja analüüdi piirväärtuse alusel praegusel analüüsil korral.

$$\text{Analüüdi S/CO} = \frac{\text{analüüsitava proovi analüüdi RLU}}{\text{analüüdi piirväärtus}}$$

Analüüsi tõlgendamine

Analüüsitarkvara määrab analüüsitulemused automaatselt. Analüüsitulemus võib olla analüüdi IC RLU ja S/CO kohaselt negatiivne, positiivne või kehtetu. Analüüsitulemus võib olla kehtetu ka muude parameetrite oodatavast normivahemikust välja jäämise tõttu (nt ebanormaalse kujuga kineetiline kõver). Esialgse kehtetu tulemusega analüüse peab kordama.

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

Märkus: Proovi 1 alikvoodi analüüsimiseks on vajalik minimaalne maht 1,7 mL. Ärge lahjendage kehtetut juba lahjendatud proovimaterjali. Kui lahjendatud proovimaterjal annab kehtetu tulemuse, tuleb patsiendilt võtta uus proov.

Aptima HPV analüüsi tulemus	Kriteeriumid
Negatiivne	Analüüdi S/CO < 0,50 IC ≥ IC piirväärtus IC ≤ 2 000 000 RLU
Positiivne	Analüüdi S/CO ≥ 0,50 IC ≤ 2 000 000 RLU Analüüt ≤ 13 000 000 RLU
Kehtetu	IC > 2 000 000 RLU või Analüüdi S/CO < 0,50 ja IC < IC piirväärtus või Analüüt > 13 000 000 RLU

Piirangud

- A. Ettenähtud kasutuse jaotises nimetamata proovimaterjali tüüpe pole hinnatud.
- B. Aptima HPV analüüsi toimivust HPV vastu vaktsineeritud patsientidel pole hinnatud.
- C. Aptima HPV analüüsi pole hinnatud seksuaalse väärkohtlemise kahtlusega patsientidel.
- D. HPV-infektsiooni levimus populatsioonis võib mõjutada analüüsi tulemuslikkust. Madala levimusega populatsioonide või ilma infektsiooniriskita patsientide analüüsimisel on positiivsed ennustusväärtused väiksemad.
- E. Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale, mis sisaldavad pärast Pap-testi ThinPrep alusklaaside ettevalmistamist alla 1 mL materjali, peetakse Aptima HPV analüüsi jaoks ebapiisavaks.
- F. Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath 1 mL proovimaterjali eemaldamist enne tsütoloogilist töötlemist pole tsütoloogia tulemuse mõju suhtes hinnatud.
- G. Analüüsitulemusi võivad mõjutada proovimaterjali väär kogumine, säilitamine või töötlemine.
- H. Sisemine kontroll seirab analüüsi sihtmärgi isoleerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise samme, kuid see pole mõeldud hindama emakakaela proovimaterjali kogumise adekvaatsust.
- I. Aptima HPV genotüübi analüüsi negatiivne tulemus ei välistada tsütoloogiliste kõrvalekallete esinemist ega CIN2, CIN3 või vähirakkude teket tulevikus või olemasolu praegu.
- J. Libestid, mis sisaldavad analüüsitavas proovis polükvaternium-15 suuremas kontsentratsioonis kui 0,025% (massi- või mahuprotsenti), võivad häirida analüüsi toimivust.
- K. Seenevastased ravimid, mis sisaldavad analüüsitavas proovis tiokonasooli suuremas kontsentratsioonis kui 0,075% (massiprotsenti), võivad häirida analüüsi toimivust.
- L. Analüüs Aptima HPV annab kvalitatiivseid tulemusi. Seega ei saa korreleerida positiivse analüüsi signaali suurusjärku proovis oleva mRNA ekspressiooni tasemega.
- M. Suure riskiga HPV mRNA tuvastamine sõltub proovis olevate koopiade arvust ning seda võivad mõjutada proovikogumismeetodid, patsiendiga seotud tegurid, nakkuse staadium ja segavate ainete juuresolek.
- N. HPV-infektsioon ei ole tsütoloogilise HSIL-i ega olemasoleva kõrge astme CIN-i indikaator ega viita CIN2, CIN3 või vähirakkude tekkimisele tulevikus. Enamikul naistel, kes on nakatunud ühe või mitme suure riskiga HPV tüübiga, ei teki CIN2, CIN3 ega vähirakke.
- O. Teiste potentsiaalsete häirivate tegurite, nagu tupeeritis, tampoonide kasutamine, veega loputamine jne, ning proovi kogumisega seotud muutujate mõju ei ole hinnatud.
- P. Selle toote kasutamine on lubatud vaid Aptima HPV analüüsi kasutamise alal koolitatud töötajatele.
- Q. Proovide ristsaastumine võib viia valepositiivsete tulemusteni. Aptima HPV analüüsi ülekandumise määr süsteemis Panther System on mittekliinilise uuringu kohaselt 0,7%.
- R. Aptima HPV analüüsi peab tõlgendama koos muude klinitsistile saadaolevate laboratoorsete ja kliiniliste andmetega.
- S. See analüüs võib anda valepositiivseid tulemusi. *In vitro* transkriptid väikese riskiga HPV genotüüpidel 26, 67, 70 ja 82 ilmnes Aptima HPV analüüsiga ristreaktiivsus.

Süsteemi Panther System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus

Suure riskiga HPV-infektsiooni levimus on väga erinev ja seda mõjutavad mitmed tegurid, kõige rohkem vanus.^{36,38} Paljudes uuringutes on hinnatud HPV levimust HPV DNA tuvastamise alusel, kuid vähestes on levimust hinnatud HPV onkogeense mRNA tuvastamise alusel. Laia geograafilise jaotusega ja mitmekülgse populatsiooniga (10 USA osariiki) erinevatest kliinilistest keskustest värvati naised (n = 18) osalema prospektiivses kliinilises uuringus CLEAR.³⁸ Kliinilises uuringus süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi tulemusel täheldatud HPV mRNA-positiivsete proovide levimus kategoriseeriti üldiselt, vanuserühma järgi ja analüüsikeskuse järgi. Tabel 1 esitab tulemused kindlaks määramata tähendusega atüüpiliste lameepiteeli rakkude (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) ja intraepiteliaalsele kahjustuse või maliigsuse suhtes negatiivsete (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) populatsioonide kohta.

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

	Positiivsuse määr % (x/n)	
	ASC-US-i populatsioon (≥ 21-aastased)	NILM-i populatsioon (≥ 30-aastased)
Kõik	42,3 (404/956)	4,7 (512/10 860)
Vanuserühm (aastad)		
21–29	60,0 (251/418)	N/A
30–39	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
≥ 40	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
Testimiskeskus		
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)

N/A = ei kohaldu

Aptima HPV analüüsi kliinilise uuringu ülesehitus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale

Süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi hinnati nõusoleku andnud naistelt kogutud tsütoloogiliste referentsproovimaterjalide jääkkoguste abil USA prospektiivse mitmekeskuselise uuringu CLEAR käigus.³⁸

Aptima HPV analüüs võeti esimest korda kasutusele 2008. aastal Tigris™ DTS. 2011. aastal laiendati Aptima HPV analüüsi kasutamise näidustused ka süsteemile Panther System. Süsteem Panther System on süsteemile Tigris DTS System alternatiivne väiksem instrumentide platvorm. Mõlemad süsteemid on ette nähtud täisautomaatseks amplifitseeritud nukleiinhapete analüüsimiseks diagnostilistes analüüsides. Valitud analüüsides toimivust süsteemis Tigris DTS System võeti alusena süsteemi Panther System analüüsides toimivuse toetamiseks.

Uuring CLEAR – esialgne hindamine

Uuring CLEAR viidi läbi, et määrata kindlaks süsteemiga Tigris DTS System tehtava Aptima HPV analüüsi kliiniline tulemuslikkus 2. astme emakakaela intraepiteliaalse neoplaasia või raskema emakakaehaiguse (\geq CIN2) tuvastamisel. Uuring CLEAR hõlmas esialgset hindamist ja 3-aastast järelhindamist. Naised värvati emakakaelavähi plaanilise sõeluuringu ajal võetud tsütoloogiaproovide tulemuse alusel kas ASC-US-i uuringusse või NILM-i uuringusse. ASC-US-i uuringu populatsioon hõlmas 21-aastaseid ja vanemaid naisi, kelle kohta olid teada ASC-US-i tsütoloogia tulemused, ning NILM-i uuringu populatsioon hõlmas 30-aastaseid ja vanemaid naisi, kelle kohta olid teada NILM-i tsütoloogia tulemused. NILM-i uuring toetab 30-aastaste ja vanemate naiste samaaegset sõeluuringut, kuna selles vanuses naised, kelle tsütoloogiatulemused on suuremad kui ASC-US, peaksid olenemata oma HPV seisundist jätkama kolposkoopiaga.³⁹

Uuringusse värvati naisi laia geograafilise jaotuse ja mitmekülgse populatsiooniga 18 kliinilisest keskusest (peamiselt sünnitusabi ja günekoloogia kliinikud). Sobilikud naised määrati ASC-US-i või NILM-i uuringusse nende vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep referentsproovimaterjali põhjal. Algaasis analüüsiti ASC-US-i ja NILM-i uuringus osalevate naiste referentsproovimaterjalide jääke nii Aptima HPV analüüsiga süsteemis Tigris DTS System kui ka kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsiga. Seejärel proovimaterjalid arhiiviti ja neid säilitati temperatuuril -70°C kuni Aptima HPV analüüsiga analüüsimiseni süsteemis Panther System.

