

Aptima™ HPV analīze (Sistēma Panther™)

Lietošanas pamācība
Lietošanai *in vitro* diagnostikā
Tikai eksportēšanai no ASV.

Vispārīga informācija	2
Paredzētais lietojums	2
Testa kopsavilkums un skaidrojums	2
Procedūras principi	3
Drošuma un veiktspējas kopsavilkums	4
Brīdinājumi un piesardzības pasākumi	4
Reaģentu uzglabāšanas un apstrādes prasības	6
Paraugu ņemšana un uzglabāšana	7
Sistēma Panther	9
Komplektācijā iekļautie reaģenti un materiāli	9
Nepieciešamie materiāli, kas pieejami atsevišķi	10
Papildu materiāli	11
Sistēmas Panther testa procedūra	11
Piezīmes par procedūru	13
Kvalitātes kontroles procedūras	14
Testa interpretācija	15
Ierobežojumi	16
Gaidāmie sistēmas Panther rezultāti: augsta riska cilvēka papilomas vīrusa matricēs ribonukleīnskābes (mRNS) izplatība	18
Testa veiktspēja sistēmā Panther	22
Bibliogrāfija	51
Kontaktinformācija un pārskatīto izdevumu vēsture	53

Vispārīga informācija

Paredzētais lietojums

Aptima HPV tests ir mērķa amplifikācijas nukleīnskābes zondes tests cilvēka papilomas vīrusa (HPV) 14 augsta riska tipu (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68) E6/E7 vīrusa informatīvās ribonukleīnskābes (matrices ribonukleīnskābes jeb mRNS) *in vitro* kvalitatīvai noteikšanai. Aptima HPV tests neizšķir 14 augsta riska tipus.

- Aptima HPV testu ir paredzēts lietot, lai noteiktu kolposkopijas nepieciešamību tādu pacientu skrīningam, kurām dzemdes kakla citoloģiskajā pārbaudē ir konstatētas atipiskās zvīņojošās šūnas ar nenoteiktu nozīmīgumu (ASC-US). Šī testa rezultāti neaizstāj kolposkopijas veikšanu sievietēm.
- Aptima HPV testu var izmantot skrīningam kopā ar dzemdes kakla citoloģijas pārbaudi (koptestēšana), lai novērtētu augsta riska cilvēka papilomas vīrusa tipu klātbūtni vai neesamību. Šī informācija kopā ar ārsta nodrošinātu citoloģijas vēstures un citu riska faktoru novērtējumu, un ar profesionālajām vadlīnijām var tikt izmantota pacientu terapijas vadībai.
- Aptima HPV testu var izmantot kā pirmās līnijas primārā skrīninga testu ar vai bez dzemdes kakla citoloģijas, lai identificētu sievietes, kurām ir paaugstināts dzemdes kakla vēža risks, vai konstatētu audu izmaiņas ar augstu ļaundabīguma pakāpi. Šī informācija kopā ar ārsta nodrošinātu pacienta skrīninga vēstures un citu riska faktoru novērtējumu, kā arī ar profesionālajām vadlīnijām, var tikt izmantota pacientu terapijas vadībai.

Aptima HPV Assay (Aptima HPV analīzi) var izmantot šādu paraugu tipu testēšanai sistēmā Panther: dzemdes kakla paraugi, kas savākti ThinPrep™ Pap Test flakonos, kas satur PreservCyt™ šķīdumu pirms vai pēc Pap apstrādes, dzemdes kakla paraugi, kas savākti ar Aptima dzemdes kakla paraugu savākšanas un transportēšanas komplektu, vai SurePath konservanta šķīdumā savākti dzemdes kakla paraugi.

Testa kopsavilkums un skaidrojums

Dzemdes kakla vēzis ir viena no visbiežāk sastopamajām vēža formām sievietēm visā pasaulē. Cilvēka papilomas vīruss ir cēlonisks aģents, kas izraisa vairāk nekā 99% no visiem dzemdes kakla vēža gadījumiem.^{1, 2, 3} Cilvēka papilomas vīruss ir plaši izplatīts DNS vīruss, kas tiek pārnesti seksuāli transmisīvā ceļā un sastāv no vairāk nekā 100 genotipiem.¹

Cilvēka papilomas vīrusa genoms ir gredzenveida dubultspirāles DNS, kuras garums ir aptuveni 7900 bāzu pāri. Genomam ir astoņi daļēji pārklājošies atvērtie nolasišanas rāmji. Ir seši agrīnie (E) gēni, divi vēlīnie (L) gēni un viens netranslēts garš kontroles reģions. L1 un L2 gēni kodē primārās un sekundārās apvalka olbaltumvielas. Agrīnie gēni regulē cilvēka papilomas vīrusa replikāciju. E6 un E7 gēni no augsta riska cilvēka papilomas vīrusa genotipiem ir zināmi kā onkogēni. Olbaltumvielas, kas ekspresētas no E6/E7 policistroniskas matrices ribonukleīnskābes, izmaina šūnu p53 un retinoblastomas olbaltumvielu funkcijas, izraisot šūnas cikla kontrolpunktu destrukciju un šūnas genoma nestabilitāti.^{6, 5}

Četrpadsmit HPV (*human papilloma virus* — HPV) genotipi tiek uzskatīti par patogēniem vai saistītiem ar augstu dzemdes kakla slimību risku.⁵ Vairākos pētījumos ir noteikta genotipu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 un 68 saistība ar slimības progresiju.^{2, 6, 7} Sievietēm, kuras ir hroniski inficētas ar kādu no šiem tipiem, ir paaugstināts smagas displāzijas vai dzemdes kakla karcinomas attīstības risks.^{5, 8}

Cilvēka papilomas vīrusa infekcijas ir ļoti bieži sastopamas, un lielākā daļa sieviešu pārslimo cilvēka papilomas vīrusa infekciju 6–12 mēnešu laikā.^{4, 2} Cilvēka papilomas vīrusa nukleīnskābju

klātbūtne neliecina par dzemdes kakla displāzijas vai dzemdes kakla vēža klātbūtni. Tomēr efektīva dzemdes kakla vēža noteikšanas metode ir vērsta uz šiem onkogēnajiem cilvēka papilomas vīrusa elementiem, kas veicina hronisku vīrusu infekciju un šūnu transformāciju.³

Aptima HPV testa klīniskā veikspēja dzemdes kakla vēža primārajā skrīningā

Aptima HPV analīzes klīniskā veikspēja, izmantojot primārā skrīninga metodē, ir pētīta vairākos pētījumos, kurus veica neatkarīgi pētnieki. Vismaz 25 recenzētās publikācijās¹¹⁻³⁵ par 15 dažādiem klīniskajiem pētījumiem aprakstīta Aptima HPV analīzes veikspēja primārā skrīninga ietvaros sievietēm no vienpadsmit valstīm (Ķīnas, Kanādas, Francijas, Meksikas, Anglijas, Dānijas, Nīderlandes, Amerikas Savienotajām Valstīm, Vācijas, Zviedrijas un Taizemes). Šajos pētījumos iegūtie dati liecina, ka Aptima HPV analīzes klīniskā veikspēja ir pielīdzināma citu klīniski validētu HPV testu veikspējai, testu izmantojot dzemdes kakla priekšvēža un vēža primārajam skrīningam.

Procedūras principi

Aptima HPV testā ietilpst trīs galvenie posmi, kas tiek veikti vienā mēģenē: mērķa tveršana, mērķa amplifikācija, izmantojot transkripcijas mediētu amplifikāciju (TMA),⁴² un amplifikācijas produktu noteikšana (amplikons), izmantojot hibridizācijas aizsardzības testu (Hybridization Protection Assay — HPA).⁴³ Testā ietilpst iekšējais kontrolšķidrums (IC) nukleīnskābes tveršanas, amplifikācijas un noteikšanas pārraudzībai, kā arī operatora un instrumenta kļūdu pārraudzībai.

Paraugi tiek savākti vai pārnesti uz mēģeni, kurā ir paraugu transportēšanas vide (STM), kas izraisa šūnu līzi, atbrīvo matricas ribonukleīnskābi un aizsargā no degradācijas uzglabāšanas laikā. Aptima HPV testa izpildes laikā mērķa matricas ribonukleīnskābe tiek izolēta no parauga, izmantojot tveršanas oligomērus, kas tiek piesaistīti magnētiskām mikrodaļiņām. Tveršanas oligomēri satur sekvenču, kas papildina noteiktus HPV matricas ribonukleīnskābes mērķa molekulu apgabalus, kā arī dezoksiadenozīna atlieku virkni. Hibridizācijas darbības laikā sekvencēm atbilstošie tveršanas oligomēru apgabali tiek piesaistīti noteiktiem HPV matricas ribonukleīnskābes mērķa molekulas apgabaliem. Pēc tam, samazinot reakcijas temperatūru līdz istabas temperatūrai, šķīdumā tiek iztverts tveršanas oligomērs: mērķa komplekss. Šī temperatūras samazinājuma dēļ var notikt hibridizācija starp tveršanas oligomēra dezoksiadenozīna apgabalu un pie magnētiskajām daļiņām kovalenti saistītajām poli-dezoksitimidīna molekulām. Mikrodaļiņas, tostarp tām piesaistītās tvertās HPV matricas ribonukleīnskābes mērķa molekulas, ar magnētiem tiek aizvirzītas uz reakcijas mēģenes sānu, un virsslānis tiek aspirēts. Daļiņas tiek nomazgātas, lai atbrīvotos no parauga matricas atliekām, kas var saturēt amplifikācijas inhibitorus.

Pēc mērķa tveršanas pabeigšanas tiek veikta HPV matricas ribonukleīnskābes amplifikācija, izmantojot TMA jeb transkripcijas mediētu nukleīnskābes amplifikācijas metodi, kurā tiek izmantoti divi fermenti, Moloneja peļu leikēmijas vīrusa (MMLV) apgrieztā transkriptāze un T7 RNS polimerāze. Apgrieztā transkriptāze tiek izmantota, lai izveidotu mērķa matricas ribonukleīnskābes sekvenču DNS kopiju, kurā ietilpst T7 RNS polimerāzes promotera sekvenču. T7 RNS polimerāze no DNS kopijas šablona izveido vairākas RNS amplikona kopijas.

