

Aptima™ HPV vizsgálat (Panther™ rendszer)

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

Általános tudnivalók	2
Alkalmazási terület	2
A teszt összefoglalása és leírása	2
Az eljárás elve	3
A biztonságosság és a teljesítőképesség összefoglalása	4
Figyelmeztetések és óvintézkedések	4
Reagenstárolási és -kezelési előírások	6
Mintavétel és -tárolás	7
Panther System	9
Mellékelt reagensek és anyagok	9
Szükséges, de külön beszerezhető anyagok	10
Opcionális anyagok	11
A Panther System teszteljárás	11
Megjegyzések az eljáráshoz	13
Minőség-ellenőrzési eljárások	15
A tesztek értelmezése	16
Korlátozások	17
Várható eredmények a Panther System készüléken: a magas kockázatot jelentő HPV mRNS-ek prevalenciája	19
A Panther System készüléken végzett teszt teljesítőképessége	22
Irodalomjegyzék	50
Kapcsolattartási adatok és Felülvizsgálati előzmények	52

Általános tudnivalók

Alkalmazási terület

Az Aptima HPV vizsgálat 14 típusú (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68) magas kockázatú humán papillomavírusban (HPV) lévő E6/E7 virális messenger RNS (mRNS) *in vitro* kvalitatív meghatározására szolgáló célszekvencia amplifikáló nukleinsav próba teszt. Az Aptima HPV vizsgálat nem tesz különbséget a 14 magas kockázatú típus között.

- Az Aptima HPV vizsgálat az ASC-US (bizonytalan jelentőségű hámsejt-rendellenesség) Pap-teszt eredménnyel rendelkező betegek szűrésére javallott annak megállapítása céljából, hogy szükség van-e kolposzkópiai beutalóra. A vizsgálati eredmények nem akadályozzák meg, hogy a nőbetegnél elvégezzék a kolposzkópiát.
- Az Aptima HPV vizsgálat a méhnyak citológiai kiegészítő tesztjeként alkalmazható a magas kockázatú HPV típusok jelenlétének vagy hiányának értékelésére. A vizsgálat adatai a beteg citológiai előzményeinek orvosi értékelésével, egyéb kockázati tényezőkkel és a szakmai irányelvekkel együtt alkalmazva használhatók a beteg kezelésének meghatározásához.
- Az Aptima HPV vizsgálat – méhnyak citológiai vizsgálatlaltal vagy anélkül – elsővonalbeli elsődleges szűrővizsgálatként használható olyan nők azonosítására, akiknél fokozott a méhnyakkarcinóma kialakulásának vagy magasabb grádusú betegségnek a kockázata. A vizsgálat adatai a beteg szűrési előzményeinek orvosi értékelésével, egyéb kockázati tényezőkkel és a szakmai irányelvekkel együtt alkalmazva használhatók a beteg kezelésének meghatározásához.

Az Aptima HPV vizsgálat a következő vizsgálati mintatípusok vizsgálatára használható a Panther rendszeren: PreservCyt™ oldatot tartalmazó ThinPrep™ Pap tesztüvegekbe levett cervikális vizsgálati minták a Pap feldolgozás előtt vagy után, az Aptima cervikális vizsgálatiminta-vételi és -transzport készlet segítségével vett cervikális vizsgálati minták vagy a SurePath konzerváló folyadékba levett cervikális vizsgálati minták.

A teszt összefoglalása és leírása

A méhnyakkarcinóma világszerte a leggyakoribb női rákbetegségek között van. A méhnyakkarcinómák kóreredete az esetek több mint 99%-a esetében a HPV-hez köthető.^{1, 2, 3} A HPV egy gyakori, szexuális úton terjedő, több mint 100 genotípusból összetevődő DNS-vírus.¹

A HPV vírusgenomja hozzávetőleg 7900 bázispárból álló, kétszálú, kör alakú DNS. A genom nyolc, egymást átfedő, nyitott leolvasási keretet foglal magába. Hat korai (E) gént, két késői (L) gént és egy nem transzlálódó, hosszú szabályozó régiót tartalmaz. Az L1 és az L2 gén kódolja a fő, illetve a minor kapszidfehérjét. A korai gének szabályozzák a HPV vírus replikációját. A magas kockázatú HPV genotípusokban lévő E6 és E7 gének ismert onkogének. Az E6/E7 policisztron mRNS-ből expresszáldó fehérjék megváltoztatják a celluláris p53 és retinoblasztóma fehérjék funkcióját, ami a sejtciklus ellenőrző pontjainak károsodásához és a sejtgenom instabilitásához vezet.^{6, 5}

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

A HPV fertőzések nagyon gyakoriak, és a nők többségének szervezete 6–12 hónapon belül leküzdí a fertőzést.^{4, 2} A HPV nukleinsav jelenléte nem jelenti azt, hogy méhnyaki diszplázia

vagy méhnyakkarcinóma is jelen van. A méhnyakbetegség kimutatásának hatékony megközelítése azonban a perzisztens vírusfertőzést és a sejtek transzformációját támogató onkogén HPV elemek megcélzása.³

Az Aptima HPV vizsgálat klinikai teljesítménye a méhnyakkarcinóma elsődleges szűrésében

Az elsődleges szűrési modalitásként alkalmazott Aptima HPV vizsgálat klinikai teljesítőképességét egymástól független kutatók több kutatási vizsgálat során értékelték. Legalább 25 lektorált publikáció¹¹⁻³⁵ – 15 különböző klinikai vizsgálatból – számol be az Aptima HPV teljesítőképességéről az elsődleges szűrés során tizenegy országban (Kína, Kanada, Franciaország, Mexikó, Anglia, Dánia, Hollandia, Amerikai Egyesült Államok, Németország, Svédország, Thaiföld) részt vevő nők körében. A vizsgálatok adatai azt mutatják, hogy a méhnyakkarcinómát megelőző állapot és a méhnyakkarcinóma elsődleges szűrésére alkalmazott Aptima HPV vizsgálat klinikai teljesítőképessége hasonló más klinikailag validált HPV vizsgálatok teljesítőképességéhez.

Az eljárás elve

Az Aptima HPV három fő lépésből áll, melyek egyetlen csőben mennek végbe: a célszekvencia megkötése, a célszekvencia amplifikációja transzkripció által mediált amplifikáció (TMA) útján⁴² és végül az amplifikáció termékeinek (amplikon) kimutatása hibridizációs védővizsgálat (HPA) útján.⁴³ A teszt részét képező belső kontroll (IC) a nukleinsav megkötés, amplifikáció és kimutatás, valamint a kezelői vagy készülékhibák monitorozására szolgál.

A mintákat mintaszállító közeget (STM) tartalmazó csőbe kell levenni vagy átvinni levétel után, ez a közeg lizálja a sejteket, felszabadítja az mRNS-t és védi a lebomlástól a tárolás során. Az Aptima HPV teszt végzése során mágneses mikrorészecskékhez kötött befogó oligomerek megkötik a cél mRNS-t és ezáltal izolálják a mintából. A befogó oligomerek a HPV mRNS célmolekulák specifikus régióinak megfelelő szekvenciákat és egymás utáni dezoxiadenozin csoportokat tartalmaznak. A hibridizációs lépés során a befogó oligomerek szekvenciaspecifikus régiói hozzákötődnek a HPV mRNS célmolekula specifikus régióihoz. Ezt követően a befogó oligomer:cél komplex kinyeréséhez szobahőmérsékletre kell csökkenteni a reakció hőmérsékletét. A hőmérséklet csökkenése lehetővé teszi a befogó oligomer dezoxiadenozin régiója és a kovalens kötéssel mágneses részecskékhez kapcsolt poli-dezoxitimidin molekulák közötti hibridizációt. Utána mágnesek segítségével a reakciócső széléhez húzzák a mikrorészecskéket, többek között azokat is, amelyek megkötött HPV mRNS célmolekulákat tartalmaznak, és eltávolítják a felülúszót. A részecskék mosásával eltávolítják a visszamaradt mintamatrixot, amely esetlegesen az amplifikációt gátló anyagokat tartalmazhat.

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

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

Mindegyik reakcióban IC is van, melyet a hozzáadott célmegkötő reagens (Target Capture Reagent – TCR) tartalmaz. Az IC monitorozza a vizsgálat célmegkötő, amplifikációs és kimutatási lépéseit. Az IC jel mindegyik reakcióban megkülönböztethető a HPV jeltől, mivel eltér a jelölésük, és ennek köszönhetően a jelölés által kibocsátott fényjel kinetikája is.⁴⁴ Az IC-specifikus amplikont gyors fénykibocsátó jelöléssel mutatják ki (ún. flasher próba). A HPV-specifikus amplikont relatív lassúbb fénykibocsátási kinetikájú (ún. glower) próbák segítségével mutatják ki. A kettős kinetikájú vizsgálat, más néven Dual Kinetic Assay (DKA) olyan módszer, amely megkülönbözteti a gyorsan (flasher) és lassan lefutó (glower) jeleket.⁴⁴

A biztonságosság és a teljesítőképesség összefoglalása

Az SSP (Summary of Safety and Performance – A biztonságosságra és a teljesítőképességre vonatkozó összefoglaló) elérhető az orvostechikai eszközök európai adatbázisában (Eudamed), ahol az alapvető eszközazonosítókhoz (Basic UDI-DI) kapcsolódik. Az Aptima HPV-re vonatkozó SSP kikereséséhez adja meg az alapvető egyedi eszközazonosítót (BUDI): **5420045DIAGAPTHPVBR**.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

Laboratóriumhoz kapcsolódó

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

Mintához kapcsolódó

- H. A minta épségének megőrzése érdekében megfelelő hőmérsékleti viszonyokat kell biztosítani a minta szállítása és tárolása során. A minták stabilitását kizárólag az ajánlott szállítási és tárolási körülmények között értékelték.
- I. A mintavételi/-átviteli készleteken és csöveken felsorolt lejáratási idők a mintavételi/-átviteli helyre vonatkoznak, nem a tesztelő intézményre. A feltüntetett lejáratási idők előtt levett/


átvitt minták még a lejáratí idő után is alkalmasak a tesztelésre, feltéve, hogy a mintákat a megfelelő terméktájékoztatóban közölt előírások szerint szállították és tárolták.

- J. A minták fertőzőek lehetnek. A teszt végzése során alkalmazzon általános óvintézkedéseket. A megfelelő kezelési és ártalmatlanítási módszerek meghatározása a laboratórium vezetőjének felelőssége. Ezt az eljárást kizárólag a fertőző anyagok kezelésére megfelelően kiképzett személyzet hajthatja végre.
- K. A minták kezelési lépései során óvakodjon a keresztszennyeződéstől. Ügyeljen arra, hogy a mintatartályok ne érintkezzenek egymással, és az ártalmatlanítás során ne vigye az elhasznált anyagokat a minták fölé. Ha megérinti a mintát, cserélje le a kesztyűjét.
- L. Az átszúrt csőfedelekből folyadék spriccelhet vagy folyhat ki. További információkat lásd: *A Panther System teszteljárás*.
- M. A ThinPrep folyékony citológiai és Cervical Specimen Collection and Transport (CSCT, méhnyak mintavétel és szállítás) típusú mintákat el kell vetni, ha a minta levételéhez használt eszköz a mintavételi csőben maradt.
- N. A SurePath folyékony citológiai mintákat el kell vetni, ha a minta levételéhez használt eszköz nincs a mintavételi csőben.

Vizsgálathoz kapcsolódó

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

Megjegyzés: A veszélyjelző mondatok megfelelnek az EU biztonsági adatlapokon (Safety Data Sheets, SDS) alkalmazott osztályoknak. Az Ön régiójában használt veszélyjelző információkat lásd a weboldalunkon – www.hologicsds.com – található biztonsági adatlap könyvtár régióspecifikus biztonsági adatlapján (SDS). A szimbólumokkal kapcsolatos további információkért tekintse meg a szimbólumok jelmagyarázatát a <https://www.hologic.com/package-inserts> oldalon.