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

NILM-i uuringus suunati esialgseks hindamiseks kolposkoopiale naised, kellel oli süsteemiga Tigris DTS System tehtud Aptima HPV analüüsi ja/või kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi tulemus positiivne, ning juhuslikult valitud naised, kellel olid mõlema analüüsi tulemused negatiivsed. Uuringusse kaasati juhuslikult valitud naised, kes olid mõlema analüüsi suhtes negatiivsed, et korrigeerida verifitseerimisnihet reguleeritud hinnanguliste toimivusnäitajatega, mis loodi mitmese imputeerimise meetodil. Kõigile kolposkoopiale tulnud naistele tehti abrasioonbiopsia. Puurbiopsiad tehti vaid nähtavatest kolletest (suunatud meetod, 1 biopsia kolde kohta).

Haiguse seisundi määras kindlaks konsensuslik histoloogiliste proovide hindamiskomisjon, kus tulemusega nõustusid vähemalt 2 kogenud patoloogid. Ekspertpatoloogid pimendati naise

HPV seisundi suhtes. Samuti pimendati nad tsütoloogilise uuringu tulemuste ja üksteise määratud histoloogilise diagnoosi suhtes. Kui kõik 3 patoloogi polnud samal arvamusel, vaatasid kõik 3 patoloogi klaasid üle mitmikmikroskoobi all, et jõuda konsensussele. Valikunihke vältimiseks pimendati uurijad, klinitsistid ja naised HPV analüüsi tulemuste suhtes kuni kolposkoopiaviisiidil käimiseni.

Alfaasis hinnati Aptima HPV analüüsi kliinilist toimivust \geq CIN2 ja emakakaela 3. astme intraepiteliaalse neoplaasia või raskema emakakaelahaiguse (\geq CIN3) tuvastamisel algtasemel kindlaks määratud emakakaelahaiguse seisundi suhtes. Kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi kliiniline toimivus määrati kindlaks ka otseseks võrdluseks Aptima HPV analüüsi tulemustega.

Uuring CLEAR – järelhindamine

14 kliinilises keskkuses läbi viidud NILM-i uuringusse värvatud naised olid sobilikud osalema uuringu 3-aastasest järelfaasis, kui i) neile tehti esialgne kolposkoopia ja neil ei olnud \geq CIN2 või ii) neile ei tehtud esialgset kolposkoopiat. Uuringu järelfaas hõlmas iga-aastaseid visiite. Neil visiitidel koguti igalt naiselt emakakaela tsütoloogiline proov ja mõned naised analüüsiti ka kaubanduslikult kättesaadava HPV analüüsiga. Naised, kellelt leiti järeluuringu perioodil tsütoloogilisel uuringul ASC-US või raskema astme tulemus, suunati kolposkoopiale, kus kasutati NILM-i uuringu esialgse hindamisega sama biopsiaprotseduuri ja histoloogilise läbivaatuse protseduuri. Emakakaelahaiguse seisund järelvisiidil loeti negatiivseks NILM-i tsütoloogia põhjal või – kõrvalekalduvate tsütoloogilise analüüsi tulemustega naiste puhul – normaalsete või CIN1 konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni tulemuste põhjal. Naised, kellel tuvastati järeluuringu perioodil \geq CIN2, loeti järeluuringu lõpetanuks ja pärast \geq CIN2 tuvastamist nad visiitidel ei käinud. Naised, kellel ei tuvastatud järeluuringu perioodil \geq CIN2, kuid kes käisid järeluuringu 1. aasta ja/või 2. aasta uuringuviisiidil ning 3. aasta uuringuviisiidil, loeti järeluuringu lõpetanuks.

Järeluuringu eesmärk oli võrrelda emakakaelahaiguse 3-aastast kumulatiivset riski esialgse Aptima HPV analüüsi positiivse tulemusega naistel emakakaelahaiguse 3-aastase kumulatiivse riskiga esialgse Aptima HPV analüüsi negatiivse tulemusega naistel. Emakakaelahaiguse 3-aastane seisund määrati kindlaks järgmiselt.

- Emakakaelahaiguse positiivne seisund (\geq CIN2 ja/või \geq CIN3) – naised, kellel tuvastati uuringu alfaasis või järelfaasis \geq CIN2.
- Emakakaelahaiguse negatiivne seisund ($<$ CIN2) – naised, kes lõpetasid järeluuringu \geq CIN2 tuvastamiseta ja keda ei loetud emakakaelahaiguse määramatus seisundis olevaks.
- Emakakaelahaiguse määramatu seisund – naised, kellel ilmnisid järeluuringu perioodil kõrvalekalduvad tsütoloogilise analüüsi tulemused ja kellel puudus järgnev konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni tulemus, või naised, kellel ilmnis viimasel visiidil ebapiisav tsütoloogilise analüüsi tulemus.
- Järeluuringust puudunud isikud – naised, kes ei lõpetanud järeluuringut ja keda ei loetud emakakaelahaiguse määramatus seisundis olevaks.

Aptima HPV analüüsi kliinilist toimivust süsteemis Panther System \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamisel hinnati emakakaelahaiguse 3-aastase seisundi suhtes.

Süsteemi Panther System analüüsi toimivus

ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus

Kokku värvati ASC-US-i uuringusse 1252 ASC-US-i tsütoloogia tulemustega naist vanuses 21 aastat ja vanemad, kellest 294 taandati uuringust. Ülejäänud 958 naist olid süsteemiga Panther System analüüsimiseks sobilikud. Kahel naisel puudusid proovid ja 19 naisel oli määramata haiguse diagnoos; nad kõik välistati analüüsimisest. Ülejäänud 937 hinnatava 21-aastase ja vanema naise kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused, süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi tulemused ning lõplik haiguse seisund. Üheksakümne ühel (91) naisel oli \geq CIN2 ja neljakümne ühel (41) naisel oli \geq CIN3. \geq CIN2 ja \geq CIN3 levimus hinnatavatel naistel, kelle kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused, oli vastavalt 9,7% ja 4,4%. Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoosi alusel on toodud allpool (Tabel 2).

Tabel 2: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi alusel

Aptima HPV Analüüsi tulemus*	HPV DNA analüüs	Konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoos						
		Määramata**	Nor-maalne	CIN1	CIN2	CIN3	Vähk	Kokku
Positiivne	Positiivne	6	178	110	40	32	1	367
Positiivne	Negatiivne	0	5	2	0	2	0	9
Positiivne	Tulemus puudub***	0	15	11	0	2	0	28
Negatiivne	Positiivne	0	39	15	3	3	0	60
Negatiivne	Negatiivne	10	372	53	7	1	0	443
Negatiivne	Tulemus puudub***	3	39	7	0	0	0	49
Kokku		19	648	198	50	40	1****	956

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

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

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

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

Allpool (Tabel 3) on toodud Aptima HPV analüüsi kliinilise toimivuse hinnangulised näitajad, sh tundlikkus, spetsiifilisus, positiivne ennustatav väärtus (PPV) ja negatiivne ennustatav väärtus (NPV) \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamiseks kõigi biopsiate ja sh ainult suunatud biopsiate põhjal, mis on hinnangulised näitajad kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi kohta.

Tabel 3: ASC-US-i ≥ 21-aastaste populatsioonis: Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi toimivus ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 tuvastamisel

	Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 937		HPV DNA analüüs N = 863*	
		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
≥ CIN2	Kõik biopsiad				
	Tundlikkus (%)	84,6 (77/91)	(75,8, 90,6)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
	Suunatud biopsiad**				
	Tundlikkus (%)	90,0 (54/60)	(79,9, 95,3)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	6,4 (60/934)		6,9 (59/861)	
≥ CIN3	Kõik biopsiad				
	Tundlikkus (%)	90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	
	Suunatud biopsiad**				
	Tundlikkus (%)	93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	3,1 (29/935)		3,2 (28/862)	

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

** Konsensuslik histoloogiline tulemus saadi ainult suunatud biopsiate tulemuste põhjal. Naised, kellel pole suunatud biopsiaid, kajastavad normaalset kolposkoopiat ja kaasati neisse analüüsidesse kui haiguseta uuritavad (asjakohasusel kas < CIN2 või < CIN3). Üksnes suunatud biopsiate kaasamisel ei jõutud alati konsensussele.