Amplikona noteikšanu nodrošina hibridizācijas aizsardzības tests (HPA), izmantojot vienspirāles nukleīnskābes zondes ar hemiluminiscentiem marķieriem, kas papildina amplikonu. Marķētās nukleīnskābes zondes specifiski hibridizējas ar amplikonu. Izlases reaģents atšķir hibridizētās un nehibridizētās zondes, deaktivējot nehibridizēto zonu marķierus. Noteikšanas darbības laikā ar RNS:DNS marķēto hibrīdu izstarotā gaisma tiek mērīta kā fotonu signāli un luminometrā izteikta relatīvajās gaismas vienībās (RLU). Galīgie testa rezultāti tiek interpretēti atbilstoši analīta signāla un robežvērtības (S/CO) attiecībai.

Drošuma un veiktspējas kopsavilkums

DVK (Drošuma un veiktspējas kopsavilkums) ir pieejams Eiropas medicīnisko ierīču datubāzē (Eudamed), un ir saistīts ar ierīču identifikatoriem (Pamata UDI-DI). Lai atrastu Aptima HPV DVK, apskatiet pamata unikālo ierīces identifikatoru (BUDI): **54200455DIAGAPHPVBR**.

Brīdinājumi un piesardzības pasākumi

- A. Lietošanai *in vitro* diagnostikā.
- B. Profesionālai lietošanai.
- C. Papildinformāciju par specifiskiem brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem skatiet sistēmas *Panther/Panther Fusion operatora rokasgrāmatās*.

Saistībā ar laboratoriju

- D. Izmantojiet tikai komplektācijā iekļautos vai norādītos vienreiz lietojamās laboratorijas izstrādājumus.
- E. Ievērojiet laboratorijai atbilstošos standarta piesardzības pasākumus. Darba vietā neēdiet, nedzeriet un nesmēķējiet. Darbā ar paraugiem un komplekta reaģentiem lietojiet vienreizējās lietošanas cimdus bez talka, aizsargbrilles un laboratorijas halātu. Pēc darba ar paraugiem un komplekta reaģentiem rūpīgi nomazgājiet rokas.
- F. **Brīdinājums! Kairinoša un korozīva viela.** Izvairieties no līdzekļa Auto Detect 2 saskares ar ādu, acīm un gļotādu. Ja šis šķidrums nonāk saskarē ar ādu vai acīm, mazgājiet attiecīgo vietu ar ūdeni. Ja šis šķidrums tiek nejauši izšļakstīts, pirms saslaucīšanas atšķaidiet izlijušo šķidrumu ar ūdeni.
- G. Darba virsmas, pipetes un cits aprīkojums ir regulāri jāatsārņo ar 2,5–3,5% (no 0,35 M līdz 0,5 M) nātrija hipohlorīta šķīdumu. Papildinformāciju skatiet sadaļā *Sistēmas Panther testa procedūra*.

Saistībā ar paraugiem


- H. Lai nodrošinātu parauga integritāti, paraugu pārvadāšanas un glabāšanas laikā nodrošiniet atbilstošu temperatūru. Paraugu stabilitāte nav novērtēta transportēšanas un uzglabāšanas apstākļos, kas atšķiras no ieteicamajiem.
- I. Uz paraugu ņemšanas/pārnesšanas komplekta norādītais derīguma termiņš attiecas uz paraugu ņemšanas/pārnesšanas vietu, nevis uz testēšanas iestādi. Ja paraugi, kuri ir ņemti/pārnesti pirms šī derīguma termiņa, tiek transportēti un uzglabāti atbilstoši lietošanas instrukcijā sniegtajiem norādījumiem, tie ir derīgi testēšanai pat tad, ja derīguma termiņš ir pagājis.
- J. Paraugi var būt infekciozi. Veicot šo testu, ievērojiet vispārējos piesardzības pasākumus. Laboratorijas vadītājam ir jānosaka piemērotas lietošanas un likvidēšanas metodes. Šo procedūru drīkst veikt tikai darbinieki, kuri ir atbilstoši apmācīti rīkoties ar infekcioziem materiāliem.
- K. Darbā ar paraugiem nepieļaujiet savstarpēju piesārņošanu. Pārliecinieties, vai paraugu tvertnes savstarpēji nesaskaras, un izmetiet izlietos materiālus, nepārvietojot pāri atvērtām tvertnēm. Ja cimdi nonāk saskarē ar paraugu, tie ir jāmaina.

- L. Dažkārt pēc caurduršanas šķidrums var izplūst no mēģenes vāciņa. Papildinformāciju skatiet sadaļā *Sistēmas Panther testa procedūra*.
- M. ThinPrep šķidrie citoloģiskie paraugi un cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas komplekta paraugi ir jānoraida, ja parauga mēģenē ir atstāta paraugu savākšanas ierīce.
- N. SurePath šķidrie citoloģiskie paraugi ir jānoraida, ja flakonā nav paraugu savākšanas ierīces.

Saistībā ar testu

- O. Glabājiet reaģentus norādītajā temperatūrā. Izmantojot nepareizi uzglabātus reaģentus, var tikt ietekmēta testa veikspēja.
- P. Nepieļaujiet reaģentu mikrobioloģisku un ribonukleāzes piesārņošanu.
- Q. Komplektu nedrīkst izmantot pēc tā derīguma termiņa beigām.
- R. Nemainiet vietām, nemaisiet un neapvienojiet testa reaģentus vai kalibrēšanas šķīdumus no komplektiem, kuriem ir dažādi partijas numuri.
- S. Aptima analīzes šķīdumi un Aptima automātiskās noteikšanas reaģenti nav iekļauti galvenajā partijā, drīkst lietot jebkuru partiju.
- T. Lai iegūtu precīzus testa rezultātus, testa reaģenti ir rūpīgi jāsavajauc.
- U. Jāizmanto uzgaļi ar hidrofobiem aizbāžņiem.
- V. Daži šajā komplektā iekļautie reaģenti ir marķēti ar riska un drošības simboliem.

Piezīme. Informācija par bīstamību atbilst ES drošības datu lapu (SDS) klasifikācijai. Lai iegūtu jūsu reģionam atbilstošu informāciju par bīstamību, skatiet jūsu reģionam atbilstošu drošības datu lapu, kas ir pieejama drošības datu lapu bibliotēkas vietnē www.hologicsds.com. Vairāk informācijas par simboliem skatiet simbolu skaidrojumā tīmekļa vietnē <https://www.hologic.com/package-inserts>.

Informācija par bīstamību atbilstoši ES klasifikācijai	
	<p>Selekcijas reaģents BORSKĀBE 1–5%</p> <p>BRĪDINĀJUMS H315 — izraisa ādas kairinājumu H319 — izraisa nopietnu acu kairinājumu</p>
—	<p>Mērķa tveršanas reaģents HEPES 5–10% ETILĒNDIAMĪNTETRAETIĶSKĀBE (EDTA) 1–5% Litija hidroksīds, monohidrāts 1–5%</p> <p>—</p> <p>H412 — kaitīgs ūdens organismiem, ar ilgstošu iedarbību P273 — nepieļaut nonākšanu apkārtējā vidē P280 — valkāt aizsargbrilles/sejas aizsarglīdzekļus</p>
—	<p>Amplifikācijas reaģents HEPES 25–30%</p> <p>—</p> <p>H412 — kaitīgs ūdens organismiem, ar ilgstošu iedarbību P273 — nepieļaut nonākšanu apkārtējā vidē P280 — valkāt aizsargbrilles/sejas aizsarglīdzekļus</p>

—	—	<p>Enzīmu reaģents <i>HEPES 1–5%</i></p> <p>H412 — kaitīgs ūdens organismiem, ar ilgstošu iedarbību. P273 — nepieļaut nonākšanu apkārtējā vidē P280 — valkāt aizsargbrilles/sejas aizsarglīdzekļus.</p>
—	—	<p>Zondes reaģents <i>LAURILSULFĀTA LITIJA SĀLS 35–40%</i> <i>DZINTARSKĀBE 10–15%</i> <i>LITIJA HIDROKSĪDS, MONOHIDRĀTS 10–15%</i></p> <p>H412 — kaitīgs ūdens organismiem, ar ilgstošu iedarbību P273 — nepieļaut nonākšanu apkārtējā vidē P280 — valkāt aizsargbrilles/sejas aizsarglīdzekļus</p>

Reaģentu uzglabāšanas un apstrādes prasības

Reaģentus nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa datuma, kas norādīts uz flakoniem. Papildu norādījumus par uzglabāšanu skatiet tālāk.