EU H-mondatok	
	<p>Selection Reagent <i>BORIC ACID 1 – 5%</i></p> <p>FIGYELMEZTETÉS H315 – Bőrirritáló hatású H319 – Súlyos szemirritációt okoz</p>
—	<p>Target Capture Reagent <i>HEPES 5 – 10%</i> <i>EDTA, 1–5%</i> <i>Lithium Hydroxide, Monohydrate 1 – 5%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását P280 – Szemvédő/arcvédő használata kötelező</p>
—	<p>Amplification Reagent <i>HEPES 25–30%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását P280 – Szemvédő/arcvédő használata kötelező</p>
—	<p>Enzyme Reagent <i>HEPES, 1–5%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz. P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását P280 – Szemvédő/arcvédő használata kötelező.</p>
—	<p>Probe Reagent <i>LAURYL SULFATE LITHIUM SALT 35 - 40%</i> <i>SUCCINIC ACID 10 - 15%</i> <i>LITHIUM HYDROXIDE MONOHYDRATE 10 - 15%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását P280 – Szemvédő/arcvédő használata kötelező</p>

Reagenstárolási és -kezelési előírások

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

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

- HPV Amplification Reagent
- HPV Enzyme Reagent
- HPV Probe Reagent
- HPV Internal Control Reagent
- HPV Positive Calibrators és Negative Calibrators

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

- HPV Amplification Reconstitution Solution
- HPV Enzyme Reconstitution Solution
- HPV Probe Reconstitution Solution

- HPV Target Capture Reagent
HPV Selection Reagent
- C. Feloldást követően az alábbi reagensek 2–8 °C-on tárolva 30 napig stabilak:
HPV Amplification Reagent
HPV Enzyme Reagent
HPV Probe Reagent
- D. A Working Target Capture Reagent (wTCR) 15–30 °C-on tárolva 30 napig stabil. Nem szabad hűtve tárolni.
- E. A fel nem használt feloldott reagenseket és a wTCR reagenst ártalmatlanítani kell 30 nap után vagy a törzstétel lejáratási ideje után, amelyik hamarabb következik be.
- F. Az Aptima HPV vizsgálati reagensek a Panther rendszerben tárolva összesen 72 órán át stabilak.
- G. A Probe Reagent és a Reconstituted Probe Reagent fényérzékeny. Ezek a reagensek fénytől védve tárolandók.
- H. **Ne fagyassza le a reagenseket.**

Mintavétel és -tárolás

A. Mintavétel és -feldolgozás

ThinPrep folyékony citológiai minták

1. A cervikális vizsgálati mintákat kefe típusú vagy cytobrush/spatula mintavételi eszközzel, PreservCyt oldatot tartalmazó ThinPrep Pap teszthez használt üvegekbe kell levenni a gyártói utasításoknak megfelelően.
2. A ThinPrep 2000 feldolgozó készülékkel, ThinPrep 5000 feldolgozó készülékkel, ThinPrep 5000 feldolgozó készülékkel és automata betöltővel, vagy ThinPrep Genesis feldolgozó készülékkel történő feldolgozás előtt vagy után vigyen át 1 mL ThinPrep folyékony citológiai mintát az Aptima vizsgálatiminta-átviteli készlet és az Aptima vizsgálatiminta-átviteli oldat használati utasításának megfelelően egy Aptima vizsgálatiminta-átviteli csőbe.

SurePath folyékony citológiai minták

1. A SurePath folyékony citológiai mintákat a SurePath Pap Test és/vagy a PrepStain rendszer utasításoknak megfelelően kell levenni.
2. Vigye át a SurePath folyékony citológiai mintákat Aptima vizsgálatiminta-átviteli csőbe az Aptima vizsgálatiminta-átviteli készlet használati utasításában leírt utasítások szerint.

Aptima Cervical Specimen Collection és Transport Kit minták

A mintákat az Aptima CSCT Kit használati utasítása szerint kell levenni.

B. Szállítás és tesztelés előtti tárolás

ThinPrep folyékony citológiai minták

1. A ThinPrep folyékony citológiai mintákat 2–30 °C-on kell szállítani.
2. A mintákat a levételüktől számított 105 napon belül át kell vinni egy Aptima Specimen Transfer csőbe.
3. Az átvitel előtt a ThinPrep folyékony citológiai mintákat 2–30 °C-on kell tárolni, de legfeljebb 30 napig tárolhatók 8 °C-ot meghaladó hőmérsékleten.

4. Az Aptima Specimen Transfer csőbe átvitt ThinPrep folyékony citológiai mintákat 60 napig 2–30 °C-on lehet tárolni.
5. Ha ennél hosszabb tárolásra van szükség, akkor a ThinPrep folyékony citológiai minták vagy a Specimen Transfer csőbe hígított ThinPrep folyékony citológiai minták legfeljebb -20 °C-on 24 hónapig tárolhatók.

SurePath folyékony citológiai minták

1. A SurePath folyékony citológiai mintákat 2–25 °C-on kell szállítani.
2. A mintákat a levételüktől számított 7 napon belül át kell vinni egy Aptima Specimen Transfer csőbe.
3. Átvitel előtt a SurePath folyékony citológiai mintákat 2–25 °C-on kell tárolni.
4. Az Aptima Specimen Transfer csőbe átvitt SurePath folyékony citológiai mintákat 7 napig 2–25 °C-on lehet tárolni.

Aptima Cervical Specimen Collection és Transport Kit minták

1. A minták 2–30 °C-on legfeljebb 60 napig tárolhatók.
2. Ha ennél hosszabb tárolásra van szükség, akkor a minták legfeljebb -20 °C-on, maximum 24 hónapig tárolhatók.

C. A SurePath folyékony citológiai minták kezelése

Megjegyzés: A SurePath folyékony citológiai mintákat Aptima Transfer Solution oldattal kell kezelni az Aptima HPV vizsgálat elvégzése előtt.

1. Aptima Transfer Solution

A kezelt minták 2–8 °C-on legfeljebb 17 napig tárolhatók az Aptima HPV vizsgálat elvégzése előtt. További részletekért olvassa el az Aptima vizsgálatiminta-átviteli készlet és az Aptima átviteli oldat használati utasítását.

D. Mintatárolás tesztelés után

1. A tesztelt mintákat felállítva, állványon kell tárolni.
2. A mintatartó csöveket friss, átlátszó műanyaggal vagy fóliával kell lefedni.
3. Ha fagyasztani vagy szállítani kell a tesztelt mintákat, távolítsa el az átszűrhető kupakot a mintatartó csövekről és tegyen a helyükre nem átszűrhető kupakot. Ha másik intézménybe kell szállítani a mintákat tesztelés céljából, mindvégig meg kell őrizni az előírt hőmérsékletet. Korábban már tesztelt és újra lefedett minták esetében centrifugálással (5 perc, 420 relatív centrifugális gyorsulás (RCF)) vissza kell juttatni az összes folyadékot a cső aljára.

Megjegyzés: A minták szállítását a vonatkozó nemzeti és nemzetközi szállítási rendeleteknek megfelelően kell végezni.

Panther System

A Panther System készüléken végzett Aptima HPV vizsgálathoz szükséges reagensek listáját lásd alább. A reagensek neve mellett a reagensazonosító szimbólumok is fel vannak tüntetve.

Mellékelt reagensek és anyagok

Aptima HPV assay, 250 teszt, kat.sz.: 303093 (3 doboz)

Aptima HPV assay, 100 teszt, kat.sz.: 302929 (3 doboz)

A Calibrator reagensek külön beszerezhetők. A katalógusszámokat lásd alább.

Aptima HPV Refrigerated Box (kézhezvétel után 2–8 °C-on kell tárolni)

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

Aptima HPV Room Temperature Box (kézhezvétel után szobahőmérsékleten, 15–30 °C-on kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
AR	HPV Amplification Reconstitution Solution <i>Tartósítószereket tartalmazó vizes oldat.</i>	1
ER	HPV Enzyme Reconstitution Solution <i>Felületaktív anyagot és glicerint tartalmazó, HEPES-sel puffereit oldat.</i>	1
PR	HPV Probe Reconstitution Solution <i>< 5% detergenst tartalmazó borostyánkősav pufferes oldat.</i>	1
S	HPV Selection Reagent <i>Felületaktív anyagot tartalmazó, 600 mM borátpufferes oldat.</i>	1
TCR	HPV célmolekula-megkötő reagens <i>Szilárd fázist és befogó oligomereket tartalmazó pufferoldat (< 0,5 mg/mL).</i>	1
	Feloldáshoz használt feltétek	3
	Törzstétel vonalkódos lapja	1 lap

Aptima HPV Calibrators Box (kat.sz.: 302554)
(kézhezvétel után 2–8 °C-on kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
PCAL	HPV Positive Calibrator <i>Nem fertőző HPV 16 in vitro transzkriptum, 1000 kópia/ml, < 5% detergenst tartalmazó puffereelt oldatban.</i>	5 üveg
NCAL	HPV Negative Calibrator <i>< 5% detergenst tartalmazó puffereelt oldat.</i>	5 üveg

Szükséges, de külön beszerezhető anyagok

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

Megjegyzés:

Anyag	Kat. sz.
Panther rendszer	303095
Panther rendszer folyamatos folyadék és hulladék (Panther Plus)	PRD-06067
Panther Run készlet	303096
<i>Aptima vizsgálati folyadékkészlet (Aptima mosóoldat, Aptima dezaktivációs-folyadék-puffer és Aptima olajreagens)</i>	303014
<i>Aptima Auto Detect készlet</i>	303013
<i>Többcsöves egységek (MTUs)</i>	104772-02
<i>Panther hulladékzsákkészlet</i>	902731
<i>Panther hulladéktároló fedél</i>	504405
Hegyek, 1000 µL, filteres, vezetőképes, folyadékérzékelő, eldobható	901121 (10612513 Tecan)
<i>Nem minden termék érhető el minden régióban. Régióspecifikus információkért forduljon képviselőjéhez</i>	903031 (10612513 Tecan)
	MME-04134 (30180117 Tecan)
	MME-04128
Aptima vizsgálatiminta-átviteli készlet	301154C
Aptima vizsgálatiminta-átviteli készlet — nyomtatható	PRD-05110
Aptima cervikális vizsgálatiminta-vételi és -transzport készlet	302657
Aptima átszűrhető kupakok	105668
Nem átszűrhető cserekupakok	103036A
Tartalék kupakok 250 tesztkészlethez:	—
<i>Amplifikációs reagens és próbareagens rekonstitúciós oldatok</i>	CL0041
<i>Enzimreagens rekonstitúciós oldat</i>	501616
<i>TCR és szelekciós reagens</i>	CL0040
Tartalék kupakok 100 tesztkészlethez:	—
<i>Amplifikációs reagens és Próbareagens rekonstitúciós oldatok</i>	CL0041
<i>Enzimreagens rekonstitúciós oldat</i>	CL0041
<i>TCR és Szelekciós reagens</i>	501604
Fehérítőszer 5,0% – 8,25% (0,7 M – 1,16 M) nátrium-hipoklorit oldat	—
Eldobható kesztyűk	—
Aptima átviteli oldat készlet (kizárólag SurePath vizsgálati mintákhoz)	303658

Opcionális anyagok

Anyag	Kat. sz.
Fehértűszer aktiváló tisztításhoz	302101

A Panther System teszteljárás

Megjegyzés: A Panther rendszerre vonatkozó további eljárásleírásokat lásd a Panther/ Panther Fusion rendszer kezelői kézikönyvében.

A. A munkaterület előkészítése

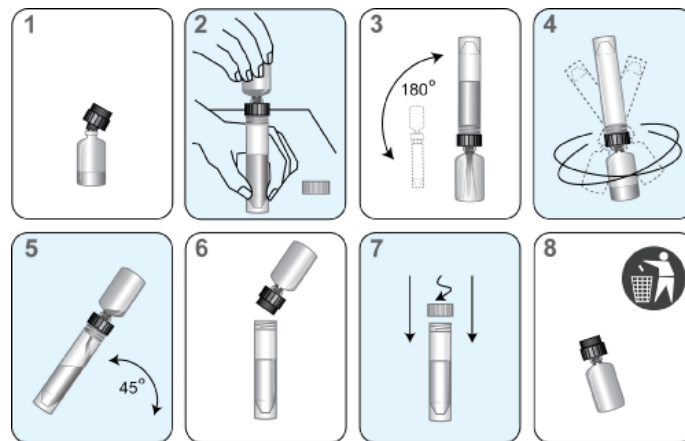
Tisztítsa meg a reagensek és minták készítéséhez használt munkafelületeket. Törölje le a munkafelületeket 2,5–3,5%-os (0,35–0,5 M) nátrium-hipoklorit oldattal. Hagyja, hogy a nátrium-hipoklorit oldat legalább 1 percig érintkezzen a felületekkel, majd öblítse le vízzel. Ne hagyja megszáradni a nátrium-hipoklorit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

B. Reagens-előkészítés új készlethez

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

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

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



1. ábra Reagensek feloldása – Panther System

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

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

C. Előzőleg feloldott reagensek előkészítése

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

3. Ha a wTCR csapadékot tartalmaz, melegítse 42–60 °C-on legfeljebb 90 percig. Használat előtt hagyja a wTCR reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha nem oldható fel a csapadék.
4. Ha a Selection reagens csapadékot tartalmaz, melegítse 60 °C ± 1 °C-on legfeljebb 45 percig a csapadék feloldódásának megkönnyítése érdekében. 5–10 percenként óvatosan keverje össze a flakon tartalmát. Használat előtt hagyja a Selection reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha a csapadék nem oldható fel vagy nem oldható fel teljesen (az oldat zavaros marad).
5. A rendszerbe töltés előtt fejjel lefelé fordítva óvatosan keverje össze mindegyik reagensüveg tartalmát. Eközben kerülje a habképződést.
6. A reagensüvegeket nem szabad utántölteni. A Panther System készülék felismeri és elutasítja az utántöltött üvegeket.

D. Mintakezelés

1. Feldolgozás előtt hagyja, hogy szobahőmérsékletre melegedjenek a minták (kalibrátorok és minták).
2. **Ne vortexelje a mintákat.**
3. Az állványba töltés előtt vizsgálja meg a mintacsöveket. Ha valamelyik mintacső buborékokat tartalmaz, vagy a szokásosnál alacsonyabb a benne lévő minta térfogata, a cső centrifugálásával (5 perc, 420 RCF) biztosítsa, hogy ne maradjon minta a kupakban.

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

E. A rendszer előkészítése

1. Állítsa be a készüléket és a munkalistát a *Panther System Kezelői kézikönyve* és az alábbi fejezetben leírt *Megjegyzések az eljáráshoz* alapján. Ügyeljen arra, hogy megfelelő méretű reagensállványokat és TCR adaptereket használjanak.
2. Töltse be a mintákat.