Kõigi biopsiate hindamisel oli Aptima HPV analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi hinnanguline kliiniline tundlikkus \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamisel, kus mõlema analüüsi tulemused olid saadaval, sarnased (hinnangulise tundlikkuse erinevused polnud statistiliselt olulised). \geq CIN2 puhul oli tundlikkuse erinevus $-4,5\%$ (95% CI: $-12,2\%$, $2,5\%$). Aptima HPV analüüsi hinnanguline kliiniline spetsiifilisus \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamisel oli kõrgem kui kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi näitajad (hinnangulise spetsiifilisuse erinevus oli statistiliselt oluline). \geq CIN2 puhul oli spetsiifilisuse erinevus $6,1\%$ (95% CI: $4,2\%$, $8,2\%$). NPV-d olid sarnased, kuid \geq CIN2 tuvastamisel oli Aptima HPV analüüsi PPV pisut kõrgem kui kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi PPV ($19,3\%$ vs. $18,8\%$).

91-st \geq CIN2 juhtumist tuvastati 60 ($65,9\%$) suunatud biopsiates ja 31 ($34,1\%$) juhuslikes ja/või abrasioonbiopsiates (ECC) (st mitte suunatud biopsiates). Need leiud on võrreldavad avaldatud uuringute tulemustega, kus \geq CIN2 juhtumitest ligikaudu 25% kuni 40% tuvastati ainult juhuslikest ja/või ECC-biopsia proovimaterjalidest.^{40,41} Kasutades haiguse seisundi kindlaksmääramiseks üksnes suunatud biopsiaid (eeldusel, et suunatud biopsiateta naistel olid normaalsed histoloogilised tulemused, kuna nähtavaid koldeid ei esinenud), oli \geq CIN2 ja \geq CIN3 levimus vastavalt $6,4\%$ ja $3,1\%$. Hinnanguline kliiniline tundlikkus \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamisel oli mõlema analüüsi puhul üksnes suunatud biopsiate kasutamisel kõrgem kui kõigi biopsiate põhjal arvatud hinnanguline näitaja. Mõlema analüüsi puhul oli kliiniline spetsiifilisus üksnes suunatud biopsiate kasutamisel sarnane kõigi biopsiate kasutamisel saadud spetsiifilisusega. Seega üksnes suunatud biopsiate kasutamisel oli Aptima HPV analüüsi spetsiifilisus pisut kõrgem kui kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi spetsiifilisus.

Allpool on toodud Aptima HPV analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi kliinilise toimivuse näitaja vanuserühma järgi (Tabel 4) ja (Tabel 5) (vastavalt \geq CIN2 ja \geq CIN3, kõigi biopsiate hindamise põhjal).

Tabel 4: ASC-US-i ≥ 21-aastaste populatsiooni: Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi toimivus ≥ CIN2 tuvastamisel vanuserühma järgi

	Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 937		HPV DNA analüüs N = 863*	
		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
21–29-aastased		N = 415		N = 389	
	Tundlikkus (%)	88,5 (54/61)	(78,2, 94,3)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
30–39-aastased		N = 261		N = 238	
	Tundlikkus (%)	85,0 (17/20)	(64,0, 94,8)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
≥ 40 aastat		N = 261		N = 236	
	Tundlikkus (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	

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

Tabel 5: ASC-US-i ≥ 21-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi toimivus ≥ CIN3 tuvastamisel vanuserühma järgi

	Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 937		HPV DNA analüüs N = 863*	
		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
21–29-aastased		N = 415		N = 389	
	Tundlikkus (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
30–39-aastased		N = 261		N = 238	
	Tundlikkus (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
≥ 40 aastat		N = 261		N = 236	
	Tundlikkus (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

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

Haiguse absoluutne risk (\geq CIN2 ja \geq CIN3, kõigi biopsiate hindamise põhjal) Aptima HPV analüüsi tulemuse alusel ja haiguse suhteline risk Aptima HPV analüüsi positiivsete ja negatiivsete tulemuste võrdluses on näidatud allpool (Tabel 6), need on hinnangulised näitajad kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi kohta. \geq CIN2 suhteline risk oli 7,4 (95% CI: 4,3, 13,0), mis näitab, et naisel, kelle Aptima HPV analüüs oli positiivne, on 7,4 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 kui naisel, kelle Aptima HPV analüüs oli negatiivne. \geq CIN3 suhteline risk oli 12,5 (95% CI: 4,5, 34,9).

Tabel 6: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 absoluutne ja suhteline risk Aptima HPV analüüsi ning HPV DNA analüüsi tulemuste alusel

	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs N = 937		HPV DNA analüüs N = 863*	
		Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
\geq CIN2	Positiivne	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)
	Negatiivne	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)		2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Levimus (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
\geq CIN3	Positiivne	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)
	Negatiivne	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)		0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Levimus (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	

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

Allpool (Tabel 7) on näidatud haiguse hinnanguline absoluutne ja suhteline risk (\geq CIN2 ja \geq CIN3, kõigi biopsiate hindamise põhjal) Aptima HPV analüüsi ning kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi puhul vanuserühma järgi.

Tabel 7: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 absoluutne ning suhteline risk Aptima HPV analüüsi ning HPV DNA analüüsi tulemuste alusel vanuserühma järgi

	Vanus	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs N = 937		HPV DNA analüüs N = 863*	
			Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
\geq CIN2	21–29-aastased		N = 415		N = 389	
		Positiivne	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)
		Negatiivne	4,2 (7/166) (1,9, 7,7)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
		Levimus (%)	9,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
	30–39-aastased		N = 261		N = 238	
		Positiivne	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)
		Negatiivne	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
		Levimus (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
	\geq 40-aastased		N = 261		N = 236	
		Positiivne	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)
		Negatiivne	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)		1,6 (3/183) (0,4, 3,4)	
		Levimus (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	
\geq CIN3	21–29-aastased		N = 415		N = 389	
		Positiivne	10,4 (26/249) (9,0, 11,5)	17,3 (2,4, 127)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Pole arvatav
		Negatiivne	0,6 (1/166) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
		Levimus (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
	30–39-aastased		N = 261		N = 238	
		Positiivne	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)
		Negatiivne	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
		Levimus (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
	\geq 40-aastased		N = 261		N = 236	
		Positiivne	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)
		Negatiivne	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)		0,5 (1/183) (0,0, 1,8)	
		Levimus (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

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

NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus algfaasis, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale

NILM-i uuringusse värvati kokku 11 644 naist, kellel olid NILM-i tsütoloogia tulemused, neist 773 taandati uuringust. Ülejäänud 10 871 naist olid süsteemiga Panther System analüüsimiseks sobilikud. Üheteistkümnel naisel puudusid proovid ja nad välistati süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi esialgsest hindamisest. Ülejäänud 10 860 hinnatava 30-aastase ja vanema naise kohta olid olemas NILM-i tsütoloogia tulemused ning süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi tulemused. 512 süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi positiivse tulemusega naisest tehti 284-le algfaasis kolposkoopia. 10 348 Aptima HPV analüüsi negatiivse tulemusega naisele tehti 580-le algfaasis kolposkoopia. Kahekümnel (20) naisel oli \geq CIN2 ja üheteistkümnel (11) naisel \geq CIN3; 798 naisel oli histoloogiline tulemus normaalne/CIN1; 46 naisel oli määramata haiguse seisund. Süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoosi alusel uuringu algfaasis on toodud allpool (Tabel 8).

Tabel 8: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi alusel uuringu algfaasis

Aptima HPV analüüsi tulemus*	HPV DNA analüüs	Konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoos						
		Määramata**	Nor-maalne	CIN1	CIN2	CIN3	Vähk	Kokku
Positiivne	Positiivne	11	211	12	4	7	2	247
Positiivne	Negatiivne	2	19	0	0	0	1	22
Positiivne	Tulemus puudub***	2	12	1	0	0	0	15
Negatiivne	Positiivne	10	170	7	2	1	0	190
Negatiivne	Negatiivne	20	353	9	2	0	0	384
Negatiivne	Tulemus puudub***	1	4	0	1	0	0	6
Kokku		46	769	29	9	8	3****	864

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

** 46 uuritavat tulid küll kolposkoopiaviisiidile, kuid neile ei õnnestunud diagnoosi määramine järgmistel põhjustel: biopsiaproovid tuvastati ebapiisavana (n = 29), biopsiaproove ei saadud (n = 15) ja biopsiaklaasid läksid kaduma (n = 2).

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

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

Kokku oli 10 042 naisel verifitseerimata (sh määramata) haiguse seisund (Tabel 9). Kuna kolposkoopiale suunati vaid juhuslikult valitud naised, kelle nii süsteemis Tigris DTS System teostatud Aptima HPV analüüsi kui ka kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi tulemused olid negatiivsed, oli selles rühmas verifitseerimata haiguse seisundiga naiste osakaal suur (96,6%). Selle verifitseerimisnihe korrigeerimiseks kasutati mitmese imputeerimise meetodit, millega hinnati nende naiste arvu, kellel oli haigus, mis oleks tuvastatud juhul, kui kõigile naistele oleks tehtud kolposkoopia. Esitatud on nii korrigeeritud verifitseerimisnihega hinnanguline tulemuslikkus kui ka korrigeerimata hinnanguline tulemuslikkus nende 818 naise alusel, kelle haiguse seisund oli uuringu algaasis verifitseeritud.