- A. Šie reaģenti pēc saņemšanas ir jāuzglabā 2–8 °C temperatūrā (atdzesēti):
- HPV amplifikācijas reaģents
 - HPV fermentu reaģents
 - HPV zondēšanas reaģents
 - HPV iekšējā kontrolšķīduma reaģents
 - HPV pozitīvi kalibrēšanas šķīdumi un negatīvi kalibrēšanas šķīdumi
- B. Šie reaģenti ir jāuzglabā 15–30 °C temperatūrā (istabas temperatūrā):
- HPV amplifikācijas šķīdinātājs
 - HPV fermentu šķīdinātājs
 - HPV zondēšanas šķīdinātājs
 - HPV mērķa tveršanas reaģents
 - HPV izlases reaģents
- C. Šie reaģenti pēc sagatavošanas ir stabili 30 dienas, ja tiek uzglabāti 2–8 °C temperatūrā:
- HPV amplifikācijas reaģents
 - HPV fermentu reaģents
 - HPV zondēšanas reaģents
- D. Darba mērķa tveršanas reaģents (wTCR) ir stabils 30 dienas, ja to uzglabā 15–30 °C temperatūrā. Neatdzesējiet.
- E. Izmetiet neizmantotos, lietošanai sagatavotos reaģentus un darba mērķa tveršanas reaģentu (wTCR) pēc 30 dienām vai arī pēc galvenās partijas derīguma termiņa beigām (atkarībā no tā, kurš datums iestājas pirmais).
- F. Aptima HPV analīzes reaģenti ir stabili kopumā 72 stundas, ja tie tiek glabāti sistēmā Panther.
- G. Zondēšanas reaģents un lietošanai sagatavotais zondēšanas reaģents ir gaismjūtīgs. Uzglabājiet reaģentus vietā, kas pasargāta no gaismas iedarbības.
- H. **Nesaldējiet reaģentus.**

Paraugu ņemšana un uzglabāšana

A. Paraugu ņemšana un apstrāde

ThinPrep šķidrie citoloģiskie paraugi

1. Savāciet dzemdes kakla paraugus ThinPrep dzemdes kakla citoloģiskās pārbaudes flakonos, kuros ir PreservCyt šķīdums, izmantojot slotiņveida savākšanas ierīces vai citoloģiskās slotiņas/špāteles atbilstoši ražotāja norādījumiem.
2. Pirms vai pēc apstrādes ar ThinPrep 2000 procesoru, ThinPrep 5000 procesoru, ThinPrep 5000 procesoru ar automātisko ielādētāju vai ThinPrep Genesis procesoru, pārnesiet
1 ml ThinPrep šķidrums citoloģijas parauga Aptima paraugu pārvešanas mēģenē atbilstīgi norādījumiem Aptima paraugu pārvešanas komplekta un Aptima pārvešanas šķīduma lietošanas instrukcijā.

SurePath šķidrums citoloģijas paraugi

1. Savāciet SurePath šķidrums citoloģijas paraugu atbilstoši SurePath dzemdes kakla citoloģiskās pārbaudes un/vai sistēmas PrepStain lietošanas pamācībai.
2. Atbilstoši Aptima paraugu pārvešanas komplekta un Aptima pārvešanas šķīduma lietošanas instrukcijā sniegtajiem norādījumiem pārnesiet SurePath šķidrums citoloģijas paraugu uz Aptima paraugu pārvešanas mēģeni.

Aptima cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas komplekta paraugi

Savāciet paraugu atbilstoši Aptima cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas (CSCT) komplekta lietošanas pamācībai.

B. Transportēšana un uzglabāšana pirms testēšanas

ThinPrep šķidrie citoloģiskie paraugi

1. ThinPrep šķidro citoloģisko paraugu transportēšanas temperatūra ir 2–30 °C.
2. Paraugi ir jāpārnes uz Aptima paraugu pārvešanas mēģeni 105 dienu laikā pēc to savākšanas.
3. ThinPrep šķidrie citoloģiskie paraugi pirms pārvešanas ir jāuzglabā 2–30 °C temperatūrā, un tie drīkst atrasties temperatūrā virs 8 °C ne ilgāk kā 30 dienas.
4. ThinPrep šķidros citoloģiskos paraugus, kas pārnesti uz Aptima paraugu pārvešanas mēģenēm, drīkst uzglabāt 2–30 °C temperatūrā līdz pat 60 dienām.
5. Ja ir nepieciešama ilgāka uzglabāšana, ThinPrep šķidro citoloģisko paraugu vai paraugu pārvešanas mēģenē izšķīdināto ThinPrep šķidro citoloģisko paraugu drīkst uzglabāt -20 °C temperatūrā vai zemākā temperatūrā līdz pat 24 mēnešiem.

SurePath šķidrie citoloģiskie paraugi

1. SurePath šķidro citoloģisko paraugu transportēšanas temperatūra ir 2–25 °C.
2. Paraugi ir jāpārnes uz Aptima paraugu pārvešanas mēģeni 7 dienu laikā pēc to savākšanas.
3. SurePath šķidrie citoloģiskie paraugi pirms pārvešanas ir jāuzglabā 2–25 °C temperatūrā.
4. SurePath šķidros citoloģiskos paraugus, kas pārnesti uz Aptima paraugu pārvešanas mēģenēm, drīkst uzglabāt 2–25 °C temperatūrā līdz pat 7 dienām.

Aptima cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas komplekta paraugi

1. Paraugus var transportēt un uzglabāt 2–30 °C temperatūrā ne ilgāk kā 60 dienas.
2. Ja ir nepieciešama ilgāka uzglabāšana, transportēšanas komplekta paraugus var uzglabāt -20 °C temperatūrā vai zemākā temperatūrā līdz pat 24 mēnešiem.

C. SurePath šķidro citoloģisko paraugu apstrāde

Piezīme. SurePath šķidrie citoloģiskie paraugi pirms testēšanas ar Aptima HPV testu ir jāapstrādā ar Aptima pārnesšanas šķīdumu.

1. Aptima pārnesšanas šķīdums

Apstrādātos paraugus pirms testēšanas ar Aptima HPV analīzi var uzglabāt 2–8 °C temperatūrā līdz pat 17 dienām. Papildinformāciju skatiet Aptima paraugu pārnesšanas komplekta un Aptima pārnesšanas šķīduma lietošanas instrukcijā.

D. Paraugu uzglabāšana pēc testēšanas

1. Testētie paraugi ir jāuzglabā statīvā vertikālā stāvoklī.
2. Paraugu mēģenes ir jānosedz ar jaunu, tīru plastmasas vai folijas pārsegu.
3. Ja testētie paraugi ir jāsasaldē vai jātransportē, noņemiet caurlaidīgo vāciņu un paraugu mēģenēm uzlieciet jaunus necaurlaidīgus vāciņus. Ja paraugi ir jātransportē, lai veiktu testēšanu citā iestādē, ir jānodrošina norādītā temperatūra. Pirms noņemam vāciņus no iepriekš testētiem un atkārtoti aizvērtiem paraugiem, paraugu mēģenes ir jācentrifugē piecas minūtes ar 420 relatīvo centrālās spēku tā, lai viss šķidrums nostātos mēģenes apakšā.

Piezīme. Paraugi ir jātransportē saskaņā ar piemērojamiem valsts un starptautiskajiem transportēšanas noteikumiem.

Sistēma Panther

Tālāk ir norādīti Aptima HPV testa reaģenti, kas paredzēti lietošanai ar sistēmu Panther. Blakus reaģenta nosaukumam ir norādīti arī reaģentu identifikācijas simboli.

Komplektācijā iekļautie reaģenti un materiāli

Aptima HPV tests, 250 testi, kataloga numurs 303093 (3 kārbas)

Aptima HPV tests, 100 testi, kataloga numurs 302929 (3 kārbas)

Kalibrēšanas šķīdumus var iegādāties atsevišķi. Atsevišķus kataloga numurus skatiet tālāk.

Aptima HPV atdzēsējamā kārba (pēc saņemšanas uzglabāt 2°C līdz 8°C temperatūrā)

Simbols	Sastāvdaļa	Daudzums
A	HPV amplifikācijas reaģents <i>Neinfekciozas izžāvētas nukleīnskābes buferšķīdumā, kas satur < 5% apjoma palielinātāja.</i>	1 flakons
E	HPV fermentu reaģents <i>Apgrieztā transkriptāze un RNS polimerāze, izžāvētas HEPES buferšķīdumā, kas satur < 10% apjoma palielināšanas reaģenta.</i>	1 flakons
P	HPV zondēšanas reaģents <i>Neinfekciozas hemiluminiscentas DNS zondes (< 500 ng/ flakons), izžāvētas sukcināta buferšķīdumā, kas satur < 5% deterģenta.</i>	1 flakons
TCR	HPV mērķa tveršanas reaģents <i>Buferšķīdums, kas satur cietās fāzes un tveršanas oligomērus (< 0,5 mg/ml).</i>	1

Aptima HPV kārba istabas temperatūrai (pēc saņemšanas uzglabāt istabas temperatūrā no 15 °C līdz 30 °C)

Simbols	Sastāvdaļa	Daudzums
AR	HPV amplifikācijas šķīdinātājs <i>Konservantus saturošs ūdens šķīdums.</i>	1
ER	HPV fermentu šķīdinātājs <i>HEPES buferšķīdums, kas satur virsmaktīvo vielu un glicerīnu.</i>	1
PR	HPV zondēšanas šķīdinātājs <i>Sukcināta buferšķīdums, kas satur <5% deterģenta.</i>	1
S	HPV izlases reaģents <i>600 mM borāta buferšķīduma, kas satur virsmaktīvo vielu.</i>	1
TCR	HPV mērķa tveršanas reaģents <i>Neinfekcioza nukleīnskābe buferšķīdumā, kas satur cieto fāzi (<0,5 mg/ml).</i>	1
	Atšķaidīšanas manšetes	3
	Galvenās partijas svītrkodu lapa	1 lapa

Aptima HPV kalibrēšanas šķīdumu kārbā (kataloga numurs 302554)
(pēc saņemšanas uzglabāt 2°C līdz 8°C temperatūrā)

Simbols	Sastāvdaļa	Daudzums
PCAL	HPV pozitīvs kalibrēšanas šķīdums <i>Neinfekciozs HPV 16 in vitro transkripts, 1000 kopijas/ml buferšķīdumā, kas satur < 5% deterģenta.</i>	5 flakoni
NCAL	HPV negatīvs kalibrēšanas šķīdums <i>Buferšķīdums, kas satur < 5% deterģenta.</i>	5 flakoni