Megjegyzések az eljáráshoz

A. Kalibrátorok

1. Ahhoz, hogy az Aptima HPV vizsgálati szoftver megfelelően működjön a Panther System készüléken, a Positive Calibrator és a Negative Calibrator mintákat három-három példányban kell használni. A két kalibrátorból egy-egy üveget bármelyik mintabeviteli sorba be lehet tölteni a Panther System készüléken. A minták pipettázása akkor indul el, ha az alábbi feltételek egyike teljesül:
 - a. A rendszer a Positive Calibrator és a Negative Calibrator feldolgozását végzi.
 - b. Érvényes kalibrátoreredményeket regisztrált a rendszer.
2. Miután kipipettázták a kalibrátorokat a csövekbe és folyamatban van a feldolgozásuk egy adott reagenskészlet mérése során, az adott reagenskészlethez kapcsolódó minták 24 óráig futtathatók, kivéve, ha:
 - a. A kalibrátor eredményei érvénytelenek.
 - b. A kapcsolódó tesztreagens-készletet eltávolítják a rendszerből.
 - c. A kapcsolódó reagenskészlet meghaladta a stabilitási határértékeket.
3. Ha háromnál több példányt próbál készíteni a kalibrátorcsőből, feldolgozási hibát idézhet elő.

B. Hőmérséklet

A szobahőmérséklet definíció szerint 15–30 °C.

C. Púderes kesztyűk

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

Minőség-ellenőrzési eljárások

A. A futtatás érvényességi feltételei

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

- Egynél több érvénytelen Negative Calibrator példány volt.
- Egynél több érvénytelen Positive Calibrator példány volt.

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

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

B. A kalibrátorok elfogadási kritériumai

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

Negative Calibrator	
Analit	≥ 0 és $\leq 45\ 000$ RLU
IC	$\geq 75\ 000$ és $\leq 400\ 000$ RLU
Positive Calibrator	
Analit	$\geq 480\ 000$ és $\leq 1\ 850\ 000$ RLU
IC	$\leq 450\ 000$ RLU

C. Az IC határérték számítása

Az IC határértéket az érvényes Negative Calibrator példányok IC (flasher) jeléből lehet meghatározni.

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

D. Az analit határérték számítása

Az analit határértéket az érvényes Negative Calibrator példányok analit (glower) jeléből, valamint az érvényes Positive Calibrator példányok analit jeléből lehet meghatározni

$$\text{Analit határérték} = [\text{érvényes Negative Calibrator példányok átlagos analit RLU értéke}] + [0,09 \times \text{érvényes Positive Calibrator példányok átlagos analit RLU értéke}]$$

E. Analit jel/határértéke arány (S/CO) számítása

Az analit S/CO arányát a tesztminta analit RLU értékéből és a futtatás analit határértékéből lehet kiszámítani.

$$\text{Analit S/CO} = \frac{\text{tesztminta analit RLU értéke}}{\text{analit határérték}}$$

A tesztek értelmezése

A teszt szoftvere automatikusan meghatározza a vizsgálat eredményeit. Az analít IC RLU értéke és S/CO aránya alapján a tesztteredmény negatív, pozitív vagy érvénytelen lehet. A tesztteredmény olyan esetben is érvénytelen lehet, ha más paraméterek a várt normáltartományon kívül esnek (abnormális lefutású kinetikai görbe). A kezdeti érvénytelen tesztek meg kell ismételni.

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

Megjegyzés: A minta 1 alikvotjának vizsgálatához legalább 1,7 ml mennyiségre van szükség. Érvénytelen hígított mintát nem szabad tovább hígítani. Ha egy hígított minta érvénytelen eredményt ad, új mintát kell venni a betegtől.

Az Aptima HPV teszt eredménye	Kritériumok
Negatív	Analít S/CO < 0,50 IC ≥ IC küszöbérték IC ≤ 2 000 000 RLU
Pozitív	Analít S/CO ≥ 0,50 IC ≤ 2 000 000 RLU Analít ≤ 13 000 000 RLU
Érvénytelen	IC > 2 000 000 RLU vagy Analít S/CO < 0,50 és IC < IC küszöbérték vagy Analít > 13 000 000 RLU

Korlátozások

- A. Kizárólag a rendeltetésszerű használatban szereplő mintatípusok kerültek vizsgálatra.
- B. Az Aptima HPV teszt teljesítőképességét nem értékelték HPV ellen beoltott személyeknél.
- C. Az Aptima HPV teszt teljesítőképességét nem értékelték gyanítható szexuális abúzus esetén.
- D. A HPV fertőzés előfordulása egy populációban hatással lehet a teszt teljesítőképességére. A teszt pozitív prediktív értéke csökken alacsony prevalenciájú populációk vagy fertőzési kockázattal nem bíró személyek vizsgálata esetén.
- E. Azok a ThinPrep folyadék alapú citológiai minták, amelyek a ThinPrep Pap Test tárgylemez-előkészítést követően kevesebb, mint 1 ml mintát tartalmaznak, nem alkalmasak az Aptima HPV teszt elvégzésére.
- F. Nem igazolódott, hogy a SurePath folyadék alapú citológiai mintából 1 ml eltávolítása a citológiai feldolgozás előtt hatással bírna a citológiai eredményre.
- G. A teszteredményt befolyásolhatja a helytelen mintagyűjtés, -tárolás vagy -feldolgozás.
- H. Az Internal Control (belső kontroll) a teszt célszekvencia-befogási, amplifikációs és detektálási lépéseinek ellenőrzésére szolgál, nem pedig a cervikális mintavétel megfelelőségének ellenőrzésére.
- I. Az Aptima HPV teszt negatív eredménye nem zárja ki citológiai abnormalitások jelenlétét, valamint a CIN2, CIN3 vagy daganatos állapot jövőben történő vagy rejtett kialakulását.
- J. Azon polikvaternium 15 tartalmú síkosítószer, amelyek 0,025%-nál (v/v% vagy w/v%) nagyobb koncentrációban található meg a tesztmintában, befolyásolhatják a teszt eredményét.
- K. Azon tiokonazol tartalmú gombaellenes gyógyszerek, amelyek 0,075%-nál (w/v%) nagyobb koncentrációban található meg a tesztmintában, befolyásolhatják a teszt eredményét.
- L. Az Aptima HPV teszt kvalitatív eredményt ad. Ebből következően nincs összefüggés a pozitív teszjelzés erőssége és az mRNS expressziós szintje között a mintában.
- M. A magas kockázatot jelentő HPV mRNS-láncok azonosítása a mintában található kópiák számától függ, amit befolyásolhat a mintagyűjtés módja, a beteg paraméterei, a fertőzés stádiuma és különböző interferáló anyagok jelenléte.
- N. A HPV fertőzés ténye nem jelzi citológiai HSIL (súlyos fokú, CIN2 vagy CIN3 típusú, laphám-eredetű intraepiteliális lézió) vagy rejtett, súlyos fokú CIN (cervikális intraepiteliális neoplázia) jelenlétét, és nem következik belőle az sem, hogy CIN2, CIN3 állapot vagy daganat fog kialakulni. A magas kockázatot jelentő HPV törzsekkel fertőzött nők többségénél nem alakul ki CIN2, CIN3 állapot vagy daganat.
- O. Olyan további faktorok, mint a hüvelyfolyás, tamponhasználat, intimzuhany használat stb., valamint a mintagyűjtést érintő változók nem kerültek kiértékelésre.
- P. A jelen terméket kizárólag az Aptima HPV teszt használatában képzett személy használhatja.

- Q. A minták közötti keresztzennyeződés álpozitív eredményekhez vezethet. Egy nem klinikai vizsgálat az Aptima HPV vizsgálat átviteli arányát a Panther rendszeren 0,7%-nak találta.
- R. Az Aptima HPV teszt eredményét a klinikus számára rendelkezésre álló további laboratóriumi és klinikai adatokkal együtt kell értékelni.
- S. A teszt alkalmazásakor előfordulhatnak álpozitív eredmények. Az alacsony kockázattal járó, 26-os, 67-es, 70-es és 82-es genotípusú HPV törzsek *in vitro* transzkriptumai keresztreakciót mutattak az Aptima HPV teszttel.

Várható eredmények a Panther System készüléken: a magas kockázatot jelentő HPV mRNS-ek prevalenciája

A magas kockázatot jelentő HPV-fertőzések prevalenciája nagymértékben változó, azt számos tényező befolyásolja, melyek közül a legnagyobb hatású az életkor.^{36,38} Számos tanulmány vizsgálta a HPV prevalenciáját a HPV DNS-láncának meghatározásán keresztül, azonban csak néhány tanulmány közölte a prevalenciát a HPV onkogén mRNS-láncának meghatározása alapján. A CLEAR néven ismert prospektív klinikai vizsgálatba széles földrajzi palettát képviselő számos klinikai helyszínről (n=18) válogattak be nőkből álló diverz populációt (az Amerikai Egyesült Államok 10 államából).³⁸ A klinikai vizsgálat során a Panther System készüléken végzett Aptima HPV tesztek alapján azonosított HPV mRNS-positív minták prevalenciáját elemezték összevontan, továbbá életkor és vizsgálati helyszín szerint kategorizálva. Az ASC-US (bizonytalanul megítélhető atípusos laphámsejtek, atypical squamous cells of undetermined significance) és az NILM (intraepiteliális lézió és daganat nem található, negative for intraepithelial lesion and malignancy) populációk eredményeit az 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat: A magas kockázatot jelentő HPV mRNS prevalenciája életkor és vizsgálati helyszín szerint felosztva, valamint összevont módon.

	Pozitivitási arány % (x/n)	
	ASC-US populáció (≥ 21 év)	NILM populáció (≥ 30 év)
Összesen	42,3 (404/956)	4,7 (512/10 860)
Életkori csoport (év)		
21 és 29 között	60,0 (251/418)	N.a.
30 és 39 között	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
≥ 40	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
Vizsgálati helyszín		
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. = nem alkalmazható

Az Aptima HPV tesztre vonatkozó klinikai vizsgálati terv ThinPrep folyadék alapú citológiai minták esetén

Az Amerikai Egyesült Államokban végzett prospektív, multicentrikus CLEAR klinikai vizsgálat során az Aptima HPV teszt elvégzése a Panther System készüléken a vizsgálatba belegegyező nőktől gyűjtött, besorolási citológiai mintamaradványokból történt.³⁸

Az Aptima HPV vizsgálatot először 2008-ban indították el a Tigris™ DTS rendszeren. Az indikációk körének bővítésével 2011-ben az Aptima HPV vizsgálatot a Panther rendszeren is használni kezdték. A Panther rendszer a Tigris DTS rendszer alternatívájaként használható kisebb készülékplatform. Mindkét rendszer a diagnosztikai vizsgálatoknál használt nukleinsav-amplifikációs tesztek teljes automatizálására szolgál. A vizsgálat Panther rendszeren nyújtott teljesítőképességének alátámasztása egy kiválasztott, a Tigris DTS rendszeren elvégzett teljesítőképességi vizsgálat alapján történt.

CLEAR vizsgálat – kiindulási vizsgálat

A CLEAR vizsgálat az Aptima HPV teszt klinikai teljesítőképességének meghatározására szolgált a Tigris DTS System készüléken a 2-es súlyossági fokú cervikális intraepiteliális neoplázia és az ennél súlyosabb elváltozások (\geq CIN2) azonosítása tekintetében. A CLEAR vizsgálat során kiindulási vizsgálatot és 3 éves követéses vizsgálatot végeztek. A nők besorolása az ASC-US vagy az NILM vizsgálati csoportba a rutin méhnyakrák-szűrés citológiai eredménye alapján történt. Az ASC-US vizsgálati csoportba olyan, legalább 21 éves nők kerültek, akiknél a citológia az ASC-US kategóriába sorolható eredményt adott, míg az NILM vizsgálati csoportba olyan, legalább 30 éves nők kerültek, akiknél az NILM kategóriába sorolható citológiai eredmény igazolódott. Az NILM vizsgálati csoport a legalább 30 éves nőknél a kiegészítő szűrési igényt hivatott kiszolgálni, mivel az ebbe a korcsoportba eső nőknél ASC-US stádiumnál súlyosabb citológiai eredmény esetén HPV-fertőzöttségtől függetlenül kell kolposzkópiát végezni.³⁹

Tizennyolc (18), kiterjedt földrajzi eloszlást mutató, elsődlegesen szülészeti/nőgyógyászati vizsgálati helyszínről származó diverz populáció került be a vizsgálatba. A részvételre alkalmas nők ASC-US és NILM vizsgálati csoportba sorolása a besorolásra szolgáló ThinPrep folyadék alapú citológiai minta alapján történt. A kiindulási vizsgálat során az ASC-US és az NILM vizsgálati csoportba sorolt nők besorolási mintamaradványait mind a Tigris DTS System készüléken végzett Aptima HPV teszttel, mind kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszttel elvégezték. A mintákat ezt követően archiválták és $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolták a Panther System készüléken futtatott Aptima HPV teszt elvégzéséig.

A CLEAR vizsgálat kiindulási vizsgálati során (kiindulási fázis) a HPV teszteredménytől függetlenül minden ASC-US vizsgálati csoportba tartozó nőnél végeztek kolposzkópiát. Endocervikális curette (ECC) biopszia és cervikális punch biopszia (mind a 4 kvadránsból vett 1-1 biopszia) is történt. Látható elváltozás esetén punch biopszia történt az elváltozásból (direkt módszer, elváltozásonként 1 biopszia), látható elváltozás nélküli kvadránsok esetén a squamokolumnális junkcióból történt a biopszia (random módszer).