Tabel 9: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: hinnatavate NILM-i uuringu naiste klassifitseerimine Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi tulemuste, haiguse seisundi (\geq CIN2 ja \geq CIN3) ning haiguse verifitseerimise seisundi alusel

Aptima HPV Analüüsi tulemus*		HPV DNA Analüüsi	Naisi kokku	Verifitseeritud haiguse seisund: \geq CIN2		Verifitseeritud haiguse seisund: \geq CIN3		Verifitseerimata haiguse seisund
Süsteem Panther System	Süsteem Tigris DTS System			Haigusega naised (\geq CIN2)	Haiguseta naised ($<$ CIN2)	Haigusega naised (\geq CIN3)	Haiguseta naised ($<$ CIN3)	Teadmata haiguse seisundiga naised (teadmata %)
Positiivne	Positiivne	Positiivne	313	13	189	9	193	111 (35,5%)
Positiivne	Positiivne	Negatiivne	37	1	18	1	18	18 (48,6%)
Positiivne	Positiivne	Tulemus puudub**	22	0	13	0	13	9 (40,9%)
Positiivne	Negatiivne	Positiivne	70	0	34	0	34	36 (51,4%)
Positiivne	Negatiivne	Negatiivne	60	0	1	0	1	59 (98,3%)
Positiivne	Negatiivne	Tulemus puudub**	10	0	0	0	0	10 (100%)
Negatiivne	Positiivne	Positiivne	46	0	33	0	33	13 (28,3%)
Negatiivne	Positiivne	Negatiivne	113	1	41	0	42	71 (62,8%)
Negatiivne	Positiivne	Tulemus puudub**	8	0	4	0	4	4 (50,0%)
Negatiivne	Negatiivne	Positiivne	236	3	144	1	146	89 (37,7%)
Negatiivne	Negatiivne	Negatiivne	9 354	1	321	0	322	9 032 (96,6%)
Negatiivne	Negatiivne	Tulemus puudub**	591	1	0	0	1	590 (99,8%)
Kokku			10 860	20	798	11	807	10 042 (92,5%)

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

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

≥ CIN2 ja ≥ CIN3 korrigeeritud levimus naistel, kelle kohta olid olemas NILM-i tsütoloogia tulemused, oli vastavalt 0,9% ja 0,4%. Hinnanguline korrigeeritud absoluutne ja suhteline risk ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 tuvastamisel uuringu algaasis on toodud allpool (Tabel 10). ≥ CIN2 korrigeeritud suhteline risk oli 7,5 (95% CI: 2,1, 26,3), mis näitab, et naisel, kelle Aptima HPV analüüs on positiivne, on 7,5 korda suurema tõenäosusega ≥ CIN2 kui naisel, kelle Aptima HPV analüüs on negatiivne. ≥ CIN3 korrigeeritud suhteline risk oli 24,9 (95% CI: 2,0, 307,0). Hinnangulist korrigeerimata absoluutset ja suhtelist riski ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 tuvastamisel uuringu algaasis üldiselt näitab Tabel 11 ja vanuserühma järgi Tabel 12.

Tabel 10: NILM-i ≥ 30-aastaste populatsioon: ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 absoluutne ning suhteline risk Aptima HPV analüüsi ning HPV DNA analüüsi tulemuste alusel (korrigeeritud verifitseerimisnihega hinnangulised näitajad) uuringu algaasis

	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs		HPV DNA analüüs	
		Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
≥ CIN2	Positiivne	4,5 (2,7, 7,4)	7,5 (2,1, 26,3)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Negatiivne	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Levimus (%)	0,9		0,9	
≥ CIN3	Positiivne	3,0 (1,6, 5,5)	24,9 (2,0, 307,0)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Negatiivne	0,1 (0,0, 1,7)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Levimus (%)	0,4		0,4	

Tabel 11: NILM-i ≥ 30-aastaste populatsioon: ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 absoluutne ning suhteline risk Aptima HPV analüüsi ning HPV DNA analüüsi tulemuste alusel (korrigeerimata hinnangulised näitajad) uuringu algaasis

	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs N = 818		HPV DNA analüüs N = 800*	
		Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
≥ CIN2	Positiivne	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)
	Negatiivne	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Levimus (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
≥ CIN3	Positiivne	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)
	Negatiivne	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Levimus (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

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

Tabel 12: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 absoluutne ning suhteline risk Aptima HPV analüüsi ning HPV DNA analüüsi tulemuste alusel vanuserühma järgi (korrigeerimata hinnangulised näitajad) uuringu algaasis

	Vanus	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs N = 818		HPV DNA analüüs N = 800*	
			Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
\geq CIN2	30–39-aastased		N = 383		N = 376	
		Positiivne	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)
		Negatiivne	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
		Levimus (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
	\geq 40 aastat		N = 435		N = 424	
		Positiivne	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)
Negatiivne		1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0,4 (1/223) (0,0, 1,8)			
Levimus (%)	2,5 (11/435)		2,4 (10/424)			
\geq CIN3	30–39-aastased		N = 383		N = 376	
		Positiivne	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)
		Negatiivne	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)		0,6 (1/161) (0,0, 2,2)	
		Levimus (%)	1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
	\geq 40 aastat		N = 435		N = 424	
		Positiivne	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Pole arvatav	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Pole arvatav
Negatiivne		0,0 (0/319) (0,0, 0,8)	0,0 (0/223) (0,0, 1,1)			
Levimus (%)	1,1 (5/435)		1,2 (5/424)			

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

Allpool (Tabel 13) on toodud Aptima HPV analüüsi korrigeeritud kliinilise toimivuse hinnangulised näitajad, sh tundlikkus, spetsiifilisus, PPV ja NPV \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamiseks uuringu algaasis, mis on hinnangulised näitajad kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi kohta. Hinnangulist korrigeerimata kliinilist toimivust näitab Tabel 14. Aptima HPV analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi tundlikkus oli sarnane, samas kui spetsiifilisus on Aptima HPV analüüsi puhul märgatavalt kõrgem (mittekattuvad 95% CI-d). Aptima HPV analüüsi hinnangulised prognoosväärtused olid kliiniliselt asjakohased ja sarnanesid kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi hinnanguliste prognoosväärtustele. NPV-d olid sarnased, kuid \geq CIN2 tuvastamisel oli Aptima HPV analüüsi PPV pisut kõrgem kui kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi PPV (4,5% vs. 3,7%).

Tabel 13: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi toimivus \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamisel (korrigeeritud verifitseerimisnihkega hinnangulised näitajad) uuringu algaasis

	Toimivus	Aptima HPV analüüs		HPV DNA analüüs	
		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
\geq CIN2	Tundlikkus (%)	28,4	(4,9, 51,8)	35,4	(3,8, 66,9)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
\geq CIN3	Tundlikkus (%)	54,0	(3,6, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	

Tabel 14: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioonis: Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi toimivus \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamisel (korrigeerimata hinnangulised näitajad) uuringu algaasis

	Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 818		HPV DNA analüüs N = 800*	
		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
\geq CIN2	Tundlikkus (%)	70,0 (14/20)	(48,1, 85,5)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
\geq CIN3	Tundlikkus (%)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	Spetsiifilisus (%)	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)
	Levimus (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

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

Süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi otsene võrdlus näitab Aptima HPV analüüsi sarnast tundlikkust ja statistiliselt olulist paranenud spetsiifilisust võrreldes kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsiga \geq CIN2 tuvastamisel, mida näitavad tõeselt positiivsete ja valepositiivsete tulemuste suhtarvud (vastavalt Tabel 15 ja Tabel 16).

Tabel 15: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioonis: tõeselt positiivsete tulemuste suhtarv (Aptima HPV analüüs / HPV DNA analüüs) naiste puhul, kellel oli \geq CIN2 (korrigeerimata hinnangulised näitajad) uuringu algaasis

		HPV DNA analüüs		Kokku
		Positiivne	Negatiivne	
Aptima HPV analüüs	Positiivne	13	1	14 (73,7%)
	Negatiivne	3	2	5
	Kokku	16 (84,2%)	3	19
Tõeselt positiivsete tulemuste suhtarv = 0,88 (14/16) (95% CI: 0,65, 1,10)				

Tabel 16: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioonis: valepositiivsete tulemuste suhtarv (Aptima HPV analüüs / HPV DNA analüüs) naiste puhul, kellel oli $<$ CIN2 (korrigeerimata hinnangulised näitajad) uuringu algfaasis

		HPV DNA analüüs		Kokku
		Positiivne	Negatiivne	
Aptima HPV analüüs	Positiivne	223	19	242 (31,0%)
	Negatiivne	177	362	539
	Kokku	400 (51,2%)	381	781
Valepositiivsete tulemuste suhtarv = 0,61 (242/400) (95% CI: 0,55, 0,66)				

NILM-i \geq 30-aastaste populatsioonis: süsteemis Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus pärast 3-aastast järeluuringut

Uuringu järelfaasi jaoks olid sobilikud 10 843 naist vanuses 30 aastat ja vanemad, kellel olid uuringu algfaasis NILM-i tsütoloogia tulemused ja süsteemiga Panther System teostatud kehtivad Aptima HPV analüüsi tulemused. Naistest, kellel ei olnud \geq CIN2, lõpetas 67,0% (7247/10 823) 1. aasta, 60,3% (6517/10 814) 2. aasta ja 58,7% (6339/10 807) 3. aasta Pap-järelvisiidi. Kokku lõpetas uuringu 58,8% naistest (6 375/10 843) (\geq CIN2 esialgsel hindamisel või uuringu järelfaasis ja/või lõpetatud nõutavad visiidid).