Nepieciešamie materiāli, kas pieejami atsevišķi

***Piezīme.** Hologic piedāvātajiem materiāliem ir norādīti kataloga numuri, ja vien nav norādīts citādi.*

Materiāls	Kat. Nr.
Sistēma Panther	303095
Sistēma Panther ar nepārtrauktu šķidrums un atkritumu aizvadišanu (Panther Plus)	PRD-06067
Panther izpildes cikla komplekts	303096
<i>Analīzes šķīdumu komplekts Aptima (Aptima mazgāšanas šķīdums, Aptima deaktivēšanas buferšķīdums un Aptima eļļas reaģents)</i>	303014
<i>Aptima automātiskās noteikšanas komplekts</i>	303013
<i>Vairāku mēģeņu bloki (MTU)</i>	104772-02
<i>Panther atkritumu maisu komplekts</i>	902731
<i>Panther atkritumu tvertnes pārsegs</i>	504405
Uzgaļi, 1000 µl, ar filtru, vadītspējīgi, šķidrums uztveroši un vienreizlietojami	901121 (10612513 Tecan)
<i>Ne visi izstrādājumi ir pieejami visos reģionos. Lai iegūtu informāciju par attiecīgo reģionu, sazinieties ar savu pārstāvi</i>	903031 (10612513 Tecan)
	MME-04134 (30180117 Tecan)
	MME-04128
Aptima paraugu pārnesšanas komplekts	301154C
Aptima paraugu pārnesšanas komplekts — apdrukājams	PRD-05110
Aptima dzemdes kakla paraugu savākšanas un transportēšanas komplekts	302657
Aptima caurduramie vāciņi	105668
Necaurdurami rezerves vāciņi	103036A
Rezerves vāciņi 250 testu komplekciem:	—
<i>Šķīdumi amplifikācijas reaģentu un zondes reaģentu atšķaidīšanai</i>	CL0041
<i>Šķīdums enzīmu reaģenta atšķaidīšanai</i>	501616
<i>Mērķa tveršanas reaģents (TCR) un selekcijas reaģents</i>	CL0040
Rezerves vāciņi 100 testu komplekciem:	—
<i>Šķīdumi amplifikācijas reaģentu un zondes reaģentu atšķaidīšanai</i>	CL0041
<i>Šķīdums enzīmu reaģenta atšķaidīšanai</i>	CL0041
<i>Mērķa tveršanas reaģents (TCR) un selekcijas reaģents</i>	501604
Balinātājs, no 5,0% līdz 8,25% (no 0,7 M līdz 1,16 M) nātrija hipohlorīta šķīdums	—
Vienreizlietojamie cimdi	—
Aptima pārnesšanas šķīdumu komplekts (tikai SurePath paraugiem)	303658

Papildu materiāli

Materiāls	Kat. Nr.
Balinātāja pastiprinātājs tīrīšanai	302101

Sistēmas Panther testa procedūra

Piezīme. Papildinformāciju par sistēmas Panther procedūrām skatiet sistēmas Panther/ Panther Fusion operatora rokasgrāmatā.

A. Darba vietas sagatavošana

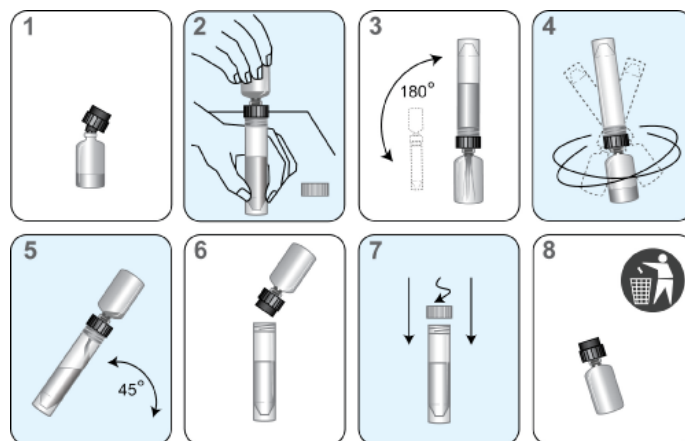
Notīriet darba virsmas, uz kurām tiks sagatavoti paraugi un reaģenti. Noslaukiet darba virsmas ar 2,5–3,5% (0,35–0,5 M) nātrija hipohlorīta šķīdumu. Atstājiet nātrija hipohlorīta šķīdumu uz virsmām vismaz vienu minūti un pēc tam noskalojiet ar ūdeni. Neļaujiet nātrija hipohlorīta šķīdumam izžūt. Pārklājiet galda virsmu, uz kuras tiks sagatavoti reaģenti un paraugi, ar tīriem absorbējošiem laboratorijas galda pārsegumiem, kuriem ir plastmasas apakšslānis.

B. Jauna komplekta reaģentu sagatavošana

Piezīme. Pirms darba sākšanas ar sistēmu Panther ir jāveic reaģentu atšķaidīšana.

1. Lai izšķīdinātu amplifikācijas, fermentu un zondēšanas reaģentus, kombinējiet liofilizēta reaģenta pudeles ar šķīdinātāju. Ja šķīdinātājs iepriekš tika sasaldēts, pirms lietošanas uzgaidiet, kamēr šķīdinātājs sasilst līdz telpas temperatūrai.
 - a. Nodrošiniet, lai katram šķīdinātājam būtu atbilstošs liofilizētais reaģents. Pirms atšķaidīšanas manšetes piestiprināšanas pārlicinieties, vai šķīdinātāja un reaģenta etiķetes ir vienā krāsā.
 - b. Pārbaudiet partiju numurus galvenās partijas svītrkodu lapā, lai kopā tiktu izmantoti atbilstošie reaģenti.
 - c. Atveriet liofilizētā reaģenta flakonu un cieši ievietojiet atšķaidīšanas manšetes roboto galu flakona atverē (1.att., 1. darbība).
 - d. Atveriet atbilstošo šķīdinātāja pudeli un novietojiet tās vāciņu uz tīras, pārklātas darba virsmas.
 - e. Turot šķīduma pudeli uz galda, otru atšķaidīšanas manšetes galu cieši ievietojiet pudelē (1.att., 2. darbība).
 - f. Lēni apgrieziet savienotās pudeles otrādi. Uzgaidiet, līdz šķīdums no pudeles ieplūst stikla flakonā (1.att., 3. darbība).
 - g. Viegli saskaliniet pudelē esošo šķīdumu, lai to rūpīgi samaisītu. Saskalinot pudeli, uzmanieties, lai neveidotos putas (1.att., 4. darbība).
 - h. Uzgaidiet, līdz liofilizētais reaģents ir sajaucies ar šķīdumu, pēc tam atkal apgrieziet otrādi savienotās pudeles, sasverot tās 45 ° leņķī, lai mazinātu putu veidošanos (1.att., 5. darbība). Uzgaidiet, līdz viss šķidrums ir ieplūdis atpakaļ plastmasas pudelē.
 - i. Noņemiet atšķaidīšanas manšeti un stikla flakonu (1.att., 6. darbība).
 - j. Uzlieciet atpakaļ plastmasas pudeles vāciņu. Uz visiem sagatavotā reaģenta flakoniem uzrakstiet operatora iniciāļus un izšķīdināšanas datumu (1.att., 7. darbība).
 - k. Izmetiet atšķaidīšanas manšeti un flakonu (1.att., 8. darbība).

Brīdinājums. Reaģentu atšķaidīšanas laikā uzmanieties, lai neveidotos putas. Putas negatīvi ietekmē līmeņa noteikšanu sistēmā Panther.



1.attēls Sistēmas Panther atšķaidīšanas process

2. Sagatavojiet darba mērķa tveršanas reaģentu (wTCR).
 - a. Nosakiet savstarpēji atbilstošās mērķa tveršanas reaģenta (TCR) un iekšējā kontrolšķīduma pudeles.
 - b. Pārbaudiet reaģentu partiju numurus galvenās partijas svītrkodu lapā, lai kopā tiktu izmantoti atbilstošie komplektā iekļautie reaģenti.
 - c. Atveriet mērķa tveršanas reaģenta (TCR) pudeli un novietojiet vāciņu uz tīras, pārsegtas darba virsmas.
 - d. Atveriet iekšējā kontrolšķīduma pudeli un ielejiet visu tās saturu mērķa tveršanas reaģenta (TCR) pudelē. Iekšējā kontrolšķīduma pudelē paliks nedaudz šķīduma.
 - e. Uzlieciet mērķa tveršanas reaģenta (TCR) pudeles vāciņu un viegli saskaliniet šķīdumu, lai samaisītu saturu. Šīs darbības laikā uzmanieties, lai neveidotos putas.
 - f. Uz etiķetes uzrakstiet operatora iniciāļus un datumu.
 - g. Izmetiet iekšējā kontrolšķīduma pudeli un vāciņu.
 - h. Darba mērķa tveršanas reaģentā (wTCR) var izveidoties nogulsnes, kuru dēļ rezultāti var kļūt nederīgi tilpuma pārbaudes kļūdu dēļ. Nogulsnes var izšķīdināt, darba mērķa tveršanas reaģentu (wTCR) sildot 42–60 °C temperatūrā ne ilgāk kā 90 minūtes. Pirms lietošanas uzgaidiet, līdz darba mērķa tveršanas reaģenta (wTCR) temperatūra kļūst vienāda ar istabas temperatūru. Nelietojiet, ja joprojām ir nogulsnes.
3. Izlases reaģenta sagatavošana
 - a. Pārbaudiet reaģentu partijas numuru galvenās partijas svītrkodu lapā, lai pārlicinātos, vai tas ietilpst komplektā.
 - b. Ja izlases reaģentā ir nogulsnes, sildiet izlases reaģentu 60 °C ±1 °C temperatūrā ne ilgāk kā 45 minūtes, lai veicinātu noguļšņu izšķīšanu. Uzmanīgi samaisiet pudeli ik pēc 5–10 minūtēm. Pirms lietošanas uzgaidiet, līdz izlases reaģenta temperatūra kļūst vienāda ar istabas temperatūru. Nelietojiet, ja joprojām ir nogulsnes vai saduļķojums.

Piezīme. Pirms ievietošanas sistēmā rūpīgi samaisiet visus reaģentus, uzmanīgi apvēršot reaģentu pudeles. Apgriežot otrādi reaģentu pudeles, uzmanieties, lai neveidotos putas.

C. Iepriekš atšķaidītu reaģentu sagatavošana

1. Pirms testa sākšanas iepriekš atšķaidītu amplifikācijas, fermentu un zondēšanas reaģentu temperatūrai ir jākļūst vienādai ar istabas temperatūru (15–30 °C).
2. Ja atšķaidītā zondēšanas reaģentā ir nogulsnes, kas neizšķīst istabas temperatūrā, sildiet to temperatūrā līdz 60 °C 1–2 minūtes. Nelietojiet, ja ir nogulsnes vai saduļķojums.