Az NILM vizsgálati csoportban a Tigris DTS System készüléken végzett Aptima HPV teszttel és/vagy a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszttel pozitívnak bizonyult nőknél, valamint a mindkét vizsgálattal negatívnak bizonyulóknál véletlenszerűen kiválasztott nőknél végeztek kolposzkópiát a kiindulási vizsgálat során. A mindkét módszerrel negatívnak bizonyuló nők közül véletlenszerűen kiválasztott esetekben a kolposzkópia elvégzését a többszörös adathiány-pótlási módszerrel végzett módosított teljesítőképesség-bebecslés során a megerősítés torzításának korrekciója indokolta. Minden, kolposzkópián átesett nő esetében történt ECC biopszia. Punch biopszia kizárólag a látható elváltozásokból történt (direkt módszer, elváltozásonként 1 biopszia).

A betegség állapotának meghatározása egy konszenzusos szövettani ellenőrző panel (Consensus Histology Review Panel) alapján történt, ami legalább 2 patológus általi egyetértésen alapult. A patológusok nem voltak tisztában a nők HPV státuszával. Hasonlóképp nem voltak tisztában a nők citológiai státuszával, valamint az egymás által adott diagnózissal sem. Ha a 3 patológus között ellentmondás lépett fel, mind a 3 patológus ellenőrizte a tárgylemezeket egy többfejű mikroszkópban a konszenzus létrejöttéig. A torzítások elkerülése végett a kutatók, a klinikusok és a vizsgált nők sem voltak tisztában a HPV teszt eredményével a kolposzkópos vizsgálat lezárultáig.

A kiindulási vizsgálat során az Aptima HPV teszt klinikai teljesítőképességének értékelése a \geq CIN2, valamint a 3. stádiumú cervikális intraepiteliális neoplázia (\geq CIN3) vagy ennél súlyosabb cervikális elváltozás azonosítása során a kiindulási vizsgálat során meghatározott cervikális elváltozás állapotához képest történt. A kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt klinikai teljesítőképességét is meghatározták az Aptima HPV teszt eredményeivel való közvetlen összehasonlíthatóság érdekében.

CLEAR vizsgálat – követéses vizsgálat

Az NILM vizsgálati csoportba tartozó nők 14 vizsgálati helyszínen vettek részt a vizsgálat 3 éves követéses ágában, amennyiben i) kolposzkópos vizsgálaton estek át a kiindulási vizsgálatkor, és nem igazolódott \geq CIN2 elváltozás, vagy ii) nem estek át kolposzkópos vizsgálaton a kiindulási vizsgálat során. A vizsgálat követéses része évenkénti vizitekéből állt. Ezen vizitek során minden nő esetén történt citológiai mintavétel, és néhány esetben kereskedelmi forgalomban kapható HPV teszt is. Azon nőknél, akiknél a követés időtartama alatt ASC-US vagy ennél súlyosabb citológiai elváltozás igazolódott, az NILM vizsgálati csoportban a kiindulási vizsgálat során alkalmazott biopsziás és szövettani módszerrel megegyező módon kolposzkópiát végeztek. A követéses vizsgálatok során a cervikális állapotot „negatívnak” tekintették NILM citológiai eredmény esetén, vagy abnormális citológiai eredmény esetén, ha a konszenzusos szövettani ellenőrző panel normál állapotot vagy CIN1 elváltozást igazolt. Azon nők esetében, akiknél \geq CIN2 elváltozás igazolódott, a követéses periódust lezárták tekintették, ők a \geq CIN2 elváltozás azonosítását követően nem vettek részt követéses vizsgálaton. Azoknál a nőknél, akiknél nem igazolódott \geq CIN2 elváltozás a követéses periódus során, de részt vettek az 1 éves és/vagy a 2 éves és a 3 éves követéses vizsgálaton is, a követéses periódust lezárták tekintették.

A követéses vizsgálat célja a cervikális elváltozások kialakulásának kumulatív, 3 éves kockázatának összehasonlítása volt a kiindulási vizsgálatkor Aptima HPV teszttel pozitívnak és Aptima HPV teszttel negatívnak bizonyuló nők között. A 3 éves cervikális állapot meghatározása az alábbiak szerint történt:

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

A Panther rendszeren végzett Aptima HPV teszt klinikai teljesítőképességének meghatározása a \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások azonosítása vonatkozásában a 3 éves cervikális elváltozás állapotának függvényében történt.

A Panther System készüléken végzett teszt teljesítőképessége

ASC-US \geq 21 éves populáció: az Aptima HPV teszt klinikai teljesítőképessége

Az ASC-US vizsgálati csoportba összesen 1252, 21 éves vagy idősebb nő került bevonásra, akik ASC-US citológiai eredménnyel rendelkeztek, és közülük 294 nő vonta vissza a beleegyezését a vizsgálatba. A többi 958 nő alkalmasnak bizonyult a Panther rendszeren való tesztelésre. Két nő esetén hiányoztak minták, továbbá 19 nőnél a meghatározhatatlan kategóriába sorolható elváltozás igazolódott; mindkét csoport tagjai kizárásra kerültek az elemzésből. A vizsgálatba bevonható további 937 nő legalább 21 éves volt, ASC-US citológiai eredménnyel, továbbá a Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszt eredményével és egyértelmű betegségállapottal rendelkezett. Kilencvenegy (91) beteg esetében igazolódott \geq CIN2 elváltozás és negyvenegy (41) beteg esetében \geq CIN3 elváltozás. A \geq CIN2 és a \geq CIN3 elváltozás prevalenciája az ASC-US citológiai eredménnyel rendelkező nők között rendre 9,7% és 4,4% volt. Az Aptima HPV teszt eredményeit a konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózisok szerint csoportosítva a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat: ASC-US \geq 21 éves populáció: Az Aptima HPV teszt eredményei a konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózisok szerint

Aptima HPV teszt eredménye*	HPV DNS teszt	A konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózis						
		Meghatározhatatlan**	Normál	CIN1	CIN2	CIN3	Daganat	Összesen
Pozitív	Pozitív	6	178	110	40	32	1	367
Pozitív	Negatív	0	5	2	0	2	0	9
Pozitív	Nincs eredmény***	0	15	11	0	2	0	28
Negatív	Pozitív	0	39	15	3	3	0	60
Negatív	Negatív	10	372	53	7	1	0	443
Negatív	Nincs eredmény***	3	39	7	0	0	0	49
Összesen		19	648	198	50	40	1****	956

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

**19 vizsgálati alany esetén megtörtént a kolposzkópia, azonban az alábbi okok valamelyike miatt nem született diagnózis: < 5 biopsziás mintavétel történt, amelyek mindegyike normál/CIN1 szövettani eredményt adott (n=15), nem történt biopsziás mintavétel (n=3), vagy a biopsziából készült tárgylemezek elvesztek (n=1).

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

****Egy vizsgálati alanyánál in situ adenocarcinoma igazolódott (AIS, adenocarcinoma in situ).

Az Aptima HPV teszt, valamint a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt klinikai teljesítőképességének becsült értékét, beleértve a szenzitivitást, a specificitást, a pozitív prediktív értéket (positive predictive value, PPV) és a negatív prediktív értéket (negative predictive value, NPV) a \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások azonosítása tekintetében az összes biopsziára és a célzott biopsziákra vonatkozóan a 3. táblázat mutatja be.

3. táblázat: ASC-US ≥ 21 éves populáció: Az Aptima HPV teszt és a HPV DNS teszt teljesítőképessége a \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások azonosítása során

	Teljesítőképesség	Aptima HPV teszt N=937		HPV DNS teszt N=863*	
		Becsült érték	(95%-os KI)	Becsült érték	(95%-os KI)
\geq CIN2	Összes biopszia				
	Szenzitivitás (%)	84,6 (77/91)	(75,8, 90,6)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)
	Specifititás (%)	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)
	Prevalencia (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
	Direkt biopsziák**				
	Szenzitivitás (%)	90,0 (54/60)	(79,9, 95,3)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)
	Specifititás (%)	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)
	Prevalencia (%)	6,4 (60/934)		6,9 (59/861)	
\geq CIN3	Összes biopszia				
	Szenzitivitás (%)	90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
	Specifititás (%)	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)
	Prevalencia (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	
	Direkt biopsziák**				
	Szenzitivitás (%)	93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)
	Specifititás (%)	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)
	Prevalencia (%)	3,1 (29/935)		3,2 (28/862)	

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

**A konszenzusos szövettani eredmény kizárólag a célzott biopsziák alapján született meg. Azon nőknél, akiknél nem történt célzott biopszia, normál kolposzkópos kép igazolódott, és a jelen elemzésben elváltozás nélkülinek számítanak (<CIN2 vagy <CIN3, értelem szerint). Kizárólag a célzott biopszia vizsgálata esetén nem minden esetben jött létre konszenzus.

Az összes biopsziát figyelembe véve, azokban az esetekben, ahol mind az Aptima HPV teszt, mind a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt eredménye rendelkezésre állt, azok klinikai szenzitivitásának becsült értéke nem tért el a \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások azonosításának vonatkozásában (a szenzitivitás becsült értékeinek különbsége nem volt statisztikailag szignifikáns). \geq CIN2 elváltozás esetén a szenzitivitás különbsége -4,5% volt (95%-os konfidencia-intervallum: -12,2%, 2,5%). Az Aptima HPV teszt klinikai specificitása magasabbnak bizonyult a \geq CIN2 és a \geq CIN3 elváltozások azonosítása során, mint a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt klinikai specificitása (a specificitás becsült értékeinek különbsége statisztikailag szignifikáns volt). \geq CIN2 elváltozás esetén a specificitás különbsége 6,1% volt (95%-os konfidencia-intervallum: 4,2%, 8,2%). A két teszt negatív prediktív értéke (NPV) nem mutatott eltérést, azonban a \geq CIN2 elváltozások azonosításában az Aptima HPV teszt pozitív prediktív értéke (PPV) kissé magasabbnak bizonyult, mint a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt pozitív prediktív értéke (19,3% és 18,8%).

A 91 \geq CIN2 elváltozás közül 60 (65,9%) célzott biopsziában, míg 31 (34,1%) random biopsziában és/vagy ECC biopsziában (tehát nem célzott biopsziában) került azonosításra. Ezek az eredmények megegyeznek a közzétett vizsgálatok eredményeivel, amelyekben a \geq CIN2 elváltozásoknak csak 25% és 40% közé eső hányada került random és/vagy ECC biopsziás mintákból azonosításra.^{40,41} Ha az elváltozás állapotának meghatározása kizárólag a célzott biopszia alapján történik (feltételezve, hogy azon nőknél, akiknél nem történt célzott biopszia, a látható elváltozás hiánya normál szövettani eredményt jelent), a \geq CIN2 és a \geq CIN3 elváltozások prevalenciája rendre 6,4% és 3,1% volt. A klinikai szenzitivitás becsült értéke a \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások azonosítása során mindkét teszt típus esetében magasabbnak bizonyult kizárólag a célzott minták, mint az összes minta figyelembevételére esetén. A klinikai specificitás egyik teszt esetében sem mutatott eltérést a célzott biopsziák és az összes biopszia figyelembevételére esetén. Ennek megfelelően, kizárólag a célzott biopsziák figyelembevételére esetén az Aptima HPV teszt specificitása szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt specificitása.

A klinikai teljesítőképesség korosztályok szerinti becsült értékét mutatja az Aptima HPV teszt és a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt esetében a 4. táblázat és az 5. táblázat (az összes vizsgálatra alkalmas biopszia esetében, rendre a \geq CIN2 és a \geq CIN3 elváltozások esetén).

4. táblázat: ASC-US \geq 21 éves populáció: az Aptima HPV teszt és a HPV DNS teszt teljesítőképessége a \geq CIN2 elváltozások azonosításában életkor szerint

	Teljesítőképesség	Aptima HPV teszt N=937		HPV DNS teszt N=863*	
		Becsült érték	(95%-os KI)	Becsült érték	(95%-os KI)
21 és 29 év között		N=415		N=389	
	Szenzitivitás (%)	88,5 (54/61)	(78,2, 94,3)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Specifititás (%)	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)
	Prevalencia (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
30 és 39 év között		N=261		N=238	
	Szenzitivitás (%)	85,0 (17/20)	(64,0, 94,8)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Specifititás (%)	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)
	Prevalencia (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
\geq 40 év		N=261		N=236	
	Szenzitivitás (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Specifititás (%)	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)
	Prevalencia (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	

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

5. táblázat: ASC-US \geq 21 éves populáció: az Aptima HPV teszt és a HPV DNS teszt teljesítőképessége a \geq CIN3 elváltozások azonosításában életkor szerint

	Teljesítőképesség	Aptima HPV teszt N=937		HPV DNS teszt N=863*	
		Becsült érték	(95%-os KI)	Becsült érték	(95%-os KI)
21 és 29 év között		N=415		N=389	
	Szenzitivitás (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Specifititás (%)	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)
	Prevalencia (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
30 és 39 év között		N=261		N=238	
	Szenzitivitás (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Specifititás (%)	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)
	Prevalencia (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
\geq 40 év		N=261		N=236	
	Szenzitivitás (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Specifititás (%)	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)
	Prevalencia (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

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

A betegség abszolút kockázatát (\geq CIN2 és \geq CIN3 az összes biopszia vizsgálatára alapján) az Aptima HPV teszt eredménye alapján, valamint a betegség relatív kockázatát a pozitív és negatív Aptima HPV teszteredmények aránya alapján, továbbá ezek becsült értékeit a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt esetén a 6. táblázat mutatja be. A \geq CIN2 elváltozás kialakulásának relatív kockázata 7,4 (95%-os konfidencia-intervallum: 4,3, 13,0) volt, ami azt jelenti, hogy egy pozitív Aptima HPV teszteredménnyel rendelkező nőnél 7,4-szer nagyobb eséllyel azonosítható \geq CIN2 elváltozás, mint egy negatív Aptima HPV teszteredménnyel rendelkező nőnél. A \geq CIN3 elváltozás kialakulásának relatív kockázata 12,5 (95%-os konfidencia-intervallum: 4,5, 34,9) volt.