10 843 hinnatavast naisest oli 511-l (4,7%) esialgsel hindamisel süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi tulemus positiivne. Neist 511 naisest oli 255-l (49,9%) tsütoloogia või kolposkoopia/biopsia tulemuste põhjal positiivne või negatiivne 3-aastane haiguse seisund. Ülejäänud 10 332 naisel oli esialgsel hindamisel süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi tulemus negatiivne. Neist 10 332 naisest oli 5 946-l (57,5%) kas positiivne või negatiivne 3-aastane haiguse seisund. 6 201-st 3-aastase haiguse seisundiga naisest oli 47-l \geq CIN2, sh 23-l \geq CIN3; 6 154 naisel oli konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni hinnangul tulemus normaalne/CIN1. Allpool (Tabel 17) on toodud süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi esialgsed tulemused ning 3-aastane haiguse seisund (sh esialgne ja järelhindamine) konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni hinnangul.

Tabel 17: NILM-i ≥ 30 -aastaste populatsioon: uuringu järelfaasiks sobilike naiste klassifikatsioon algaasi Aptima HPV analüüsi tulemuste, algaasi HPV DNA analüüsi tulemuste ja haiguse seisundi (\geq CIN2, \geq CIN3, verifitseerimata) järgi määratuna uuringu alg- ja järelfaasis

Aptima HPV analüüsi tulemus	HPV DNA analüüs	Naisi kokku	Verifitseeritud haiguse seisund: \geq CIN2		Verifitseeritud haiguse seisund: \geq CIN3		Verifitseerimata haiguse seisund	
			Haigusena (\geq CIN2)	Haiguseta ($<$ CIN2)	Haigusena (\geq CIN3)	Haiguseta ($<$ CIN3)	Puuduvad Järeluuring	Määramata*
Positiivne	Positiivne	382	23	171	16	178	167	21
Positiivne	Negatiivne	97	1	48	1	48	44	4
Positiivne	Tulemus puudub**	32	2	10	1	11	17	3
Negatiivne	Positiivne	281	5	129	2	132	130	17
Negatiivne	Negatiivne	9 452	15	5 476	3	5 488	3 756	205
Negatiivne	Tulemus puudub**	599	1	320	0	321	264	14
Kokku		10 843	47	6 154	23	6 178	4 378	264

* Naised, kellel ilmnedid järeluuringu perioodil kõrvalekalduvad tsütoloogilise analüüsi tulemused ja kellel puudus järgnev konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni tulemus, ja naised, kellel ilmned viimasel visiidiil ebapiisav tsütoloogilise analüüsi tulemus. 174 määratuna haiguse seisundiga naist lõpetasid järeluuringu protokollil kohaselt.

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

Haiguse 3-aastane kumulatiivne risk (\geq CIN2 ja \geq CIN3) põhineb Kaplani-Meieri hinnangul (elutabeli analüüs) ning hõlmab algaasis või järelfaasis tuvastatud haigust. Naised, kellel olid mõned haigusnähud (ASC-US või tõsisemad tsütoloogia tulemused), kuid puudus konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni tulemus, kaasati analüüsi, kasutades mitmese imputeerimise meetodit, et prognoosida naiste arvu, kellel võidaks haigus tuvastada, kui neile tehtaks kolposkoopia.

3-aastane kumulatiivne absoluutne ja suhteline risk \geq CIN2 ning \geq CIN3 tuvastamisel uuringu algaasis on toodud allpool (Tabel 18).

Tabel 18: NILM-i ≥ 30 -aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 3-aastane kumulatiivne absoluutne ning suhteline risk* Aptima HPV analüüsi ning HPV DNA analüüsi tulemuste alusel uuringu algaasis

	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs		HPV DNA analüüs	
		Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
\geq CIN2	Positiivne	7,90 (5,50, 11,27)	24,45 (13,85, 43,15)	6,43 (4,50, 9,14)	22,71 (12,20, 42,30)
	Negatiivne	0,32 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Levimus (%)	0,68		0,68	
\geq CIN3	Positiivne	5,23 (3,34, 8,13)	57,11 (21,09, 154,62)	4,14 (2,62, 6,52)	51,34 (17,74, 148,58)
	Negatiivne	0,09 (0,04, 0,23)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Levimus (%)	0,34		0,35	

* Teiste võimalike nihete suhtes korrigeeritud 3-aastased kumulatiivsed riskid olid sarnased selles tabelis toodud riskidele. Riskide eeldatavate erinevuste tõttu järeluuringu 1. aasta ja 2. aasta visiidiil kahes naiste rühmas (algaasis kolposkoopia läbinud ja mitte) teatati 3-aastane kumulatiivne risk ainult kombineeritud rühmade kohta.

≥ CIN2 ja ≥ CIN3 3-aastane kumulatiivne levimus naistel, kelle kohta olid algfaasis olemas NILM-i tsütoloogia tulemused, oli vastavalt 0,68% ja 0,34%. ≥ CIN2 suhteline risk oli 24,45 (95% CI: 13,85, 43,15), mis näitab, et naisel, kellel on süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüs positiivne, on 24,45 korda suurema tõenäosusega ≥ CIN2 kui naisel, kellel on Aptima HPV analüüs negatiivne. ≥ CIN3 suhteline risk oli 57,11 (95% CI: 21,09, 154,62).

Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale koguti Kanada naistelt (n = 558), kes suunati uuringule ühe või mitme kõrvalekaldega Pap-testi, HPV-infektsiooni või muu põhjuse tõttu. Igast proovist kanti alikvoot (0,5 mL) Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse ja seejärel töödeldi Aptima ülekandmise lahusega. Igast proovimaterjalist analüüsiti üht paralleeli Aptima HPV analüüsiga. Igast proovimaterjalist võeti veel eraldi alikvoot (1 mL) hindamiseks kaubanduslikult kättesaadava HPV PCR-analüüsiga. Haiguse tuvastamise kliiniline tundlikkus määratletuna \geq CIN3 histoloogilise tulemusena arvutati nii Aptima HPV analüüsi kui ka HPV PCR-analüüsi kohta (Tabel 19) koos positiivsete ja negatiivsete prognoosväärtustega.

Tabel 19: Aptima HPV analüüsi ja HPV PCR-analüüsi toimivus \geq CIN3 tuvastamisel

Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 558		HPV PCR-analüüsi tulemused N = 558	
	Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
Tundlikkus (%)	89,3 (25/28)	(72,8–96,3)	89,3 (25/28)	(72,8–96,3)
Spetsiifilisus (%)	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)
Levimus (%)	5,0 (28/558)		5,0 (28/558)	

Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus, kasutades emakakaela proovimaterjali kogumise ja transportimise (CSCT, Cervical Specimen Collection and Transport) proovimaterjale

Paaristatud vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalid ja Aptima CSCT komplekti proovimaterjalid koguti 735 uuritavaalt. Üks milliliiter (1,0 mL) igat vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjali lahjendati 2,9 mL Aptima proovimaterjali transpordisöötmes ja üht paralleeli analüüsiti Aptima HPV analüüsiga süsteemis Tigris DTS System. Üht paralleeli igast CSCT proovimaterjalist analüüsiti samuti Aptima HPV analüüsiga. Määrati kindlaks Aptima HPV analüüsi vastavusprotsent ThinPrepi vedelikupõhise tsütoloogia proovimaterjali ja CSCT proovimaterjali vahel ja tulemused on toodud tabelis Tabel 20.

Positiivse vastavuse protsent oli 95,9% (95% CI: 92,6–97,8); negatiivse vastavuse protsent oli 95,5% (95% CI: 93,3–97,0) ja üldine vastavus oli 95,6% (95% CI: 93,9–96,9). Vedelikupõhise tsütoloogia ja transportimise komplekti proovimaterjalide vahel täheldati tugevat korrelatsiooni (kapa = 0,90).