3. Ja darba mērķa tveršanas reaģentā (wTCR) ir nogulsnes, sildiet to 42–60 °C temperatūrā ne ilgāk kā 90 minūtes. Pirms lietošanas uzgaidiet, līdz darba mērķa tveršanas reaģenta (wTCR) temperatūra kļūst vienāda ar istabas temperatūru. Nelietojiet, ja joprojām ir nogulsnes.
4. Ja izlases reaģentā ir nogulsnes, sildiet izlases reaģentu 60 °C ±1 °C temperatūrā ne ilgāk kā 45 minūtes, lai veicinātu nogulšņu izšķīšanu. Uzmanīgi samaisiet pudeli ik pēc 5–10 minūtēm. Pirms lietošanas uzgaidiet, līdz izlases reaģenta temperatūra kļūst vienāda ar istabas temperatūru. Nelietojiet, ja joprojām ir nogulsnes vai saduļļojums.
5. Pirms ievietošanas sistēmā rūpīgi samaisiet katru reaģentu, uzmanīgi apgriežot otrādi reaģentu pudeles. Apgriežot otrādi reaģentu pudeles, uzmanieties, lai neveidotos putas.
6. Nepiepildiet reaģentu pudeles līdz malām. Sistēma Panther atpazīst un noraida pudeles, kas ir piepildītas līdz malām.

D. Darbs ar paraugiem

1. Pirms apstrādes uzgaidiet, līdz paraugu (kalibrēšanas šķīdumi un paraugi) temperatūra kļūst vienāda ar istabas temperatūru.
2. Nemaisiet paraugus virpuļmaisītājā.
3. Pārbaudiet paraugu mēģenes pirms to ievietošanas statīvā. Ja paraugu mēģenē ir burbuļi vai tilpums tajā ir mazāks par parasto, centrifugējiet mēģeni piecas minūtes ar 420 relatīvo centrālās spēku, lai nodrošinātu, ka vāciņā nav palicis šķidrums.

Piezīme. Ja netiek izpildīta 3. darbība, caur parauga mēģenes vāciņu var izplūst šķidrums.

E. Sistēmas sagatavošana

1. Iestatiet sistēmu saskaņā ar norādījumiem, kas sniegti sistēmas *Panther operatora rokasgrāmatā* un tālāk sadaļā *Piezīmes par procedūru*. Pārliecinieties, vai tiek lietoti piemērota lieluma reaģentu statīvi un mērķa tveršanas reaģenta (TCR) adapteri.
2. Ievietojiet paraugus.

Piezīmes par procedūru

A. Kalibrēšanas šķīdumi

1. Lai sistēmā Panther nodrošinātu pareizu darbību ar Aptima HPV testa programmatūru, ir nepieciešami trīs pozitīva kalibrēšanas šķīduma replikāti un trīs negatīva kalibrēšanas šķīduma replikāti. Vienu flakonu no katra kalibrēšanas šķīduma var ielādēt jebkādā sistēmas Panther statīva pozīcijā un jebkurā paraugu nodalījuma joslā. Kad tiek izpildīts kāds no diviem tālāk norādītajiem nosacījumiem, tiek sākta parauga pipetēšana.
 - a. Sistēma pašlaik apstrādā negatīvo un pozitīvo kalibrēšanas šķīdumu.
 - b. Sistēmā tiek reģistrēti derīgi kalibrēšanas šķīdumu rezultāti.
2. Kad kalibrēšanas šķīduma mēģenes ir ar pipeti piepildītas un tiek veikta apstrāde konkrētam reaģentu komplektam, attiecīgo testa reaģentu komplektu var izmantot paraugu testēšanai ne ilgāk kā 24 stundas, ja vien nenotiek nekas no tālāk norādītā.
 - a. Kalibratoru rezultāti nav derīgi.
 - b. Saistītais testa reaģentu komplekts ir izņemts no sistēmas.
 - c. Ir pārsniegti saistītā testa reaģentu komplekta stabilitātes ierobežojumi.
3. Mēģinājums no kalibrēšanas šķīduma mēģenes ar pipeti pārnest vairāk nekā trīs replikātus var izraisīt apstrādes kļūdas.

B. Temperatūra

Istabas temperatūra ir no 15 °C līdz 30 °C.

C. Cimdu talks

Tāpat kā darbā ar jebkuru reaģentu sistēmu pārāk liels talka daudzums uz noteiktu veidu cimdiem var izraisīt atvērto mēģeņu piesārņošanu. Ieteicams lietot cimdus bez talka.

Kvalitātes kontroles procedūras

A. Izpildes cikla derīguma kritēriji

Sistēma automātiski nosaka izpildes cikla derīgumu. Sistēma reģistrē izpildes ciklu kā nederīgu tikai tad, ja rodas kāds no šiem apstākļiem:

- vairāki nederīgi negatīva kalibrēšanas šķīduma replikāti;
- vairāki nederīgi pozitīva kalibrēšanas šķīduma replikāti;

Testa izpildes ciklu operators var atzīt kā nederīgu, ja testa izpildes laikā tiek novēroti un dokumentēti tehniski, ar operatoru saistīti vai ar instrumentiem saistīti sarežģījumi.

Nederīgs izpildes cikls ir jāatkārto. Priekšlaikus pārtraukti izpildes cikli ir jāatkārto.

B. Kalibrēšanas šķīduma akceptēšanas kritēriji

Nākamajā tabulā ir definēti relatīvo gaismas vienību (RLU) kritēriji attiecībā uz negatīvu un pozitīvu kalibrēšanas šķīdumu replikātiem.

Negatīvs kalibrēšanas šķīdums	Analīts	≥ 0 un $\leq 45\,000$ RLU
	IC	$\geq 75\,000$ un $\leq 400\,000$ RLU
Pozitīvs kalibrēšanas šķīdums	Analīts	$\geq 480\,000$ un $\leq 1\,850\,000$ RLU
	IC	$\leq 450\,000$ RLU

C. Iekšējā kontrolšķīduma robežvērtības aprēķins

Iekšējā kontrolšķīduma robežvērtība tiek noteikta atbilstoši iekšējā kontrolšķīduma (mirgojošā) signālam, kas tiek saņemts no derīgajiem negatīva kalibrēšanas šķīduma replikātiem.

$$\text{Iekšējā kontrolšķīduma robežvērtība} = 0,5 \times [\text{negatīva kalibrēšanas šķīduma derīgo replikātu vidējā iekšējā kontrolšķīduma relatīvā gaismas vienība (RLU)}]$$

D. Analīta robežvērtības aprēķins

Analīta robežvērtība tiek noteikta atbilstoši analīta (spīdošā) signālam no derīgajiem negatīva kalibrēšanas šķīduma replikātiem, kā arī analīta signāla no derīgajiem pozitīva kalibrēšanas šķīduma replikātiem.

$$\text{Analīta robežvērtība} = \frac{[\text{negatīva kalibrēšanas šķīduma derīgo replikātu vidējā analīta relatīvā gaismas vienība (RLU)}] + [0,09 \times \text{pozitīva kalibrēšanas šķīduma derīgo replikātu vidējā analīta relatīvā gaismas vienība (RLU)}]}{2}$$

E. Analīta signāla un robežvērtības (S/CO) attiecības aprēķins

Analīta signāla un robežvērtības attiecība tiek noteikta atbilstoši testa parauga relatīvajai gaismas vienībai (RLU) un izpildes cikla analīta robežvērtībai.

$$\text{Analīta signāla un robežvērtības attiecība (S/CO)} = \frac{\text{testa parauga analīta RLU}}{\text{analīta robežvērtība}}$$

Testa interpretācija

Testa rezultātus automātiski nosaka testa programmatūra. Testa rezultāts var būt negatīvs, pozitīvs vai nederīgs, kā to nosaka analīta iekšējā kontrolšķīduma RLU un signāla un robežvērtības attiecību. Testa rezultāts var būt nederīgs arī, ja citi parametri (nenormāla kinētiskās līknes forma) neatbilst normāliem gaidāmajiem diapazoniem. Ja sākotnējais testa rezultāts ir nederīgs, tests ir jāatkārto.

Aptima cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas (CSCT) komplekta paraugus var atšķaidīt, lai nomāktu iespējamās inhibitorvielas. Vienu daļu nederīgā parauga atšķaidiet ar astoņām daļām paraugu transportēšanas vides (šķīdumu, kas atrodas cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas (CSCT) komplekta mēģenēs); piemēram, 560 µl parauga jaunā cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas (CSCT) komplekta mēģenē, kurā atrodas 4,5 ml paraugu transportēšanas vides. Uzmanīgi apvērsiet atšķaidīto paraugu, lai to samaisītu, izvairoties no putu radīšanas. Testējiet atšķaidīto paraugu atbilstoši standarta testa procedūrai.

Piezīme. Vienas parauga alikvotās daļas testēšanai minimāli nepieciešamais tilpums ir 1,7 ml. Nederīgu atšķaidītu paraugu nedrīkst atšķaidīt. Ja atšķaidīta parauga rezultāts ir nederīgs, no pacienta ir jāiegūst jauns paraugs.