6. táblázat: ASC-US \geq 21 éves populáció: a \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások abszolút és relatív kockázata az Aptima HPV teszttel és egy HPV DNS teszttel

	Teszt eredménye	Aptima HPV teszt N=937		HPV DNS teszt N=863*	
		Abszolút kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)	Abszolút kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)
\geq CIN2	Pozitív	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)
	Negatív	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)		2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Prevalencia (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
\geq CIN3	Pozitív	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)
	Negatív	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)		0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Prevalencia (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	

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

A betegség abszolút és relatív kockázatának életkor szerinti becsült értékét (\geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozás az összes biopszia vizsgálata alapján) mutatja be a 7. táblázat az Aptima HPV teszt és a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt alapján.

7. táblázat: ASC-US \geq 21 éves populáció: a \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások életkor szerinti abszolút és relatív kockázata az Aptima HPV teszttel és egy HPV DNS teszttel

	Életkor	Teszt eredménye	Aptima HPV teszt N=937		HPV DNS teszt N=863*	
			Abszolút kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)	Abszolút kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)
\geq CIN2	21 és 29 év között		N=415		N=389	
		Pozítív	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)
		Negatív	4,2 (7/166) (1,9, 7,7)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
		Prevalencia (%)	9,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
	30 és 39 év között		N=261		N=238	
		Pozítív	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)
		Negatív	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
		Prevalencia (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
	\geq 40 év		N=261		N=236	
		Pozítív	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)
		Negatív	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)		1,6 (3/183) (0,4, 3,4)	
		Prevalencia (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	
\geq CIN3	21 és 29 év között		N=415		N=389	
		Pozítív	10,4 (26/249) (9,0, 11,5)	17,3 (2,4, 127)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Nem számítható
		Negatív	0,6 (1/166) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
		Prevalencia (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
	30 és 39 év között		N=261		N=238	
		Pozítív	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)
		Negatív	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
		Prevalencia (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
	\geq 40 év		N=261		N=236	
		Pozítív	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)
		Negatív	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)		0,5 (1/183) (0,0, 1,8)	
		Prevalencia (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

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

NILM \geq 30 éves populáció: az Aptima HPV teszt klinikai teljesítőképessége ThinPrep folyadék alapú citológiai minták esetén a kiindulási vizsgálat során

Az NILM vizsgálati csoportba összesen 11 644, NILM citológiai eredménnyel rendelkező nő került be, közülük 773 nő vonta vissza a beleegyezését a vizsgálatba. A többi 10 871 nő alkalmasnak bizonyult a Panther rendszeren való tesztelésre. Tizenegy (11) nő esetében hiányoztak minták, így kizárásra kerültek a Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszt kiindulási vizsgálatából. A vizsgálatba bevonható további 10 860 nő legalább 30 éves volt, NILM citológiai eredménnyel, továbbá Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszteredménnyel rendelkezett. A Panther System készüléken végzett pozitív Aptima HPV teszteredménnyel rendelkező 512 nő közül 284 nőnél végeztek kolposzkópiát a kiindulási vizsgálat során. A negatív Aptima HPV teszt eredménnyel rendelkező 10 348 nő közül 580 nőnél végeztek kolposzkópiát a kiindulási vizsgálat során. Húsz (20) nőnél azonosítottak \geq CIN2 elváltozást, míg tizenegy (11) nőnél \geq CIN3 elváltozást; 798 nőnél normál/CIN1 szövettani eredmény, 46 nőnél pedig meghatározhatatlan állapot igazolódott. A Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszt eredményeit a kiindulási vizsgálat során a konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózisok szerint csoportosítva a 8. táblázat mutatja be.

8. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: az Aptima HPV teszt és egy HPV DNS teszt eredményei a konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózisok szerint a kiindulási vizsgálat során

Az Aptima HPV teszt eredménye*	HPV DNS teszt	A konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózis						
		Meghatározhatatlan**	Normál	CIN1	CIN2	CIN3	Daganat	Összesen
Pozitív	Pozitív	11	211	12	4	7	2	247
Pozitív	Negatív	2	19	0	0	0	1	22
Pozitív	Nincs eredmény***	2	12	1	0	0	0	15
Negatív	Pozitív	10	170	7	2	1	0	190
Negatív	Negatív	20	353	9	2	0	0	384
Negatív	Nincs eredmény***	1	4	0	1	0	0	6
Összesen		46	769	29	9	8	3****	864

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

**46 vizsgálati alany esetén megtörtént a kolposzkópia, azonban az alábbi okok valamelyike miatt nem született diagnózis: nem megfelelő biopsziás minta (n=29), nem történt biopsziás mintavétel (n=15) vagy a biopsziából készült tárgylemezek elveszttek (n=2).

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

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

A kiindulási vizsgálat során összesen 10 042 nő állapota minősült nem megerősítettnek (beleértve a meghatározhatatlan állapotot is) (9. táblázat). Mivel azon nők esetén, akiknél mind a Tigris DTS System készüléken végzett Aptima HPV teszt, mind a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt negatívnak bizonyult, csak véletlenszerűen kiválasztott esetekben végeztek kolposzkópiát, a nem megerősített állapot aránya nagy volt ebben a csoportban (96,6%). A megerősítési torzítás korrekciója érdekében egy többszörös adathiány-pótlási módszer segítségével megbecsülték azon nők számát, akiknél betegség került volna azonosításra a kolposzkópia elvégzése esetén. Mind a megerősítési torzítás alapján korrigált, mind a korrigálatlan teljesítőképesség-bebecslés azon 818 nő eredményén alapult, akinél a kiindulási vizsgálat során betegséget azonosítottak.

9. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: a vizsgálatba bevonható, NILM vizsgálati csoportba tartozó nők felosztása az Aptima HPV teszt és a HPV DNS teszt eredménye, a betegség állapota (\geq CIN2 és \geq CIN3), valamint a betegség megerősítési állapota alapján

Aptima HPV teszt eredménye*		HPV DNS teszt	Nők összetett száma	Betegség megerősített állapota: \geq CIN2		Betegség megerősített állapota: \geq CIN3		Nem megerősített állapot
Panther System	Tigris DTS System			Nők száma az adott betegséggel (\geq CIN2)	Nők száma az adott betegség nélkül (<CIN2)	Nők száma az adott betegséggel (\geq CIN3)	Nők száma az adott betegség nélkül (<CIN3)	Ismeretlen állapotú nők száma (Ismeretlen állapot %-os értéke)
Pozitív	Pozitív	Pozitív	313	13	189	9	193	111 (35,5%)
Pozitív	Pozitív	Negatív	37	1	18	1	18	18 (48,6%)
Pozitív	Pozitív	Nincs eredmény**	22	0	13	0	13	9 (40,9%)
Pozitív	Negatív	Pozitív	70	0	34	0	34	36 (51,4%)
Pozitív	Negatív	Negatív	60	0	1	0	1	59 (98,3%)
Pozitív	Negatív	Nincs eredmény**	10	0	0	0	0	10 (100%)
Negatív	Pozitív	Pozitív	46	0	33	0	33	13 (28,3%)
Negatív	Pozitív	Negatív	113	1	41	0	42	71 (62,8%)
Negatív	Pozitív	Nincs eredmény**	8	0	4	0	4	4 (50,0%)
Negatív	Negatív	Pozitív	236	3	144	1	146	89 (37,7%)
Negatív	Negatív	Negatív	9 354	1	321	0	322	9 032 (96,6%)
Negatív	Negatív	Nincs eredmény**	591	1	0	0	1	590 (99,8%)
Összesen			10 860	20	798	11	807	10 042 (92,5%)

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

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

A \geq CIN2 és a \geq CIN3 elváltozás korigált prevalenciája az NILM citológiai eredménnyel rendelkező nők között rendre 0,9% és 0,4% volt. A \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások azonosítására vonatkozó korigált abszolút és relatív kockázat becslést mutatja be a kiindulási vizsgálat során a 10. táblázat. A \geq CIN2 elváltozás kialakulásának korigált relatív kockázata 7,5 (95%-os konfidencia-intervallum: 2,1, 26,3) volt, ami azt jelenti, hogy egy pozitív Aptima HPV teszteredménnyel rendelkező nőnél 7,5-szer nagyobb eséllyel azonosítható \geq CIN2 elváltozás, mint egy negatív Aptima HPV teszteredménnyel rendelkező nőnél. A \geq CIN3 elváltozás kialakulásának korigált relatív kockázata 24,9 (95%-os konfidencia-intervallum: 2,0, 307,0) volt. A \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások azonosítására vonatkozó korigálatlan abszolút és relatív kockázat becslést mutatja be a kiindulási vizsgálat során összesítve a 11. táblázat, életkor szerinti bontásban pedig a 12. táblázat.

10. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: a \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások abszolút és relatív kockázata az Aptima HPV teszttel és a HPV DNS teszttel (megerősítési torzítással korigált becslést értékek) a kiindulási vizsgálat során

	Teszt eredménye	Aptima HPV teszt		HPV DNS teszt	
		Abszolút kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)	Abszolút kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)
\geq CIN2	Pozitív	4,5 (2,7, 7,4)	7,5 (2,1, 26,3)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Negatív	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Prevalencia (%)	0,9		0,9	
\geq CIN3	Pozitív	3,0 (1,6, 5,5)	24,9 (2,0, 307,0)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Negatív	0,1 (0,0, 1,7)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Prevalencia (%)	0,4		0,4	

11. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: a \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások abszolút és relatív kockázata az Aptima HPV teszttel és a HPV DNS teszttel (korigálatlan becslést értékek) a kiindulási vizsgálat során

	Teszt eredménye	Aptima HPV teszt N=818		HPV DNS teszt N=800*	
		Abszolút kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)	Abszolút kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)
\geq CIN2	Pozitív	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)
	Negatív	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Prevalencia (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
\geq CIN3	Pozitív	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)
	Negatív	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Prevalencia (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

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

12. táblázat: NILM ≥ 30 éves populáció: a ≥CIN2 és ≥CIN3 elváltozások korcsoport szerinti abszolút és relatív kockázata az Aptima HPV teszttel és egy HPV DNS teszttel (korrígalatlan becült értékek) a kiindulási vizsgálat során

	Életkor	Teszt eredménye	Aptima HPV teszt N=818		HPV DNS teszt N=800*	
			Abszolút kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)	Abszolút kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)
≥CIN2	30 és 39 év között		N=383		N=376	
		Pozítív	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)
		Negatív	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
		Prevalencia (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
	≥ 40 év		N=435		N=424	
		Pozítív	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)
Negatív		1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0,4 (1/223) (0,0, 1,8)			
Prevalencia (%)	2,5 (11/435)		2,4 (10/424)			
≥CIN3	30 és 39 év között		N=383		N=376	
		Pozítív	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)
		Negatív	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)		0,6 (1/161) (0,0, 2,2)	
		Prevalencia (%)	1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
	≥ 40 év		N=435		N=424	
		Pozítív	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Nem számítható	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Nem számítható
Negatív		0,0 (0/319) (0,0, 0,8)	0,0 (0/223) (0,0, 1,1)			
Prevalencia (%)	1,1 (5/435)		1,2 (5/424)			

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

Az Aptima HPV teszt, valamint a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt klinikai teljesítőképességének korrigált becült értékét, beleértve a szenzitivitást, a specificitást, a pozitív prediktív értéket (PPV) és a negatív prediktív értéket (NPV) a \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások azonosítása tekintetében a kiindulási vizsgálat során a 13. táblázat mutatja be. A klinikai teljesítőképesség korrigálatlan becült értékét a 14. táblázat mutatja be. Az Aptima HPV teszt és a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt szenzitivitása nem tért el egymástól, azonban a specificitás szignifikánsan magasabb volt az Aptima HPV teszt esetén (nem átfedő 95%-os konfidencia-intervallumok). Az Aptima HPV teszt becült prediktív értékei klinikailag relevánsnak bizonyultak, és nem tértek el a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt becült értékeitől. A két teszt negatív prediktív értéke (NPV) nem mutatott eltérést, azonban a \geq CIN2 elváltozások azonosításában az Aptima HPV teszt pozitív prediktív értéke (PPV) kissé magasabbnak bizonyult, mint a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt pozitív prediktív értéke (4,5% és 3,7%).

13. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: az Aptima HPV teszt és egy HPV DNS teszt teljesítőképessége (megerősítési torzítás szerint korrigált becült értékek) a \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások azonosításában a kiindulási vizsgálat során

	Teljesítőképesség	Aptima HPV teszt		HPV DNS teszt	
		Becült érték	(95%-os KI)	Becült érték	(95%-os KI)
\geq CIN2	Szenzitivitás (%)	28,4	(4,9, 51,8)	35,4	(3,8, 66,9)
	Specificitás (%)	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)
	Prevalencia (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
\geq CIN3	Szenzitivitás (%)	54,0	(3,6, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Specificitás (%)	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)
	Prevalencia (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	

14. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: az Aptima HPV teszt és a HPV DNS teszt teljesítőképessége (korrigálatlan becült értékek) a \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások azonosításában a kiindulási vizsgálat során

	Teljesítőképesség	Aptima HPV teszt N=818		HPV DNS teszt N=800*	
		Becsült érték	(95%-os KI)	Becsült érték	(95%-os KI)
\geq CIN2	Szenzitivitás (%)	70,0 (14/20)	(48,1, 85,5)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	Specificitás (%)	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)
	Prevalencia (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
\geq CIN3	Szenzitivitás (%)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	Specificitás (%)	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)
	Prevalencia (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

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

A Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszt és a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt közvetlen összehasonlítása nem igazolt eltérést a szenzitivitásban, ugyanakkor statisztikailag szignifikánsan magasabb volt az Aptima HPV teszt specificitása, mint a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt specificitása a \geq CIN2 elváltozás azonosítása során, amint azt a valós pozitív és az álpozitív esetek aránya mutatja (rendre a 15. táblázat és a 16. táblázat).

15. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: a valós pozitív esetek aránya (Aptima HPV teszt / HPV DNS teszt) \geq CIN2 elváltozással diagnosztizált nőknél a kiindulási vizsgálat során (korrigálatlan becült értékek)

		HPV DNS teszt		Összesen
		Pozitív	Negatív	
Aptima HPV teszt	Pozitív	13	1	14 (73,7%)
	Negatív	3	2	5
	Összesen	16 (84,2%)	3	19
A valós pozitív esetek aránya = 0,88 (14/16) (95%-os konfidencia-intervallum: 0,65, 1,10)				

16. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: az álpozitív esetek aránya (Aptima HPV teszt / HPV DNS teszt) $<$ CIN2 elváltozással diagnosztizált nőknél a kiindulási vizsgálat során (korrigálatlan becült értékek)

		HPV DNS teszt		Összesen
		Pozitív	Negatív	
Aptima HPV teszt	Pozitív	223	19	242 (31,0%)
	Negatív	177	362	539
	Összesen	400 (51,2%)	381	781
Az álpozitív esetek aránya = 0,61 (242/400) (95%-os konfidencia-intervallum: 0,55, 0,66)				

NILM \geq 30 éves populáció: a Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszt klinikai teljesítőképessége a 3 éves követéses vizsgálat során

Összesen 10 843, legalább 30 éves, NILM citológiai eredménnyel és a kiindulási vizsgálat során Panther System készüléken végzett, érvényes Aptima HPV teszteredménnyel rendelkező nő vett részt a követéses fázisban. Azon nők közül, akiknél nem igazolódott \geq CIN2 elváltozás, 67,0% (7247/10 823) vett részt az 1 éves, 60,3% (6517/10 814) a 2 éves és 58,7% (6339/10 807) a 3 éves követéses Papanicolau-vizsgálaton. Összesen a nők 58,8%-a (6 375/10 843) fejezte be a vizsgálatot (ennyinél azonosítottak \geq CIN2 elváltozást a kiindulási vizsgálat vagy a követéses vizsgálatok során, és/vagy ennyi vett részt az előírt számú vizsgálaton).

A vizsgálatba bevonható 10 843 nő közül a kiindulási vizsgálat során 511 (4,7%) rendelkezett Panther System készüléken végzett pozitív Aptima HPV teszteredménnyel. Az 511 nő közül 255 (49,9%) rendelkezett citológiai vagy kolposzkópos/biopsziás eredménnyen alapuló akár

pozitív, akár negatív 3 éves betegségállapottal. A további 10 332 nő Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszteredménye a kiindulási vizsgálat során negatív volt. Ezen 10 332 nő közül 5 946 (57,5%) rendelkezett akár pozitív, akár negatív 3 éves betegségállapottal. A 3 éves betegségállapottal rendelkező 6 201 nő közül 47 nőnél \geq CIN2 elváltozást azonosítottak, beleértve azt a 23 nőt is, akiknél \geq CIN3 elváltozást azonosítottak, és a konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján 6 154 nőnél igazolódott normál állapot /CIN1 elváltozás. A Panther System készüléken végzett Aptima HPV teszt és a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt eredményét a kiindulási vizsgálat során, valamint a 3 éves betegségállapotot (a kiindulási és a követéses vizsgálatot is beleértve) a konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján a 17. táblázat mutatja be.

17. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: a követéses fázisban való részvételre alkalmas nők felosztása a kiindulási vizsgálat során végzett Aptima HPV teszt és HPV DNS teszt eredménye, valamint a betegség állapota (\geq CIN2, \geq CIN3, nem megerősített) alapján a kiindulási vizsgálatkor és a követéses fázisban

Az Aptima HPV teszt eredménye	HPV DNS teszt	Nők összesített száma	Betegség megerősített állapota: \geq CIN2		Betegség megerősített állapota: \geq CIN3		Nem megerősített állapot	
			Nők száma az adott betegséggel (\geq CIN2)	Nők száma az adott betegség nélkül (<CIN2)	Nők száma az adott betegséggel (\geq CIN3)	Nők száma az adott betegség nélkül (<CIN3)	Kiesés a követéses vizsgálatból	Meghatározhatatlan*
Pozitív	Pozitív	382	23	171	16	178	167	21
Pozitív	Negatív	97	1	48	1	48	44	4
Pozitív	Nincs eredmény**	32	2	10	1	11	17	3
Negatív	Pozitív	281	5	129	2	132	130	17
Negatív	Negatív	9 452	15	5 476	3	5 488	3 756	205
Negatív	Nincs eredmény**	599	1	320	0	321	264	14
Összesen		10 843	47	6 154	23	6 178	4 378	264

*Azon nők, akiknél a követéses vizsgálat során abnormális citológiai teszteredmény született, azonban konszenzusos szövettani ellenőrző panel eredménnyel nem rendelkeztek, valamint azon nők, akiknél az utolsó követéses vizsgálat során nem megfelelő citológiai eredmény született. 174 olyan nő fejezte be a protokollnak megfelelően a követéses vizsgálatot, akiknél a betegségállapot a meghatározhatatlan kategóriába volt sorolható.

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

A betegség (\geq CIN2 és \geq CIN3) kialakulásának 3 éves kumulatív kockázata a Kaplan-Meier becslésen alapult (élettábla analízis), amelyben a kiindulási és a követéses vizsgálat során azonosított betegségek is elemzésre kerültek. Azon nők, akiknél felismerhető volt betegségre utaló jel (ASC-US vagy ennél súlyosabb citológiai eredmény), azonban nem rendelkeztek konszenzusos szövettani ellenőrző panel eredménnyel, egy többszörös adathiány-pótlási módszer felhasználásával kerültek beszámításra az elemzésbe, amellyel meghatározható azon nők száma, akiknél a kolposzkópia elvégzése esetén feltehetően betegség igazolódott volna.

A \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások azonosítására vonatkozó 3 éves abszolút és relatív kumulatív kockázat becsült értékét mutatja be a 18. táblázat.

18. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: a \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások 3 éves abszolút és relatív kumulatív kockázata* az Aptima HPV teszttel és a HPV DNS teszttel a kiindulási vizsgálat során

	Teszt eredménye	Aptima HPV teszt		HPV DNS teszt	
		Abszolút kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)	Abszolút kockázat (95%-os KI)	Relatív kockázat (95%-os KI)
\geq CIN2	Pozitív	7,90 (5,50, 11,27)	24,45 (13,85, 43,15)	6,43 (4,50, 9,14)	22,71 (12,20, 42,30)
	Negatív	0,32 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Prevalencia (%)	0,68		0,68	
\geq CIN3	Pozitív	5,23 (3,34, 8,13)	57,11 (21,09, 154,62)	4,14 (2,62, 6,52)	51,34 (17,74, 148,58)
	Negatív	0,09 (0,04, 0,23)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Prevalencia (%)	0,34		0,35	

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

A \geq CIN2 és \geq CIN3 elváltozások 3 éves kumulált prevalenciája az NILM citológiai eredménnyel rendelkező nők között rendre 0,68% és 0,34% volt a kiindulási vizsgálat során. A \geq CIN2 elváltozás relatív kockázata 24,45 (95%-os konfidencia-intervallum 13,85, 43,15) volt, ami azt jelenti, hogy egy Panther System készüléken végzett pozitív Aptima HPV teszteredménnyel rendelkező nőnél 24,45-szor nagyobb eséllyel azonosítható \geq CIN2 elváltozás, mint egy negatív Aptima HPV teszteredménnyel rendelkező nőnél. A \geq CIN3 elváltozás kialakulásának relatív kockázata 57,11 (95%-os konfidencia-intervallum: 21,09, 154,62) volt.

Az Aptima HPV teszt klinikai teljesítőképessége SurePath folyadék alapú citológiai minták esetén

Egy vagy több abnormalis Papanicolau-teszt, HPV-fertőzés vagy egyéb ok miatt követéses vizsgálatra küldött kanadai nőktől (n=558) történt SurePath folyadék alapú citológiai mintagyűjtés. Minden minta egy alikvotját (0,5 ml) átvitték egy Aptima Specimen Transfer (mintaátviteli) csőbe, majd Aptima Transfer oldattal kezelték. Minden minta egyetlen példányát vizsgálták az Aptima HPV teszttel. Egy további alikvot (1 ml) került eltávolításra minden mintából egy kereskedelmi forgalomban kapható HPV PCR teszttel való vizsgálat céljából. Mind az Aptima HPV teszt, mind a kereskedelmi forgalomban kapható HPV PCR teszt esetében kiszámításra került a betegség, azaz a \geq CIN3 szövettani eredmény azonosítására vonatkozó klinikai szenzitivitás, valamint a pozitív és a negatív prediktív értékek, amelyeket a 19. táblázat mutat be.

19. táblázat: Az Aptima HPV teszt és a HPV PCR teszt teljesítőképessége a \geq CIN3 elváltozások azonosításában

Teljesítőképesség	Aptima HPV teszt N=558		HPV PCR teszt N=558	
	Becsült érték	(95%-os KI)	Becsült érték	(95%-os KI)
Szenzitivitás (%)	89,3 (25/28)	(72,8–96,3)	89,3 (25/28)	(72,8–96,3)
Specificitás (%)	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)
Prevalencia (%)	5,0 (28/558)		5,0 (28/558)	

Az Aptima HPV vizsgálat teljesítőképessége cervikális vizsgálatiminta-vételi és -transzport készlettel vett minták alkalmazása esetén

735 vizsgálati alany esetén történt együttes ThinPrep folyadék alapú citológiai mintavétel és Aptima CSCT készlettel történő mintavétel. Minden ThinPrep folyadék alapú citológiai minta egy milliliterét (1,0 mL) felhígították 2,9 mL-re Aptima mintaátviteli közeggel, és az ebből származó egy példányon elvégezték az Aptima HPV vizsgálatot a Tigris DTS rendszeren. Minden CSCT mintából származó egy-egy példány esetén is elvégezték az Aptima HPV vizsgálatot. Az Aptima HPV vizsgálat tekintetében a ThinPrep folyadék alapú citológiai minta és a CSCT minta közötti megfelelés százalékos értékét, valamint az eredményeket a 20. táblázat mutatja.

A százalékos pozitív megfelelés 95,9% (95%-os konfidenciaintervallum: 92,6-97,8); a százalékos negatív megfelelés 95,5% (95%-os konfidenciaintervallum: 93,3-97,0); az általános megfelelés pedig 95,6% (95%-os konfidenciaintervallum: 93,9-96,9) volt. A folyadék alapú citológiai minta és az átviteli készlet között erős összefüggés volt megfigyelhető (kappa = 0,90).

20. táblázat: A megfelelés összesített értéke a ThinPrep folyadék alapú citológiai mintán és az Aptima cervikális vizsgálatiminta-vételi és -transzport készlet segítségével levett, és a Tigris DTS rendszeren elvégzett Aptima HPV vizsgálat eredményei között

		ThinPrep folyadék alapú citológiai minta		Összesen
		Pozitív	Negatív	
Aptima CSCT készlet minta	Pozitív	234	22	256
	Negatív	10	469	479
	Összesen	244	491	735

Pozitív megfelelés = 95,9% (92,6–97,8)
 Negatív megfelelés = 95,5% (93,3–97,0)
 Általános megfelelés = 95,6% (93,9–96,9)
 Kappa együttható = 0,90

Az Aptima CSCT kittel (rutinszerű) szűrés során vagy beutalás alapján (kolposzkópia során) gyűjtött magas kockázatot jelentő HPV-pozitív és magas kockázatot jelentő HPV-negatív klinikai minták tesztelése két reagensszarzs felhasználásával, a Panther és a Tigris DTS System készülékeken is elvégzésre került az Aptima HPV teszttel. A Panther és a Tigris DTS System közötti megfelelést mutatja CSCT minták vizsgálata esetén a 21. táblázat.

Amint azt a 21. táblázat mutatja, CSCT minták esetén a Panther és Tigris DTS System közötti teljes megfelelés > 98% volt. A 632 vizsgált klinikai mintából 69 bizonyult CIN2+ és 38 CIN3+ esetnek. A CIN2+ azonosítása tekintetében az Aptima HPV teszt szenzitivitása 97,1% (95%-os konfidencia-intervallum: 90,0% és 99,2% között) volt a Panther System készüléken és 98,6% (95%-os konfidencia-intervallum: 92,2%–99,7% között) volt a Tigris DTS System készüléken. A CIN3+ azonosítása tekintetében a teszt szenzitivitása mind a Panther, mind a Tigris DTS System készüléken 100% (95%-os konfidencia-intervallum: 90,8%–100% között) volt.