Tabel 20: Aptima HPV analüüsi tulemuste üldine vastavus süsteemis Tigris DTS System analüüsitud ThinPrepi vedelikupõhise tsütoloogia proovimaterjalide ning Aptima emakakaela proovimaterjalide kogumise ja transportimise komplekti proovimaterjalide põhjal

		Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjal		Kokku
		Positiivne	Negatiivne	
Aptima CSCT komplekti proovimaterjal	Positiivne	234	22	256
	Negatiivne	10	469	479
	Kokku	244	491	735

Positiivne vastavus = 95,9% (92,6–97,8)

Negatiivne vastavus = 95,5% (93,3–97,0)

Üldine vastavus = 95,6% (93,9–96,9)

Kapa-koefitsient = 0,90

Suure riskiga HPV suhtes positiivseid ja suure riskiga HPV suhtes negatiivseid kliinilisi proovimaterjale, mida koguti Aptima CSCT komplektiga nii sõeluuringul (plaaniline visiit) kui ka suunatud (kolposkoopia) visiidil osalenutelt, analüüsiti süsteemides Panther System ja Tigris DTS System Aptima HPV analüüsiga, kasutades kaht reaktiivipartiid. Süsteemide Panther System ja Tigris DTS System vastavust CSCT proovimaterjalide puhul näitab Tabel 21.

CSCT proovimaterjalide puhul oli üldine vastavus süsteemide Panther System ja Tigris DTS System vahel > 98%, nagu näitab Tabel 21. 632 analüüsitud kliinilisest proovimaterjalist olid 69 CIN2+ ja 38 CIN3+. Aptima HPV analüüsi tundlikkus CIN2+ tuvastamisel oli süsteemis Panther System 97,1% (95% CI: 90,0%–99,2%) ja süsteemis Tigris DTS System 98,6% (95% CI: 92,2–99,7). Tundlikkus CIN3+ tuvastamisel oli 100% (CI: 90,8%–100%) nii süsteemis Panther System kui ka Tigris DTS System.

Tabel 21: Aptima HPV analüüsi tulemuste vastavus süsteemides Tigris DTS System ja Panther System analüüsitud Aptima CSCT proovimaterjalide põhjal

		Süsteem Tigris DTS System		Kokku
		Positiivne	Negatiivne	
Süsteem Panther System	Positiivne	490	3	493
	Negatiivne	9	130	139
	Kokku	499	133	632

Üldine vastavus = 98,1% (CI 96,7–98,9)

Positiivne vastavus = 98,2% (CI 96,6–99,0)

Negatiivne vastavus = 97,7% (CI 93,6–99,2)

Analüütiline tundlikkus

Tuvastuspiir (Limit of Detection, LoD) kliinilise piirväärtuse juures on HPV RNA kontsentratsioon, mis annab positiivse tulemuse (üle kliinilise piirväärtuse) 95% juhtudest. Aptima HPV analüüsi LoD määrati kindlaks, analüüsides *in vitro* transkriptide (IVT) lahjenduspaneeli kõigi 14 suure riskiga genotüüpide ja 4 HPV-infektsiooniga rakuliini (SiHa, HeLa, MS751 ja ME180 (ATCC, Manassas, Virginia)) korral. IVT paneelide puhul rikastati proovimaterjali transpordisöödet erinevas kontsentratsioonis IVT-ga ja seejärel lahjendati enne analüüsimist üksikute negatiivsete vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalidega. HPV-infektsiooniga rakupaneelide puhul rikastati HPV-negatiivsete vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalide kogumeid erinevas kontsentratsioonis HPV-infektsiooniga rakkudega ja seejärel lahjendati enne analüüsimist proovimaterjali transpordisöötmeaga. Analüüsiti kolmekümnet paralleeli igalt koopiatasemelt kummagi kahe

reaktiivipartiiga ehk kokku 60 paralleeli. Analüüsimine toimus 17 päeva jooksul, päevas tehti 1–12 analüüsiseeriat ning igal analüüsiseerial analüüsiti konkreetse genotüübi ja kontsentratsiooni 5 paralleeli. 95% tuvastuspiir arvutati iga lahenduspaneeli positiivsete tulemuste probit-regressioonanalüüsi alusel.

Probit-analüüsi tulemused (Tabel 22) näitavad, et HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59 ja 68 puhul oli 95% tuvastuspiir väiksem kui 100 koopiat reaktsiooni kohta ning tüüpide 52, 58 ja 66 puhul oli 95% tuvastuspiir vahemikus 100 kuni 500 koopiat reaktsiooni kohta. Kõigil neljal analüüsitud rakuliinil oli 95% tuvastuspiir väiksem kui 1 rakk reaktsiooni kohta.

Tabel 22: Tuvastuspiir Aptima HPV analüüsi kliinilise piirväärtuse juures

Sihtväärtus	Tuvastuspiir* (95% CI)
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)

* Koopiaid reaktsiooni kohta *in vitro* transkriptide korral ja rakke reaktsiooni kohta rakuliinide korral

Analüüsi kordustäpsus

Aptima HPV analüüsi kordustäpsust hinnati sama 20-pesalise paneeliga kahes uuringus. Uuring 1 viidi läbi 3 keskuses (2 välist ja 1 sisemine) ning uuring 2 viidi läbi keskusesiseselt. Paneel sisaldas 13 HPV-positiivset pesa, mille kontsentratsioonid olid analüüsi tuvastuspiiril või sellest suuremad (oodatav positiivsus: $\geq 95\%$), 3 HPV-positiivset pesa, mille kontsentratsioonid olid analüüsi tuvastuspiirist väiksemad (oodatav positiivsus: $> 0\%$ kuni $< 25\%$), ja 4 HPV-negatiivset pesa. HPV-positiivsed paneelipesad valmistati ette, lisades *in vitro* RNA transkripte (IVT) proovimaterjali transpordisöötmega (STM) lahjendatud lahusesse PreservCyt või HPV-infektsiooniga kultiveeritud rakke (SiHa, HeLa ja MS751; ATCC, Manassas, Virginia) STM-iga lahjendatud vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep negatiivsete proovimaterjalide kogumitesse. HPV suhtes negatiivsed paneelipesad valmistati ette lahusega PreservCyt või STM-iga lahjendatud vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep negatiivsete proovimaterjalide kogumiga.

Uuringus 1 teostasid 2 kasutajat kõigist 3 analüüsikeskusest (1 instrument keskuse kohta) 3 päeva jooksul 2 Aptima HPV analüüsi tööloendit päevas (1 iga reaktiivipartii puhul). Iga tööloend sisaldas 3 paralleeli igast reprodutseeritavuse paneeli liikmest. Iga paneelipesa kohta analüüsiti sada kaheksat (108) individuaalset proovikatsutit (3 keskust \times 1 instrument \times 2 kasutajat \times 2 partiid \times 3 tööloendit \times 3 paralleeli). Uuringus 2 testiti proove uuringukeskuses koha peal 13 päeva jooksul ja iga paneeliliikme kohta testiti kokku 162 reaktsiooni (1 keskus \times 3 instrumenti \times 3 kasutajat \times 3 partiid \times 2 tööloendit \times 3 paralleeli).

Paneelipesasid kirjeldavad Tabel 23a (oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesad) ja Tabel 23b (oodatavalt negatiivsete tulemustega paneelipesad) koos oodatavate tulemuste vastavuse kokkuvõtte ning analüüdi S/CO väärtustega S/CO jaotuse 2,5., 50. ja 97,5. protsentiili juures. Analüüdi S/CO varieeruvust oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade puhul näitab Tabel 24 uuringu 1 ja Tabel 25 uuringu 2 puhul.

Tabel 23a: Aptima HPV analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus, positiivne vastavus ning analüüdi S/CO väärtuste protsentilijaotus oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade puhul

Paneeli kirjeldus (koopiat või rakku reaktsiooni kohta)	Uuring 1 (3 testimiskeskust)				Uuring 2 (1 testimiskeskus)			
	Positiivse vastavuse % (95% CI)	Analüüdi S/CO Protsentil			Positiivse vastavuse % (95% CI)	Analüüdi S/CO Protsentil		
		2,5.	50.	97,5.		2,5.	50.	97,5.
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 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
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 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 koopiat)	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 koopiat)	100 (107/107) (96,5, 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7, 100)	11,26	13,47	15,63
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 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
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 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
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 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
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 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 koopiat)	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 koopiat)	100 (108/108) (96,6, 100)	4,87	12,01	15,21	100 (159/159) (97,6, 100)	7,82	11,59	13,84
MS751 rakud (0,63 rakku)	100 (108/108) (96,6, 100)	5,90	10,99	14,00	100 (162/162) (97,7, 100)	5,61	10,14	12,26
HeLa rakud (0,35 rakku)	100 (108/108) (96,6, 100)	1,43	6,19	13,28	100 (162/162) (97,7, 100)	3,24	7,88	12,58
SiHa rakud (0,90 rakku)*	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* transkript

* Oodatav positiivne vastavus ~95%; täheldati madalamat, seda arvatavasti paneelipesa tootmiserinevuse tõttu.