Aptima HPV testa rezultāts	Kritērijs
Negatīvs	<i>Analīta signāla un robežvērtības attiecība ir <0,50 Iekšējais kontrolšķīdums ≥ iekšējā kontrolšķīduma robežvērtība Iekšējais kontrolšķīdums ≤2 000 000 RLU</i>
Pozitīvs	<i>Analīta signāla un robežvērtības attiecība ir ≥0,50 Iekšējais kontrolšķīdums ≤2 000 000 RLU Analīts ≤13 000 000 RLU</i>
Nederīgs	<i>Iekšējais kontrolšķīdums >2 000 000 RLU vai Analīta signāla un robežvērtības attiecība ir <0,50, un Iekšējais kontrolšķīdums < iekšējā kontrolšķīduma robežvērtība vai Analīts >13 000 000 RLU</i>

Ierobežojumi

- A. Nav novērtēti paraugu veidi, kas atšķiras no paredzētajam lietojumam norādītajiem.
- B. Aptima HPV testa veikspēja nav novērtēta attiecībā uz personām, kas ir vakcinētas pret cilvēka papilomas vīrusu.
- C. Aptima HPV nav novērtēts attiecībā uz gadījumiem, kad pastāv aizdomas par seksuālu vardarbību.
- D. Cilvēka papilomas vīrusa infekcijas izplatība populācijā var ietekmēt veikspēju. Pozitīvās prediktīvās vērtības samazinās, veicot testēšanu populācijās ar zemu izplatību vai personām, kurām nepastāv inficēšanās risks.
- E. ThinPrep šķidrie citoloģiskie paraugi, kas satur mazāk nekā 1 ml pēc ThinPrep dzemdes kakla citoloģiskās pārbaudes plāksnītes sagatavošanas, tiek uzskatīti par neatbilstošiem Aptima HPV testiem.
- F. Nav novērtēts, kā 1 ml SurePath šķidrā citoloģiskā parauga noņemšana pirms citoloģiskās apstrādes ietekmē citoloģijas rezultātu.
- G. Testa rezultātus var ietekmēt nepareiza paraugu savākšana, uzglabāšana vai apstrāde.
- H. Iekšējais kontrolšķīdums palīdz pārraudzīt testa mērķa tveršanas, amplifikācijas un noteikšanas darbības. Tas nav paredzēts cervikālo paraugu ņemšanas atbilstības kontrolei.
- I. Negatīvs Aptima HPV testa rezultāts neizslēdz citoloģisku anomāliju iespējamību, cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II pakāpes, cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas III pakāpes vai vēža iespējamību tagad vai nākotnē.
- J. Lubrikanti, kuru sastāvā ir polikvanteriums 15, var traucēt testa darbībai, ja to koncentrācija testa paraugā pārsniedz 0,025% (t/t vai s/t).
- K. Pretsēnīšu medikamenti, kuru sastāvā ir tiokonazols, var traucēt testa darbībai, ja to koncentrācija testa paraugā pārsniedz 0,075% (s/t).
- L. Aptima HPV tests nodrošina kvalitatīvus rezultātus. Tāpēc nevar noteikt sakarību starp pozitīva testa signāla apmēru un mRNS ekspresijas līmeni paraugā.
- M. Augsta riska HPV mRNS noteikšana ir atkarīga no paraugā esošā kopiju skaita un to var ietekmēt paraugu ņemšanas metodes, pacienta faktori, infekcijas pakāpe un traucējošu vielu klātesamība.
- N. HPV infekcija neliecina par citoloģisku HSIL vai esošas augstas cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) pakāpes, kā arī neliecina, ka notiks cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II pakāpes, III pakāpes vai vēža attīstība. Lielākajai daļai sieviešu, kuras inficētas ar vienu vai vairākiem augsta riska HPV, neattīstās II vai III pakāpes cervikāla intraepiteliāla neoplāzija (CIN) vai vēzis.
- O. Citu iespējamo mainīgo faktoru, piemēram, vaginālo izdalījumu, tamponu lietošanas un mazgāšanās, kā arī paraugu ņemšanas mainīgo faktoru ietekme nav novērtēta.
- P. Šo produktu drīkst izmantot tikai darbinieki, kas saņēmuši apmācību par Aptima HPV testa lietošanu.

- Q. Paraugu savstarpēja piesārņošanās var izraisīt kļūdaini pozitīvus rezultātus. Aptima HPV analīzes pārneses rādītājs neklīniskā pētījumā sistēmā Panther ir noteikts kā 0,7%.
- R. Aptima HPV testa rezultāti ir jāinterpretē kopā ar citiem laboratoriskajiem un klīniskajiem datiem, kas ir pieejami klīnikas speciālistam.
- S. Šim testam ir iespējami kļūdaini pozitīvi rezultāti. *In vitro* transkripti no zema riska cilvēka papilomas vīrusa genotipiem 26, 67, 70 un 82 demonstrēja šķērsreaktivitāti ar Aptima HPV testu.

Gaidāmie sistēmas Panther rezultāti: augsta riska cilvēka papilomas vīrusa matricēs ribonukleīnskābes (mRNS) izplatība

Augsta riska cilvēka papilomas vīrusa infekcijas izplatība ir ļoti mainīga, un to ietekmē vairāki faktori, no kuriem visnozīmīgākais ir vecums.^{36,38} Daudzos pētījumos tika pētīta cilvēka papilomas vīrusa izplatība, kā to nosaka cilvēka papilomas vīrusa DNS noteikšana, bet tikai dažos pētījumos ir uzrādīta izplatība, balstoties uz cilvēka papilomas vīrusa onkogēnās mRNS noteikšanu. Sievietes no dažādām medicīnas iestādēm (n=18) dažādās ģeogrāfiskajās vietās un populācijās (10 ASV štatos) piedalījās perspektīvajā klīniskajā pētījumā, kura nosaukums ir CLEAR.³⁸ Kā tika noteikts, izmantojot Aptima HPV testu sistēmā Panther, klīniskajā pētījumā novērotā cilvēka papilomas vīrusa mRNS pozitīvo paraugu izplatība tika kategorizēta vispārīgi, pēc vecuma grupas un pēc testēšanas vietas. Rezultāti ir norādīti 1. tabulā attiecībā uz ASC-US (atipiskas zvīņojošas šūnas ar nenoteiktu nozīmīgumu) un NILM (negatīvs rezultāts attiecībā uz intraepiteliāliem bojājumiem vai ļaundabīgām izmaiņām) pētījumu populācijām.

1.tabula Augsta riska cilvēka papilomas vīrusa mRNS izplatība pēc vecuma grupas, testēšanas vietas un visiem faktoriem kopā

	Pozitīvu rezultātu īpatsvars % (x/n)	
	ASC-US pētījuma populācija (≥ 21 gads)	NILM pētījuma populācija (≥ 30 gads)
Viss	42,3 (404/956)	4,7 (512/10 860)
Vecuma grupa (gadi)		
No 21 līdz 29	60,0 (251/418)	Nav piemērojams
No 30 līdz 39	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
≥40	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
Testēšanas vieta		
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 = nav attiecināms

Aptima HPV testa klīniskais pētījums ar ThinPrep šķidrajiem citoloģiskajiem paraugiem

Aptima HPV testa sistēmā Panther novērtēšanai tika izmantoti atlikušie paraugi kas bija paredzēti citoloģijas nozīmēšanai un bija savākti no sievietēm, kas sniedza savu piekrišanu, perspektīvā vairākcentru ASV klīniskā pētījuma laikā, kas bija pazīstams kā pētījums CLEAR.³⁸

Aptima HPV analīze pirmo reizi tika izdota sistēmā Tigris™ DTS 2008. gadā. 2011. gadā tika paplašinātas indikācijas, lai Aptima HPV analīzi lietotu sistēmā Panther. Sistēma Panther ir alternatīva, mazāka instrumenta platforma, salīdzinot ar sistēmu Tigris DTS. Abas sistēmas ir paredzētas lietot, lai pilnībā automatizētu nukleīnskābju testēšanu diagnostiskajās analīzēs. Lai pamatotu analīzes veikspēju sistēmā Panther, tika izmantota noteikta daļa Tigris DTS sistēmai veiktās analīzes veikspējas testēšanas.

Pētījums CLEAR — bāzes stadijas novērtēšana

Pētījums CLEAR tika veikts, lai noskaidrotu Aptima HPV testa klīnisko veikspēju sistēmā Tigris DTS attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II pakāpes vai smagāku dzemdes kakla slimību (\geq CIN2) noteikšanu. Pētījumā CLEAR ietilpa bāzes stadijas novērtēšana un trīs gadus ilga apsekošanas novērtēšana. Sievietes tika reģistrētas ASC-US pētījumā vai NILM pētījumā atkarībā no dzemdes kakla vēža rutīnas skrīninga citoloģijas rezultātiem. ASC-US pētījuma populācijā ietilpa sievietes vecumā no 21 gada ar citoloģijas rezultātiem, kuros ir nenoteikts atipisku zvīņojošo šūnu nozīmīgums (ASC-US), savukārt NILM pētījuma populācijā ietilpa sievietes vecumā no 30 gadiem ar negatīviem citoloģijas rezultātiem attiecībā uz intraepiteliāliem bojājumiem vai ļaundabīgām izmaiņām. NILM pētījums bija paredzēts, lai noteiktu papildu skrīninga nepieciešamību sievietēm vecumā no 30 gadiem, jo šajā vecuma diapazonā sievietēm, kuru citoloģijas rezultāti nav "atipiskas zvīņojošas šūnas ar nenoteiktu nozīmīgumu" (ASC-US), ir jāveic kolposkopija neatkarīgi no viņu cilvēka papilomas vīrusa statusa.³⁹

Pētījumā tika reģistrētas sievietes no 18 medicīnas iestādēm, galvenokārt dzemdniecības/ginekoloģijas klīnikām, kas atrodas dažādās ģeogrāfiskās vietās un dažādās populācijās. Pētījumam atbilstošās sievietes tika iekļautas ASC-US pētījumā vai NILM pētījumā atkarībā no viņu ThinPrep šķidrā citoloģiskā parauga. Bāzes stadijā ASC-US pētījumā un NILM pētījumā iekļauto sieviešu atlikušie atsauces paraugi sākotnēji tika testēti, izmantojot Aptima HPV testu sistēmā Tigris DTS un tirdzniecībā pieejamu cilvēka papilomas vīrusa DNS testu. Paraugi pēc tam tika arhivēti un uzglabāti -70°C temperatūrā līdz testēšanai ar Aptima HPV testu sistēmā Panther.