21. táblázat: Aptima CSCT minták tesztelése esetén a Tigris DTS és a Panther System készüléken végzett Aptima HPV tesztek eredményei közötti megfelelés

		Tigris DTS System		
		Pozitív	Negatív	Összesen
Panther System	Pozitív	490	3	493
	Negatív	9	130	139
	Összesen	499	133	632

Teljes megfelelés = 98,1% (CI: 96,7–98,9)
 Pozitív eredmény megfelelése = 98,2% (CI: 96,6–99,0)
 Negatív eredmény megfelelése = 97,7% (CI: 93,6–99,2)

Analitikai szenzitivitás

A kimutatási határ (Limit of Detection – LoD) a HPV RNS koncentrációjának klinikai küszöbértéke, amely felett az esetek 95%-ban pozitív (a klinikai küszöbérték feletti) eredmény adódik. Az Aptima HPV teszt LoD-értékének meghatározása *in vitro* transzkriptumok (IVT) hígítási paneleinek vizsgálatával történt mind a 14, magas kockázatot jelentő genotípus, valamint 4 HPV-fertőzött sejtvonal: a SiHa, a HeLa, az MS751 és az ME180 (ATCC, Manassas, Virginia) esetén. IVT panelek esetén a mintaszállító közeget különböző koncentrációjú IVT-vel oltották be, majd tesztelés előtt egyedi, negatív ThinPrep folyadék alapú citológiai mintával hígították. HPV-fertőzött sejtpanelek esetén a HPV-negatív ThinPrep folyadék alapú citológiai mintákat HPV-fertőzött sejtekkel oltották be különböző koncentrációban, majd

tesztelés előtt mintaszállító közeggel hígították. Minden koncentráció esetén harminc példányon végezték el a tesztet két különböző reagensszarral, ami összesen 60 teszt-példányt tesz ki. A tesztelés 17 napon át tartott, amely során naponta 1–12 futtatás zajlott, melyek mindegyikében egy adott genotípus adott koncentrációjának 5 példányát tesztelték. A 95%-os kimutatási határ számítása az egyes hígítási panelek pozitív eredményei alapján, Probit-regresszióanalízis alkalmazásával történt.

Az 22. táblázatban bemutatott Probit-analízis alapján a HPV 16-os, 18-as, 31-es, 33-as, 35-ös, 39-es, 45-ös, 51-es, 56-os, 59-es és 68-as genotípusának 95%-os kimutatási határa 100 kópia/reakció alatti, míg a HPV 52-es, 58-as és 66-os genotípusának 95%-os kimutatási határa 100 és 500 kópia/reakció közé esik. A négy tesztelt sejt vonal 95%-os kimutatási határa 1 sejt/reakció alatti.

22. táblázat: Az Aptima HPV teszt kimutatási határa a klinikai küszöbértéknél

Célszekvencia	Kimutatási határ* (95%-os KI)
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)

**in vitro* transzkriptumok esetén kópia/reakció, sejt vonalak esetén sejt/reakció

A teszt pontossága

Az Aptima HPV teszt pontosságát két tanulmány vizsgálta, melyek ugyanazt a 20 elemű panelt használták fel. Az 1. vizsgálatot 3 vizsgálati helyszínen végezték, melyek közül 2 külső és 1 belső helyszín volt, míg a 2. vizsgálat belső vizsgálat volt. A panel tartalmazott 13 HPV-pozitív elemet, melyek koncentrációja megegyezett a teszt kimutatási határával vagy meghaladta azt (várható pozitivitás $\geq 95\%$), 3 HPV-pozitív elemet, melyek koncentrációja a teszt kimutatási határa alatt maradt (várható pozitivitás: $>0\%$ és $<25\%$ között) és 4 HPV-negatív elemet. A panel HPV-pozitív elemeinek előkészítése oly módon zajlott, hogy *in vitro* RNS transzkriptumokat (IVT) oltottak be mintaszállító közeggel (specimen transport medium, – STM) hígított PreservCyt oldatba, vagy HPV-fertőzött tenyésztett sejteket (SiHa, HeLa, és MS751, ATCC, Manassas, Virginia) oltottak be STM oldattal hígított, poolozott, negatív ThinPrep folyadék alapú citológiai mintákba. A panel HPV-negatív elemeinek előkészítése PreservCyt oldat vagy STM oldattal hígított negatív ThinPrep folyadék alapú citológiai minták segítségével történt.

Az 1. tanulmányban mindhárom vizsgálati helyszínen 2 operátor (vizsgálati helyszínenként 1 berendezés) naponta 2 Aptima HPV teszt munkalista (reagenssarzonként 1) vizsgálatát végezte el 3 napon keresztül. Minden munkalista a reprodukálhatósági panel elemeinek 3 példányát tartalmazta. A panel minden egyes eleme esetén 108 egyedi mintacsövet teszteltek (3 vizsgálati helyszín x 1 berendezés x 2 operátor x 2 sarzs x 3 munkalista x 3 példány). A 2. tanulmány során a belső tesztelést 13 nap alatt végezték el, ezalatt a panel minden egyes elemére 162 reakció jutott (1 vizsgálati helyszín x 3 berendezés x 3 operátor x 3 sarzs x 2 munkalista x 3 példány).

A panel elemeit, valamint az analit S/CO értékei és a várt eredmények közötti egyezés összefoglalását az S/CO eloszlás 2,5-es, 50-es és 97,5-es percentilisének az 23a. táblázat (pozitív várható eredménnyel rendelkező elemek) és az 23b. táblázat (negatív várható eredménnyel rendelkező elemek) mutatja be. A panel várható pozitív eredménnyel rendelkező elemei esetén az analit S/CO variabilitását az 1. tanulmány esetén a 24. táblázat, míg a 2. tanulmány esetén a 25. táblázat mutatja.

23a. táblázat: Aptima HPV teszt 1. és 2. pontossági vizsgálata: a panel leírása, a pozitív megfelelés és az analít S/CO értékének percentilis megoszlása a panel várható pozitív eredménnyel rendelkező elemei esetén

Panel leírása (kópia vagy sejt/reakció)	1. vizsgálat (3 vizsgálati helyszín)				2. vizsgálat (1 vizsgálati helyszín)			
	Pozitív megfelelés %- os értéke (95%-os CI)	Analít S/CO Percentilis			Pozitív megfelelés %- os értéke (95%-os CI)	Analít S/CO Percentilis		
		2,5.	50.	97,5.		2,5.	50.	97,5.
1-es magas HPV-pozitív klinikai minta	100 (107/107) (96,5, 100)	21,16	29,64	33,63	100 (161/161) (97,7, 100)	22,50	26,84	30,67
2-es magas HPV-pozitív klinikai minta	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 kópia)	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 kópia)	100 (107/107) (96,5, 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7, 100)	11,26	13,47	15,63
1-es alacsony HPV- pozitív klinikai minta	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
2-es alacsony HPV- pozitív klinikai minta	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
3-as alacsony HPV- pozitív klinikai minta	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
4-es alacsony HPV- pozitív klinikai minta	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 kópia)	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 kópia)	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 sejtek (0,63 sejt)	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 sejtek (0,35 sejt)	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 sejtek (0,90 sejt)*	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* transzkriptum

*Pozitív megfelelés várt %-os értéke ~95%, az ennél alacsonyabb kapott értéket magyarázhatja a panel adott elemének gyártási variabilitása.

23b. táblázat: Aptima HPV teszt 1. és 2. pontossági vizsgálat: a panel leírása, a negatív megfelelés és az analit S/CO értékének percentilis megoszlása a panel várható negatív eredménnyel rendelkező elemei esetén

Panel leírása (kópia vagy sejt/reakció)	1. vizsgálat (3 vizsgálati helyszín)				2. vizsgálat (1 vizsgálati helyszín)			
	Negatív megfelelés %- os értéke (95%-os CI)	Analit S/CO Percentilis			Negatív megfelelés %- os értéke (95%-os CI)	Analit S/CO Percentilis		
		2,5.	50.	97,5.		2,5.	50.	97,5.
MS751 sejtek (0,005 sejt)	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 sejtek (0,008 sejt)	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 sejtek (0,02 sejt)	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
1-es HPV-negatív klinikai minta	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
2-es HPV-negatív klinikai minta	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
1-es PreservCyt oldat	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
2-es PreservCyt oldat	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

24. táblázat: Aptima HPV teszt 1. pontossági vizsgálat: a jel variabilitása a panel várható pozitív eredménnyel rendelkező elemei esetén

Panel leírása (kópia vagy sejt / reakció)	n	S/CO átlaga	Berendezések között		Operátorok között		Sarzsok között		Munkalisták között		Munkalistán belül		Összesen	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
1-es magas HPV -pozitív klinikai minta	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
2-es magas HPV -pozitív klinikai minta	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 kópia)	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 kópia)	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
1-es alacsony HPV -pozitív klinikai minta	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
2-es alacsony HPV -pozitív klinikai minta	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
3-es alacsony HPV -pozitív klinikai minta	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
4es alacsony HPV -pozitív klinikai minta	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 kópia)	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 kópia)	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 sejtek (0,63 sejt)	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 sejtek (0,35 sejt)	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 sejtek (0,90 sejt)	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 = variációs együttható; IVT = *in vitro* transzkriptum; SD = szórás

*Tizenkét (12) minta esetén érvénytelen volt az Aptima HPV teszt eredménye (1 HPV-magas pozitív 1-es klinikai minta, 1 HPV-magas pozitív 2-es klinikai minta, 1 HPV 16 IVT (1830 kópia), 1 HPV 18 IVT (1550 kópia), 1 HPV-alacsony pozitív 1-es klinikai minta, 6 HPV 16 IVT (183 kópia) és 1 SiHa (0,90 sejt) esetén).

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

25. táblázat: Aptima HPV teszt 2. pontossági vizsgálat: a jel variabilitása a panel várható pozitív eredménnyel rendelkező elemei esetén

Panel leírása (kópia vagy sejt / reakció)	n	S/CO átlaga	Berendezések között		Operátorok között		Sarzsok között		Munkalisták között		Munkalistán belül		Összesen	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
1-es magas HPV -pozitív klinikai minta	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
2-es magas HPV -pozitív klinikai minta	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 kópia)	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 kópia)	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
1-es alacsony HPV -pozitív klinikai minta	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
2-es alacsony HPV -pozitív klinikai minta	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
3-es alacsony HPV -pozitív klinikai minta	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
4-es alacsony HPV -pozitív klinikai minta	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 kópia)	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 kópia)	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 sejtek (0,63 sejt)	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 sejtek (0,35 sejt)	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 sejtek (0,90 sejt)	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 = variációs együttható; IVT = *in vitro* transzkriptum; SD = szórás

*Hat minta esetén érvénytelen Aptima HPV teszteredmény született (1 HPV-magas pozitív 1-es klinikai minta, 1 HPV 16 IVT (1830 kópia), 1 HPV-alacsony pozitív 3-as klinikai minta és 3 HPV 18 IVT (155 kópia) esetén).

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

Keresztreakció

Megjegyzés: Az Aptima HPV vizsgálat potenciálisan keresztreakciót mutató mikroorganizmusokkal való vizsgálata a Tigris DTS rendszeren történt. Az Aptima HPV vizsgálatot először 2008-ban indították el a Tigris DTS rendszeren. Az indikációk körének bővítésével 2011-ben az Aptima HPV vizsgálatot a Panther rendszeren is használni kezdték. A Panther rendszer a Tigris DTS rendszer alternatívájaként használható kisebb készülékplatform. Mindkét rendszer a diagnosztikai vizsgálatoknál használt nukleinsav-amplifikációs tesztek teljes automatizálására szolgál. A vizsgálat Panther rendszeren nyújtott teljesítőképességének alátámasztása egy kiválasztott, a Tigris DTS rendszeren elvégzett teljesítőképességi vizsgálat alapján történt.

Az Aptima HPV vizsgálat analitikai specifitásának értékelése során PreservCyt tápoldatot hígítottak 1:2,9 arányban STM oldattal, majd ezt adalékolták tenyésztett baktériumokkal,

élesztőgombákkal vagy gombákkal, tenyésztett vírussal vagy alacsony kockázatot jelentő HPV *in vitro* transzkriptumával. A felhasznált mikroorganizmusokat és vizsgálati koncentrációkat a 26. táblázat tartalmazza. Annak megítélése, hogy egy adott mikroorganizmus jelenléte hatással van-e a teszt specificitására, a pozitivitás alapján történt. Keresztreakció megfigyelhető volt a HPV alacsony kockázatot jelentő 26-os, 67-es, 70-es és 82-es genotípusaival, azonban semmilyen más, vizsgált mikroorganizmus esetében nem volt megfigyelhető.