Tabel 23b: Aptima HPV analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus, negatiivne vastavus ning analüüdi S/CO väärtuste protsentilijaotus oodatavalt negatiivsete tulemustega paneelipesade puhul

Paneeli kirjeldus (koopiat või rakku reaktsiooni kohta)	Uuring 1 (3 testimiskeskust)				Uuring 2 (1 testimiskeskus)			
	Negatiivse vastavuse % (95% CI)	Analüüdi S/CO Protsentil			Negatiivse vastavuse % (95% CI)	Analüüdi S/CO Protsentil		
		2,5.	50.	97,5.		2,5.	50.	97,5.
MS751 rakud (0,005 rakku)	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
SiHa rakud (0,008 rakku)	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
HeLa rakud (0,02 rakku)	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
HPV-negatiivne kliiniline proov 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
HPV-negatiivne kliiniline proov 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
PreservCyti lahus 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
PreservCyti lahus 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

Tabel 24: Aptima HPV analüüsi kordustäpsuse uuring 1: oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade signaalide varieeruvus

Paneeli kirjeldus (koopiaid või rakke reaktsiooni kohta)	n	Keskmine S/CO	Instrumenti- devaheline		Kasutajate- vaheline		Partiidevahe- line		Tööloendite- vaheline		Tööloendite- sisene		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 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
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 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 koopiat)	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 koopiat)	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
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 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
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 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
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 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
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 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 koopiat)	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 koopiat)	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
MS751 rakud (0,63 rakku)	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
HeLa rakud (0,35 rakku)	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
SiHa rakud (0,90 rakku)	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 = variatsioonikordaja (Coefficient of Variation); IVT = *in vitro* transkript; SD = standardhälve (Standard Deviation)

* Kaheteistkümmel proovil olid kehtetud Aptima HPV analüüsi tulemused (HPV suhtes tugevalt positiivse kliinilise proovi 1 korral 1, HPV suhtes tugevalt positiivse kliinilise proovi 2 korral 1, HPV 16 IVT korral 1 (1830 koopiat), HPV 18 IVT korral 1 (1550 koopiat), HPV suhtes nõrgalt positiivse kliinilise proovi 1 korral 1, HPV 16 IVT korral 6 (183 koopiat) ja SiHa rakkude korral 1 (0,90 rakku)).

Märkus: Varieeruvus mõne teguri põhjal võib olla arvuliselt negatiivne. See võib juhtuda siis, kui neist teguritest tingitud varieeruvus on väga väike. Sel juhul kuvatakse SD ja CV nullina.

Tabel 25: Aptima HPV analüüsi kordustäpsuse uuring 2: oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade signaalide varieeruvus

Paneeli kirjeldus (koopiaid või rakke reaktsiooni kohta)	n	Keskmine S/CO	Instrumenti- devaheline		Kasutajate- vaheline		Partiidevahe- line		Tööloendite- vaheline		Tööloendite- sisene		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 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
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 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 koopiat)	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 koopiat)	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
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 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
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 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
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 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
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 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 koopiat)	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 koopiat)	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
MS751 rakud (0,63 rakk)	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
HeLa rakud (0,35 rakk)	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
SiHa rakud (0,90 rakk)	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 = variatsioonikordaja (Coefficient of Variation); IVT = *in vitro* transkript; SD = standardhälve (Standard Deviation)

* Kuuel proovil olid kehtetud Aptima HPV analüüsi tulemused (HPV suhtes tugevalt positiivse kliinilise proovi 1 korral 1, HPV 16 IVT korral 1 (1830 koopiat), HPV suhtes nõrgalt positiivse kliinilise proovi 3 korral 1 ja HPV 18 IVT korral 3 (155 koopiat)). CV = variatsioonikordaja (Coefficient of Variation);

Märkus: Varieeruvus mõne teguri põhjal võib olla arvuliselt negatiivne. See võib juhtuda siis, kui neist teguritest tingitud varieeruvus on väga väike. Sel juhul kuvatakse SD ja CV nullina.

Ristreaktiivsus

Märkus: Aptima HPV analüüsi suhtes potentsiaalselt ristreaktiivseid organisme analüüsiti süsteemiga Tigris DTS System. Aptima HPV analüüs võeti esimest korda kasutusele 2008. aastal süsteemil Tigris DTS. 2011. aastal laiendati Aptima HPV analüüsi kasutamise näidustused ka süsteemile Panther System. Süsteem Panther System on süsteemile Tigris DTS System alternatiivne väiksem instrumentide platvorm. Mõlemad süsteemid on ette nähtud täisautomaatseks amplifitseeritud nukleiinhapete analüüsimiseks diagnostilistes analüüsides. Valitud analüüsides toimivust süsteemis Tigris DTS System võeti alusena süsteemi Panther System analüüsides toimivuse toetamiseks.

Aptima HPV analüüsi analüütilist spetsiifilisust hinnati lahuse PreservCyt söötmega, mida lahjendati suhtes 1 : 2,9 STM-iga ja rikastati kultiveeritud bakterite, pärmide või seentega, kultiveeritud viirusega või väikese riskiga HPV *in vitro* transkriptidega. Organisme ja analüüsitavaid kontsentratsioone näitab Tabel 26. Uuringu kriteeriumid mikroorganismi esinemise mõju hindamiseks analüüsi spetsiifilisusele põhinesid positiivsusel.

Ristreaktiivsust täheldati väikese riskiga HPV-genotüüpide 26, 67, 70 ja 82 puhul, kuid mitte ühegi muu analüüsitud organismi puhul.

Tabel 26: Analüütilise spetsiifilisuse paneel: ristreaktiivsuseta organismid ja kontsentratsioonid

Organism	Analüüsi kontsentratsioon ilma ristreaktiivsuseta	Organism	Analüüsi kontsentratsioon ilma ristreaktiivsuseta
Bakterid			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Micrococcus luteus</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	2 × 10 ⁷ KMÜ/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	5 × 10 ⁷ KMÜ/mL	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Bacillus cereus</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Mycoplasma fermentans</i>	5 × 10 ⁷ KMÜ/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	5 × 10 ⁷ KMÜ/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae ja Chlamydia trachomatis</i>	2,5 × 10 ⁷ KMÜ/mL 2,3 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
<i>Campylobacter fetus-fetus</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Neisseria meningitidis</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3,2 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Clostridium difficile</i>	6 × 10 ⁷ KMÜ/mL	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Clostridium perfringens</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Proteus mirabilis</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Providencia stuartii</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Escherichia coli</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Ruminococcus productus</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Fingoldia magna</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Serratia marcescens</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL		
Pärmid/algloomad			
<i>Candida albicans</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 × 10 ⁷ rakku/mL

Tabel 26: Analüütilise spetsiifilisuse paneel: ristreaktiivsuseta organismid ja kontsentratsioonid

Organism	Analüüsi kontsentratsioon ilma ristreaktiivsuseta	Organism	Analüüsi kontsentratsioon ilma ristreaktiivsuseta
Viirused			
Adenoviirus 2	1×10^7 vp/mL	<i>Herpes simplex</i> viirus 1	$2,5 \times 10^5$ TCID ₅₀ /mL
Tsütomegaloviirus	$5,6 \times 10^2$ TCID ₅₀ /mL	<i>Herpes simplex</i> viirus 2	5×10^4 TCID ₅₀ /mL
Epstein-Barri viirus	$4,3 \times 10^6$ vp/mL	SV40	$1,2 \times 10^4$ TCID ₅₀ /mL
HIV-1	$1,0 \times 10^6$ koopiat/mL		
HPV mittesihth-genotüübid			
HPV 6	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 61	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL
HPV 11	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 67	1 koopia/mL
HPV 26	2,5 koopiat/mL	HPV 69	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL
HPV 30	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 70	1 koopia/mL
HPV 34	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 71	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL
HPV 42	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 73	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL
HPV 43	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 81	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL
HPV 44	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 82	1 koopia/mL
HPV 53	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL	HPV 85	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL
HPV 54	$2,5 \times 10^6$ koopiat/mL		

vp = viiruspartiklid (Viral Particles) CFU = kolooniat moodustavad ühikud (Colony Forming Units); TCID₅₀ = koekultuuri nakatav annus (Tissue Culture Infective Dose) 50

Märkus: Paksus kirjas on märgitud tüübid, mille puhul täheldati tabelis nimetatud suurema kontsentratsiooni juures analüüsimisel ristreaktiivsust (> 5%).

Aptima HPV analüüsi analüütilist spetsiifilisust mikroorganismide juuresolekul hinnati sama paneeliga, mida kirjeldab Tabel 26, kuid mida rikastati veel väikeses kontsentratsioonis HPV-ga nakatatud SiHa rakkudega (1 rakk reaktsiooni kohta). Kriteeriumid uuringule, millega hinnati mikroorganismi leidumise mõju analüüsi tundlikkusele, põhinesid positiivsusel. Aptima HPV analüüsi tundlikkust ei mõjutanud ükski analüüsitud organism.

Segav mõju

Märkus: Aptima HPV analüüsi suhtes potentsiaalselt segavaid aineid analüüsiti süsteemiga Tigris DTS System. Aptima HPV analüüs võeti esimest korda kasutusele 2008. aastal süsteemil Tigris DTS. 2011. aastal laiendati Aptima HPV analüüsi kasutamise näidustused ka süsteemile Panther System. Panther System on alternatiivne, Tigris DTS-süsteemiga võrreldes väiksem instrumendiplatvorm. Mõlemad süsteemid on ette nähtud täisautomaatseks amplifitseeritud nukleiinhapete analüüsiks diagnostilistes analüüsides. Valitud analüüsides toimivust süsteemis Tigris DTS System võeti alusena süsteemi Panther System analüüsides toimivuse toetamiseks.