Pētījuma CLEAR bāzes stadijā visām sievietēm ASC-US pētījumā tika nozīmēta kolposkopija neatkarīgi no viņu cilvēka papilomas vīrusa testa rezultātiem. Tika veikta endocervikālās kiretāžas (endocervical curettage — ECC) biopsija un cervikālās punkcijas biopsijas (viena biopsija katrā no četriem kvadrantiem). Ja bojājums bija redzams, tika veikta punkcijas biopsija (vadāma metode; viena biopsija vienam bojājumam), un kvadrantos bez redzamiem bojājumiem tika veikta biopsija barības vada plakanā epitēlija pārejas uz cilindrisku epitēliju zonā (nejaušā metode).

NILM pētījumā sievietēm ar pozitīvu sistēmā Tigris DTS veikta Aptima HPV testa rezultātu un/vai tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātu, kā arī nejauši izvēlētām sievietēm, kurām bija negatīvi abu testu rezultāti, tika nozīmēta kolposkopija, lai veiktu bāzes stadijas novērtējumu. Nejauši izvēlētās sievietes, kurām bija negatīvi rezultāti abos testos, tika iekļautas verifikācijas nobīdes korekcijai attiecībā uz pielāgotām veikspējas prognozēm, kas tika ģenerētas, izmantojot vairākkārtējas trūkstošo datu aprēķināšanas metodi. Endocervikālās kiretāžas (ECC) biopsija tika veikta katrai sievietei, kurai tika veikta kolposkopija. Punkcijas biopsijas tika veiktas tikai redzamos bojājumos (vadāma metode; viena biopsija katram bojājumam).

Slimības statusa noteikšanā tika izmantots konsensa histoloģijas pārskata panelis, pamatojoties uz vismaz divu patoloģiju ekspertu vienošanos. Patoloģiju ekspertiem bija maskēts sieviešu HPV statuss. Viņiem bija maskēts citoloģijas statuss un citu ekspertu histoloģijas diagnozes. Ja visu trīs patologu viedokļi atšķīrās, visi trīs patologi pārskatīja plāksnītes ar daudzgalvu mikroskopu, lai panāktu vienprātību. Lai novērstu nobīdes rašanos, pētniekiem, klīnikas speciālistiem un sievietēm HPV testa rezultāti bija maskēti līdz kolposkopijas pabeigšanai.

Bāzes stadijā Aptima HPV testa klīniskā veiktspēja attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai III pakāpes vai smagākas dzemdes kakla slimības (cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III vai augstākas pakāpes) noteikšanu tika novērtēta relatīvi pret bāzes stadijā noteikto dzemdes kakla slimības statusu. Tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa klīniskā veiktspēja arī tika noteikta tiešam salīdzinājumam ar Aptima HPV testa rezultātiem.

Pētījums CLEAR — apsekojuma novērtēšana

NILM pētījumā iekļautās sievietes no 14 medicīnas iestādēm bija piemērotas dalībai pētījuma trīs gadu apsekojuma posmā, ja: i) viņām tika veikta kolposkopija bāzes stadijā, un viņām nebija cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstākas pakāpes, vai arī ii) viņām netika veikta kolposkopija bāzes stadijā. Pētījuma apsekošanas posmā ietilpa ikgadēji apmeklējumi. Šo vizīšu laikā katrai sievietei tika ņemti citoloģijas pārbaudei paredzēti cervikālie paraugi, un dažām sievietēm arī tika veikta testēšana ar tirdzniecībā pieejamu cilvēka papilomas vīrusa testu. Sievietēm, kurām bija nenoteikts atipisku zvīņojošo šūnu nozīmīgums (ASC-US) vai nopietnāki citoloģijas rezultāti, apsekošanas laikā tika nozīmēta kolposkopija, izmantojot tādas pašas biopsijas un histoloģiskās izmeklēšanas procedūras, kādas tika veiktas NILM pētījumā bāzes stadijas novērtēšanā. Dzemdes kakla slimības statuss apsekošanas vizītēs tika uzskatīts par negatīvu atbilstoši negatīviem citoloģijas rezultātiem attiecībā uz intraepiteliāliem bojājumiem vai ļaundabīgām izmaiņām, vai arī sievietēm ar anomāliem citoloģijas testa rezultātiem, ņemot vērā normālus vai cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) I pakāpes konsensa histoloģijas pārskata paneļa rezultātus. Sievietēm, kurām apsekošanas periodā tika noteikta cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstāka pakāpe, apsekošana tika uzskatīta par pabeigtu, un pēc cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstākas pakāpes noteikšanas vizītes vairs neapmeklēja. Sievietēm, kurām apsekošanas periodā netika noteikta cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstāka pakāpe, bet kuras piedalījās pētījuma vizītē apsekošanas 1. un/vai 2. gadā un kuras piedalījās apsekošanas vizītē 3. apsekošanas gadā, apsekošana tika uzskatīta par pabeigtu.

Apsekošanas pētījuma mērķis bija salīdzināt dzemdes kakla slimību kumulatīvo risku trīs gadu periodā sievietēm, kurām bāzes stadijā Aptima HPV testa rezultāti bija pozitīvi, ar dzemdes kakla slimību kumulatīvo risku trīs gadu periodā sievietēm, kurām bāzes stadijā Aptima HPV testa rezultāti bija negatīvi. Dzemdes kakla slimības statuss trīs gadu periodā tika noteikts atbilstoši tālāk norādītajam.

- Pozitīvs dzemdes kakla slimības statuss (cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstāka pakāpe un/vai (cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III vai augstāka pakāpe) — sievietes, kurām bāzes stadijā vai apsekošanas laikā tika noteikta cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstāka pakāpe.
- Negatīvs dzemdes kakla slimības statuss (cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai zemāka pakāpe) — sievietēm, kurām apsekošanas laikā netika atrasta cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstāka pakāpe un uz kurām netika attiecināts "nenoteikts" dzemdes kakla slimības statuss.
- Nenoteikts dzemdes kakla slimības statuss — sievietes, kurām bija anomāli citoloģijas testa rezultāti apsekošanas posmā un kurām nebija noteikts secīgs konsensa histoloģijas pārskata rezultāts, vai arī sievietes ar neatbilstošiem citoloģijas datiem pēdējā vizītē.

- Bez apsekošanas — sievietes, kuras neizpildīja nepieciešamās darbības apsekošanas periodā un uz kurām netika attiecināts dzemdes kakla slimības statuss “nenoteikts”.

Aptima HPV testa klīniskā veikspēja sistēmā Panther attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes noteikšanu tika novērtēta attiecībā pret dzemdes kakla slimību statusu trīs gadu periodā.

Testa veikspēja sistēmā Panther

ASC-US pētījuma populācijas vecums 21 gads un vecākas sievietes: Aptima HPV testa klīniskā veikspēja

ASC-US pētījumā kopumā bija iesaistītas 1252 sievietes vecumā no 21 gada ar citoloģijas rezultātiem, kuros ir nenoteikts atipisku zvīņojošo šūnu nozīmīgums (ASC-US), no kurām tika atskaitītas 294 sievietes. Atlikušās 958 sievietes bija piemērotas testēšanai ar sistēmu Panther. Divām sievietēm trūka paraugu, un 19 sievietēm bija nenoteikta slimības diagnoze; visas šīs sievietes netika iekļautas analizē. Atlikušās 937 novērtējamās sievietes bija 21 gadu vecas vai vecākas, ar citoloģijas rezultātiem, kuros ir nenoteikts atipisku zvīņojošo šūnu nozīmīgums (ASC-US), Aptima HPV testa rezultātiem sistēmā Panther un pārliedzinošu slimības statusu. Deviņdesmit vienai (91) sievietei bija cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstāka pakāpe un četrdesmit vienai (41) bija cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III vai augstāka pakāpe. Cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes izplatība pētījumā iekļautajām sievietēm ar citoloģijas rezultātiem, kuros ir nenoteikts atipisku zvīņojošo šūnu nozīmīgums (ASC-US), bija attiecīgi 9,7% un 4,4%. Aptima HPV testa rezultāti pēc konsensa histoloģijas pārskata paneļa rezultāta ir norādīti 2. tabula

2.tabula ASC-US pētījuma populācijas vecums 21 gads un vecākas sievietes: Aptima HPV testa rezultāti pēc konsensa histoloģijas pārskata paneļa diagnozes

Aptima HPV testa rezultāts*	Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests	Konsensa histoloģijas pārskata paneļa diagnoze						
		Neenoteikts**	Normāls	CIN1	CIN2	CIN3	Vēzis	Kopā
Pozitīvs	Pozitīvs	6	178	110	40	32	1	367
Pozitīvs	Negatīvs	0	5	2	0	2	0	9
Pozitīvs	Nav rezultāta***	0	15	11	0	2	0	28
Negatīvs	Pozitīvs	0	39	15	3	3	0	60
Negatīvs	Negatīvs	10	372	53	7	1	0	443
Negatīvs	Nav rezultāta***	3	39	7	0	0	0	49
Kopā		19	648	198	50	40	1****	956

*Visiem paraugiem bija derīgi galīgie rezultāti (pēc sākotnējās testēšanas vai atkārtotas testēšanas pēc sākotnēji nederīgiem rezultātiem atbilstoši procedūrai).

**19 pētījuma dalībnieces ieradās uz kolposkopiju, bet diagnozi nevarēja noteikt šādu iemeslu dēļ: <5 no visiem iegūtajiem biopsijas paraugiem histoloģijas rezultāti bija normāli/cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) I pakāpe (n=15), biopsija netika veikta (n=3) un biopsijas plāksnītes bija nozaudētas (n=1).

***77 sievietēm ar Aptima HPV testa rezultātiem nebija cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātu galvenokārt nepietiekama citoloģiskā parauga tilpuma dēļ.

****Vienai pētījuma dalībniecei bija adenokarcinoma *in situ* (AIS).

Aptima HPV testa aprēķinātā klīniskā veikspēja, tostarp jutīgums, specifiskums, pozitīvā prediktīvā vērtība (PPV) un negatīvā prediktīvā vērtība (NPV) attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes noteikšanu atbilstoši visu biopsiju novērtējumiem, ietverot tikai vadāmas biopsijas, ir norādīta 3. tabula, kur ir norādītas arī tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa aprēķinātās vērtības.