26. táblázat: Analitikai specificitási panel: Keresztreaktivitást nem mutató mikroorganizmusok és koncentráció

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

26. táblázat: Analitikai specificitási panel: Keresztreaktivitást nem mutató mikroorganizmusok és koncentráció (*continued*)

Mikroorganizmus	Teszt Keresztreakciót nem mutató koncentráció	Mikroorganizmus	Teszt Keresztreakciót nem mutató koncentráció
Vírusok			
Adenovirus 2	1x10 ⁷ vp/mL	Herpes simplex vírus 1	2,5x10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Cytomegalovírus	5,6x10 ² TCID ₅₀ /mL	Herpes simplex vírus 2	5x10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Epstein-Barr vírus	4,3x10 ⁶ vp/mL	SV40	1,2x10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
HIV-1	1,0x10 ⁶ kópia/mL		
Nem célzott HPV-genotípusok			
HPV 6	2,5x10 ⁶ kópia/mL	HPV 61	2,5x10 ⁶ kópia/mL
HPV 11	2,5x10 ⁶ kópia/mL	HPV 67	1 kópia/mL
HPV 26	2,5 kópia/mL	HPV 69	2,5x10 ⁶ kópia/mL
HPV 30	2,5x10 ⁶ kópia/mL	HPV 70	1 kópia/mL
HPV 34	2,5x10 ⁶ kópia/mL	HPV 71	2,5x10 ⁶ kópia/mL
HPV 42	2,5x10 ⁶ kópia/mL	HPV 73	2,5x10 ⁶ kópia/mL
HPV 43	2,5x10 ⁶ kópia/mL	HPV 81	2,5x10 ⁶ kópia/mL
HPV 44	2,5x10 ⁶ kópia/mL	HPV 82	1 kópia/mL
HPV 53	2,5x10 ⁶ kópia/mL	HPV 85	2,5x10 ⁶ kópia/mL
HPV 54	2,5x10 ⁶ kópia/mL		

vp = vírusrészecske CFU = telepképző egység; TCID₅₀ = a szövettenyészetek 50%-át megfertőző dózis

Megjegyzés: Azok a típusok félkövérrel szedettek, amelyek között keresztreakció (>5%-os pozitívítás) volt megfigyelhető a táblázatban feltüntetettnél magasabb koncentráció esetén.

Az Aptima HPV vizsgálat mikroorganizmusok jelenlétében történő analitikai szenzitivitását a 26. táblázatban bemutatott pannellel megegyező pannelen vizsgálták, amelyet alacsony koncentrációjú HPV-fertőzött SiHa sejtekkel (1 sejt/reakció) is adalékoltak. Annak megítélése, hogy egy adott mikroorganizmus jelenléte hatással van-e a teszt szenzitivitására, a pozitívítás alapján történt. Az Aptima HPV vizsgálat szenzitivitására a vizsgált mikroorganizmusok közül egyik sem volt hatással.

Interferencia

Megjegyzés: Az Aptima HPV vizsgálat potenciálisan zavaró hatású anyagokkal való tesztelése a Tigris DTS rendszeren történt. Az Aptima HPV vizsgálatot először 2008-ban indították el a Tigris DTS rendszeren. Az indikációk körének bővítésével 2011-ben az Aptima HPV vizsgálatot a Panther rendszeren is használni kezdték. A Panther rendszer a Tigris DTS rendszerhez képest kisebb, alternatívaként használható készülékplatform. Mindkét rendszer a diagnosztikai vizsgálatoknál használt nukleinsav-amplifikációs tesztek teljes automatizálására szolgál. A vizsgálat Panther rendszeren nyújtott teljesítőképességének alátámasztása egy kiválasztott, a Tigris DTS rendszeren elvégzett teljesítőképességi vizsgálat alapján történt.

A 27. táblázatban felsorolt anyagokat egyenként 1 és 10 v/v%-os vagy w/v%-os koncentrációban PreservCyt oldatba adalékolták, majd STM oldattal hígították az Aptima HPV vizsgálat elvégzése előtt. Minden anyag vizsgálatát elvégezték HPV-fertőzött, tenyésztett sejtek (SiHa, 3 sejt/reakció) jelenlétében és hiányában is. Interferencia a hét síkosítószer közül két, polikvaternium 15 tartalmú szernél, továbbá az öt gombaellenes szer közül egy, tiokonazol tartalmú szernél volt megfigyelhető. Semmilyen más vizsgált szer esetében nem volt megfigyelhető interferencia.

27. táblázat: Az Aptima HPV vizsgálattal való lehetséges interferencia szempontjából tesztelt anyagok

Termékkategória	Termék márkanéve vagy típusa	Legmagasabb vizsgált koncentráció*, amely nem befolyásolta a teszt teljesítőképességét
Síkósítószer	KY síkosító permet	10 v/v%
	KY melegítő zselé	10 w/v%
	KY melegítő folyadék	10 v/v%
	CVS márkájú síkosítószer	10 w/v%
	Target márkájú melegítő masszázsoldat és síkosítószer	10 v/v%
	Astroglide síkosítószer	0,3% w/v (0,075 w/v%-os tesztminta)
	Target márkájú folyékony síkosító	0,1% v/v (0,025 v/v%-os tesztminta)
Spermicid	Gynol II vaginális fogamzásgátló, eredeti formula	10 w/v%
	Gynol II vaginális fogamzásgátló, extra erős	10 w/v%
	Delfen vaginális fogamzásgátló hab	10 w/v%
	Encare vaginális fogamzásgátló	10 w/v%
	Conceptrol vaginális fogamzásgátló	10 w/v%
Gombaellenes/ viszketés elleni szer	Vagisil Maximum Strength	10 w/v%
	Monistat Soothing Care	10 w/v%
	Monistat 3 kombinált csomag	10 w/v%
	Target márkájú Tioconazole 1	0,3% w/v (0,075 w/v%-os tesztminta)
	Target márkájú Miconazole 3	10 w/v%
Jégecet	EMD M/N AX0073-11	10 v/v%
Teljes vér	Teljes vér	10 v/v%

*Polikvaternium 15 tartalmú síkosítószer.

ThinPrep 2000 feldolgozó készülékkel feldolgozott ThinPrep folyékony citológiai minták, citológia előtt és után

A ThinPrep folyékony Pap klinikai minták egyenértékűségének bizonyítására a ThinPrep 2000 feldolgozó készüléken történő feldolgozás előtt és után eltávolított alikvotokkal végeztek vizsgálatokat. Ötven (50) elő- és utófeldolgozott mintapárt teszteltek mindhárom reagenstétellel, összesen 150 mintasorozaton. Az elő- és utófeldolgozott minták közötti általános megfelelés 96,0% (95%-os konfidenciaintervallum: 91,6%–98,2%) volt. A pozitív megfelelés (az utófeldolgozott mintákat referenciaként használva) 95,6% (95%-os konfidenciaintervallum: 89,2%–98,3%), a negatív megfelelés pedig 96,6% (95%-os konfidenciaintervallum: 88,5%–99,1%) volt. A kappá együttható 0,92 volt.

ThinPrep 5000 feldolgozó készülékkel feldolgozott ThinPrep folyékony citológiai minták, citológia előtt és után

Vizsgálatot végeztek az Aptima HPV teszttel vizsgált ThinPrep folyékony citológiai minták PreservCyt oldatban, a ThinPrep 5000 feldolgozó készüléken történő feldolgozás előtti és utáni megfelelésének meghatározására. Összesen 200 mesterségesen létrehozott ThinPrep folyékony citológiai mintát (100 HPV pozitív, 100 HPV negatív) értékelték az Aptima HPV vizsgálattal a ThinPrep 5000 feldolgozó készüléken történő feldolgozás előtt és után. A vizsgálat összehasonlítható teljesítőképességet mutatott a citológia előtti és utáni minták között minden vizsgált koncentrációnál (28. táblázat).

28. táblázat: Citológia előtti és utáni mintaeredmények

		Citológia előtt			
		Pozitív minták (C95 felett)		Negatív minták (C95 alatt)	
		~10X LoD-nek megfelelő koncentrációban HeLa-val adalékolva (95%-os CI)	1,5-3X LoD-nek megfelelő koncentrációban HeLa-val adalékolva (95%-os CI)	0,05X LoD-nek megfelelő koncentrációban HeLa-val adalékolva (95%-os CI)	Adalékolás nélkül (95%-os CI)
Citológia után	Pozitív százalékos megfelelés	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	
	Negatív százalékos megfelelés	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
Összesen	20	80	40	60	

CI = konfidenciaintervallum

Genesis feldolgozó készülékkel feldolgozott ThinPrep folyékony citológiai minták, citológia előtt és után

A vizsgálatokat a ThinPrep folyékony Pap klinikai vizsgálati minták egyenértékűségének bizonyítására végezték el, a Genesis feldolgozó készüléken történő feldolgozás előtt és után eltávolított alikvotokkal. Minden egyes előfeldolgozott mintából két egyedi alikvotot vizsgáltak. Azon minták esetében, ahol a két feldolgozás előtti alikvot eredményei megegyeztek, egy összetett, feldolgozás előtti referenciaeredményt használtak az ugyanabból a mintából származó, feldolgozás utáni alikvot eredményével való megfelelés kiszámításához. Az összetett referenciaeredménnyel rendelkező 2068 minta esetében az elő- és utófeldolgozási eredmények közötti általános megfelelés 98,2% (95%-os konfidenciaintervallum 97,5–98,7%) volt. A pozitív megfelelés 97,9% (95%-os konfidenciaintervallum 94,7–99,2%), a negatív megfelelés pedig 98,2% (95%-os konfidenciaintervallum: 97,5–98,7%) volt.

Irodalomjegyzék

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. **110(5)**:525-41.
2. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. **108(3)**:329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. **108(6)**:945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. **189**:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **90(12)**:5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. **325(7364)**: 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. **16(1)**:1-17.
7. **Li N., S. Franceschi, R. Howell-Jones, P. J. Snijders, G. M. Clifford.** 2010. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, n/a. doi: 10.1002/ijc.25396.
8. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol.* **73(1)**: 65-70.
9. **Baseman J.G., and L.A. Koutsky.** 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. **32 Suppl 1**:S16-24.
10. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. **64(3)**:211-5.
11. **Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, et al.** Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010; **20(8)**:1411-4.
12. **Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al.** Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; **49(2)**:557-64.
13. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al.** Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer Journal international du cancer*. 2011;**129**:691-701.
14. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Smith JS.** Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecologic Oncology*. 2012;**125**:175-80.
15. **Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al.** Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;**23(3)**:513-8.
16. **Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al.** Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer*. 2013;**108**:908-13.
17. **Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Bonde J, Rygaard C, Lyng E.** Prevalence of human papillomavirus infection in unselected SurePath samples using the APTIMA HPV mRNA assay. *The Journal of Molecular Diagnostics*:2013;**15(5)**:670-7.
18. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lyng E.** A daunting challenge: human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *European Journal of Cancer*. 2015;**51**:1456-66.
19. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lyng E.** Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. *PLoS One*. 2016 Jan **20**;11(1):e0147326.
20. **Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, Lyng E, Rygaard C, Bonde J.** Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split-sample study. *BMC Cancer*. 2016;**16**:510.
21. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lyng E.** Differential Detection of Human Papillomavirus Genotypes and Cervical Intraepithelial Neoplasia by Four Commercial Assays. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016;**54(11)**:2669-2675.
22. **Rebolj M, Njor S, Lyng E, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Bonde J.** Referral population studies underestimate differences between human papillomavirus assays in primary cervical screening. *Cytopathology*. 2017;**28(5)**:419-428.
23. **Heideman DAM, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al.** The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;**51(11)**:3653-7.
24. **Pyne MT, Hamula CL, Tardif K, Law C, Schlaberg R.** High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. *Journal of Virological Methods*. 2015;**221**:95-9.
25. **Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, et al.** Head-to-Head Comparison of the RNA368 Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;**53**:2509-16.

26. **Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al.** Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;57(1):e01177-18.
27. **Maggino T, 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.

Kapcsolattartási adatok és Felülvizsgálati előzmények



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

Az országspecifikus műszaki támogatás és ügyfélszolgálat e-mail-címéért és telefonszámáért látogasson el a következő honlapra: www.hologic.com/support.

Az Európai Unióban az eszközzel kapcsolatban bekövetkezett súlyos eseményeket jelenteni kell a gyártónak és a felhasználó székhelye és/vagy a beteg lakóhelye szerinti tagállam illetékes hatóságának.

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

A SurePath és a PrepStain a TriPath Imaging, Inc. védjegyei.

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

Ezt a terméket egy vagy több, a www.hologic.com/patents címen felsorolt egyesült államokbeli szabadalom védheti.

©2016-2023 Hologic, Inc. Minden jog fenntartva.

AW-22202-2801 001. vált.

2023-03

Felülvizsgálati előzmények	Dátum	Leírás
AW-22202 001. vált.	2023. március	<ul style="list-style-type: none"> Az Aptima™ HPV Assay (Panther™ rendszer) vizsgálat használati utasításának AW-22202 001. változata az AW-14517 007. változat alapján készült az IVDR-nek való megfelelés érdekében. A Rendeltetésszerű használat frissítése a Tigris DTS rendszeren való használatra vonatkozó hivatkozás eltávolításával. A biztonságosságra és a teljesítőképességre vonatkozó összefoglaló szakasz hozzáadása EU H-mondatok frissítése. A Figyelmeztetések és óvintézkedések, a Reagensek tárolására és kezelésére vonatkozó követelmények, a Mintavétel és tárolás, a Biztosított reagensek és anyagok, a Szükséges, de külön kapható anyagok, a Panther rendszer teszteljárás, a Korlátozások, a Vizsgálat pontossági táblázatai, a Keresztreaktivitás, az Interferencia és az Irodalomjegyzék szakaszok frissítése. Kapcsolattartási adatok frissítve, beleértve: EK-képviselő, CE-jelölés, ausztrál képviselő adatai és műszaki támogatás Egyéb stílusbeli és formázási frissítések.