Aineid, mida kirjeldab Tabel 27, lisati üksikult lahusesse PreservCyt mahu- või massiprotsendiga 1% ja 10%, seejärel lahjendati STM-iga ja analüüsiti Aptima HPV analüüsiga. Kõiki aineid analüüsiti HPV-infektsiooniga kultiveeritud rakkude (SiHa, 3 raku reaktsiooni kohta) olemasolul ja puudumisel. Segavat mõju täheldati seitsmest polükvaternium-15 sisaldavast libestist kahega ja viiest tiokonasooli sisaldavast seenevastasest ravimist ühega. Segavat mõju ei täheldatud ühegi muu analüüsitud ainega.

Tabel 27: Ained, mida analüüsiti võimaliku segava mõju suhtes Aptima HPV analüüsile

Toote kategooria	Toote mark või tüüp	Suurim analüüsitud kontsentratsioon*, mis analüüsi toimivust ei seganud
Libesti	KY Sensual Mist	10% (mahu/mahu protsent)
	KY Warming Jelly	10% (massi/mahu protsent)
	KY Warming Liquid	10% (mahu/mahu protsent)
	Kaubamärgi CVS libesti	10% (massi/mahu protsent)
	Kaubamärgi Target soojendav massaažilosjoon ja libesti	10% (mahu/mahu protsent)
	Ettevõtte Astroglide libesti	0,3% (massi/mahu protsent) (0,075% (massiprotsent) analüüsitava proovis)
	Kaubamärgi Target libestav vedelik	0,1% (mahu/mahu protsent) (0,025% (mahuprotsent) analüüsitava proovis)
Spermiitsiid	Gynol II Vaginal Contraceptive Original Formula	10% (massi/mahu protsent)
	Gynol II Vaginal Contraceptive Extra Strength	10% (massi/mahu protsent)
	Delfen Vaginal Contraceptive Foam	10% (massi/mahu protsent)
	Encare Vaginal Contraceptive	10% (massi/mahu protsent)
	Conceptrol Vaginal Contraceptive	10% (massi/mahu protsent)
Seenevastane/ sügelusvastane ravim	Vagisil Maximum Strength	10% (massi/mahu protsent)
	Monistat Soothing Care	10% (massi/mahu protsent)
	Monistat 3 Combination Pack	10% (massi/mahu protsent)
	Kaubamärgi Target Tioconazole 1	0,3% (massi/mahu protsent) (0,075% (massiprotsent) analüüsitava proovis)
	Kaubamärgi Target Micoconazole 3	10% (massi/mahu protsent)
Jää-äädikhape	EMD M/N AX0073-11	10% (mahu/mahu protsent)
Täisveri	Täisveri	10% (mahu/mahu protsent)

* Libesti, mis sisaldab polükvaternium-15.

Tsütoloogiaeelsed ja -järgsed ThinPrepi vedelikupõhise tsütoloogia proovimaterjalid, mida on töödeldud ThinPrep 2000 protsessoriga

Analüüs viidi läbi, et demonstreerida ThinPrepi kliiniliste PAP-vedelproovide samaväärsust enne ja pärast ThinPrep 2000 protsessoriga töötlemist eemaldatud alikvootidega. Iga kolme reaktiivpartiiga analüüsiti viitkümmet (50) eel- ja järeltöödeldud proovipaari kokku 150 proovikomplekti kohta. Üldine vastavus eel- ja järeltöödeldud proovimaterjalide vahel oli 96,0% (CI 95%: 91,6–98,2%). Positiivne vastavus (kasutades võrdlusalusena järeltöödeldud proovimaterjale) oli 95,6% (CI 95%: 89,2–98,3%) ja negatiivne vastavus oli 96,6% (CI 95%: 88,5–99,1%). Kapa koefitsient oli 0,92.

Tsütoloogiaeelsete ja -järgsete ThinPrepi vedelikupõhise tsütoloogia proovimaterjalid, mida on töödeldud ThinPrep 5000 protsessoriga

Analüüs viidi läbi, et teha kindlaks ThinPrepi vedelikupõhise tsütoloogia proovimaterjalide vastavus PreservCyti lahuses, mida analüüsiti Aptima HPV analüüsiga enne ja pärast ThinPrep 5000 protsessoriga töötlemist. Kokku 200 kunstlikult loodud ThinPrepi vedelikupõhise tsütoloogia proovimaterjali (100 HPV-positiivset, 100 HPV-negatiivset) hinnati Aptima HPV analüüsis enne ja pärast ThinPrep 5000 protsessoriga töötlemist. Uuring näitas tsütoloogiaeelsete ja -järgsete proovimaterjalide võrreldavat toimivust kõigil analüüsitud kontsentratsioonide puhul (Tabel 28).

Tabel 28: Tsütoloogiaeelsete ja -järgsete proovimaterjalide tulemused

		Tsütoloogiaeelne			
		Positiivsed proovimaterjalid (üle C95)		Negatiivsed proovimaterjalid (alla C95)	
		Rikastatud HeLa-ga ~10X avastamispiiri juures (95% CI)	Rikastatud HeLa-ga ~1,5–3X avastamispiiri juures (95% CI)	Rikastatud HeLa-ga 0,05X avastamispiiri juures (95% CI)	Rikastamata (95% CI)
Tsütoloogiajärgne	Positiivne vastavusprotsent	100,0	98,7	0,0	N/A
		(83,9, 100,0)	(93,2, 99,8)	(0,0, 79,3)	
		20/20	78/79	0/1	
	Negatiivne vastavusprotsent	N/A	0,0	97,4	100,0
			(0,0, 79,3)	(86,8, 99,5)	(94,0, 100,0)
			0/1	38/39	60/60
Kokku		20	80	40	60

CI = usaldusvahemik (Confidence Interval)

Tsütoloogiaeelsete ja -järgsete ThinPrepi vedelikupõhise tsütoloogia proovimaterjalid, mida on töödeldud Genesis protsessoriga

Analüüs viidi läbi, et demonstreerida ThinPrepi kliiniliste PAP-vedelproovide samaväärsust enne ja pärast Genesis protsessoriga töötlemist eemaldatud alikvootidega. Igast eeltöötlemise proovimaterjalist analüüsiti kahte unikaalset alikvooti. Proovimaterjalide puhul, kus mõlema eeltöötlemise alikvoodi tulemused olid vastavuses, kasutati seejärel kombineeritud eeltöötlemise võrdlustulemust, et arvutada vastavus sama proovimaterjali järeltöötlemise alikvoodiga. 2068 liitreferentstulemusega proovimaterjali puhul oli eel- ja järeltöötlemise tulemuste üldine vastavus 98,2% (95% CI 97,5–98,7%). Positiivne vastavus oli 97,9% (95% CI 94,7–99,2%) ja negatiivne vastavus 98,2% (95% CI: 97,5–98,7%).

Bibliograafia

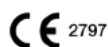
1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. **110(5)**:525-41.
2. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. 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, Schlager 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, Sciarrone 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.

Kontaktandmed ja muudatuste ajalugu



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

Riigispetsiifilised tehnilise toe ja klienditeeninduse e-posti aadressid ja telefoninumbrid leiate aadressilt www.hologic.com/support.

Kõikidest seadmega seotud tõsistest vahejuhtumisest Euroopa Liidus tuleb teavitada tootjat ning kasutaja ja/või patsiendi asukohajärgse liikmesriigi pädevat asutust.

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

SurePath ja PrepStain on ettevõtte TriPath Imaging, Inc. kaubamärgid.

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

Toode võib olla ühe või enama USA patendi kaitse all, mis on välja toodud veebisaidil www.hologic.com/patents.

©2016-2023 Hologic, Inc. Kõik õigused kaitstud.

AW-22202-2701 Rev. 001

2023-03

Muudatuste ajalugu	Kuupäev	Kirjeldus
AW-22202 Rev. 001	Märts 2023	<ul style="list-style-type: none"> Loodud analüüsile Aptima™ HPV Assay (Panther™ System) IFU AW-22202 redaktsioon 001 põhineb AW-14517 redaktsioonil 007 ja vastab IVDR-i nõuetele. Uuendati sihtotstarvet, eemaldades viite kasutamise kohta süsteemis Tigris DTS System. Lisatud ohutuse ja toimivuse kokkuvõte. Uuendatud EL-i ohutusteave. Uuendatud jaotised Hoiatused ja ettevaatusabinõud, Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitsemisele, Proovimaterjali kogumine ja säilitamine, Kaasasolevad reaktiivid ja materjal, Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi, Süsteemiga Panther System analüüsimise protseduur, Piirangud, Analüüsi kordustäpsuse tabelid, Ristreaktiivsus, Häiringud ja Viitestik. Uuendati kontaktandmeid, sh: EÜ esindaja, CE-märgise, Austraalia esindaja teave ja tehniline tugi. Muud stiili ja vormistuse uuendused.