3.tabula ASC-US pētījuma populācijas vecums 21 gads un vecākas sievietes: Aptima HPV testa un cilvēka papilomas vīrusa DNS testa veikspēja attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes noteikšanu

	Veikspēja	Aptima HPV tests N=937		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=863*	
		Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)
≥CIN2	Visas biopsijas				
	Jutība (%)	84,6 (77/91)	(75,8, 90,6)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
	Vadāmas biopsijas**				
	Jutība (%)	90,0 (54/60)	(79,9, 95,3)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	6,4 (60/934)		6,9 (59/861)	
≥CIN3	Visas biopsijas				
	Jutība (%)	90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	
	Vadāmas biopsijas**				
	Jutība (%)	93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	3,1 (29/935)		3,2 (28/862)	

*74 sievietēm ar Aptima HPV testa rezultātiem nebija cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātu galvenokārt nepietiekama citoloģiskā parauga tilpuma dēļ.

**Konsensa histoloģijas rezultāta iegūšanai tika izmantoti tikai vadāmo biopsiju rezultāti. Sievietēm, kurām netika veiktas tiešās biopsijas, ir normāli kolposkopijas rezultāti, un viņas analizēs tika iekļautas ar statusu "bez slimības" (attiecīgi <CIN2 vai <CIN3). Ietverot tikai vadāmas biopsijas, ne vienmēr tika sasniegts konsenss.

Novērtējot visas biopsijas, aprēķinātā Aptima HPV testa un tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa jutība attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes noteikšanu gadījumos, kad bija pieejami abu testu rezultāti, bija līdzīga (aprēķinātās jutības atšķirības nebija statistiski nozīmīgas). Attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstāku pakāpi jutības atšķirība bija -4,5% (95% ticamības intervāls: -12,2%, 2,5%). Aptima HPV testa aprēķinātie klīniskā specifiskuma rādītāji attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III pakāpi vai augstāku pakāpi pārsniedza tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rādītājus (specifiskuma rādītāju atšķirības bija statistiski nozīmīgas). Attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II pakāpi vai augstāku pakāpi specifiskuma atšķirība bija 6,1% (95% ticamības intervāls: 4,2%, 8,2%). Negatīvās prediktīvās vērtības (NPV) bija līdzīgas, bet attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II pakāpes vai augstākas pakāpes noteikšanu Aptima HPV testa pozitīvā prediktīvā vērtība (PPV) bija nedaudz augstāka par tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa pozitīvo prediktīvo vērtību (PPV) (19,3% pret 18,8%).

No 91 cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II pakāpes vai augstākas pakāpes gadījuma 60 (65,9%) tika identificēti vadāmās biopsijās un 31 (34,1%) tika identificēti nejaušās un/vai endocervikālās kiretāžas (ECC) biopsijās (t.i., nevis vadāmās biopsijās). Šie konstatējumi ir salīdzināmi ar publicētu pētījumu rezultātiem, kuros aptuveni 25–40% cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstākas pakāpes gadījumu tika identificēti tikai nejaušās un/vai endocervikālās kiretāžas (ECC) biopsijas paraugos.^{40,41} Izmantojot tikai vadāmas biopsijas slimības statusa noteikšanai (pieņemot, ka sievietēm bez vadāmas biopsijas bija normāli histoloģijas rezultāti, jo nebija redzami bojājumi), cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes izplatība pētījumā bija attiecīgi 6,4% un 3,1%. Aprēķinātās klīniskā jutīguma vērtības attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes noteikšanu bija lielākas abos testos, izmantojot tikai vadāmas biopsijas, nekā vērtības, kuru aprēķināšanai tika izmantotas visas biopsijas. Attiecībā uz abiem testiem klīniskais specifiskums, izmantojot tikai vadāmas biopsijas, bija līdzīgs specifiskumam, kas tika iegūts, izmantojot visas biopsijas. Attiecīgi, izmantojot tikai vadāmas biopsijas, Aptima HPV testa specifiskums bija ievērojami lielāks nekā tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa specifiskums.

Aptima HPV testa un tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa aprēķinātie klīniskās veikspējas rādītāji ir parādīti pēc vecuma grupas 4. tabula un 5. tabula (attiecīgi \geq CIN2 un \geq CIN3 atkarībā no visu biopsiju novērtējuma).

4.tabula ASC-US pētījuma populācijas vecums 21 gads un vecākas sievietes: Aptima HPV testa un cilvēka papilomas vīrusa DNS testa veikspēja attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstākas pakāpes noteikšanu (pēc vecuma grupas)

	Veikspēja	Aptima HPV tests N=937		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=863*	
		Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)
21–29 gadi		N=415		N=389	
	Jutība (%)	88,5 (54/61)	(78,2, 94,3)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
30–39 gadi		N=261		N=238	
	Jutība (%)	85,0 (17/20)	(64,0, 94,8)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
≥40 Gadi		N=261		N=236	
	Jutība (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	

*74 sievietēm ar Aptima HPV testa rezultātiem nebija cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātu galvenokārt nepietiekama citoloģiskā parauga tilpuma dēļ.

5.tabula ASC-US pētījuma populācijas vecums 21 gads un vecākas sievietes: Aptima HPV testa un cilvēka papilomas vīrusa DNS testa veikspēja, nosakot cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III vai augstāku pakāpi pa vecuma grupām

	Veikspēja	Aptima HPV tests N=937		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=863*	
		Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)
21–29 gadi		N=415		N=389	
	Jutība (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
30–39 gadi		N=261		N=238	
	Jutība (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
≥40 Gadi		N=261		N=236	
	Jutība (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

*74 sievietēm ar Aptima HPV testa rezultātiem nebija cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātu galvenokārt nepietiekama citoloģiskā parauga tilpuma dēļ.

Absolūtais saslimšanas risks (cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstāka pakāpe atbilstoši visu biopsiju novērtējumam) pēc Aptima HPV testa rezultāta un saslimšanas relatīvais risks attiecībā uz pozitīviem un negatīviem Aptima HPV testa rezultātiem ir norādīts 6. tabula tāpat kā aprēķinātās vērtības attiecībā uz tirdzniecībā pieejamo cilvēka papilomas vīrusa DNS testu. Cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstākas pakāpes relatīvais risks bija 7,4 (95% ticamības intervāls: 4,3, 13,0), kas norāda, ka sievietei, kurai Aptima HPV testa rezultāts ir pozitīvs, ir 7,4 reizi lielāka cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstākas pakāpes iespējamība nekā sievietei, kurai Aptima HPV testa rezultāts ir negatīvs. Cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III vai augstākas pakāpes relatīvais risks bija 12,5 (95% ticamības intervāls: 4,5, 34,9).

6.tabula ASC-US pētījuma populācijas vecums 21 gads un vecākas sievietes: absolūtie un relatīvie cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes riski attiecībā uz Aptima HPV testa un cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātiem

	Testa rezultāts	Aptima HPV tests N=937		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=863*	
		Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)	Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)
≥CIN2	Pozitīvs	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)
	Negatīvs	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)		2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Izplatība (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)	
≥CIN3	Pozitīvs	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)
	Negatīvs	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)		0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Izplatība (%)	4,4 (41/937)		4,5 (39/863)	

*74 sievietēm ar Aptima HPV testa rezultātiem nebija cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātu galvenokārt nepietiekama citoloģiskā parauga tilpuma dēļ.

Absolūtie un relatīvie saslimšanas riska (cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes atkarībā no visu biopsiju novērtējuma) aprēķinātie rādītāji attiecībā uz Aptima HPV testu un tirdzniecībā pieejamo cilvēka papilomas vīrusa DNS testu pēc vecuma grupas ir norādīti 7. tabula

7.tabula ASC-US pētījuma populācijas vecums 21 gads un vecākas sievietes: absolūtie un relatīvie cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes riski attiecībā uz Aptima HPV testa un cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātiem, pēc vecuma grupas

	Vecums	Testa rezultāts	Aptima HPV tests N=937		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=863*	
			Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)	Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)
≥CIN2	21–29 gadi		N=415		N=389	
		Pozitīvs	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)
		Negatīvs	4,2 (7/166) (1,9, 7,7)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
		Izplatība (%)	9,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
	30–39 gadi		N=261		N=238	
		Pozitīvs	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)
		Negatīvs	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
		Izplatība (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
	≥40 gadi		N=261		N=236	
		Pozitīvs	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)
		Negatīvs	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)		1,6 (3/183) (0,4, 3,4)	
		Izplatība (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	
≥CIN3	21–29 gadi		N=415		N=389	
		Pozitīvs	10,4 (26/249) (9,0, 11,5)	17,3 (2,4, 127)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Nav aprēķināms
		Negatīvs	0,6 (1/166) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
		Izplatība (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
	30–39 gadi		N=261		N=238	
		Pozitīvs	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)
		Negatīvs	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
		Izplatība (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
	≥40 gadi		N=261		N=236	
		Pozitīvs	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)
		Negatīvs	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)		0,5 (1/183) (0,0, 1,8)	
		Izplatība (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

*74 sievietēm ar Aptima HPV testa rezultātiem nebija cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātu galvenokārt nepietiekama citoloģiskā parauga tilpuma dēļ.

NILM pētījuma populācijas vecums 30 gadi un vecākas sievietes: Aptima HPV testa klīniskā veikspēja ar ThinPrep šķidrājiem citoloģiskajiem paraugiem bāzes stadijā

NILM pētījumā kopumā tika reģistrētas 11 644 sievietes ar negatīviem citoloģijas rezultātiem attiecībā uz intraepiteliāliem bojājumiem vai ļaundabīgām izmaiņām, no šī skaita tika atskaitītas 773 sievietes. Atlikušās 10 871 sievietes bija piemērotas testēšanai ar sistēmu Panther. Vienpadsmit sievietēm trūka paraugu, un viņas netika ietvertas bāzes stadijas novērtēšanā attiecībā uz Aptima HPV testu sistēmā Panther. Atlikušās 10 860 novērtējamās sievietes bija 30 gadu vecas vai vecākas, ar negatīviem citoloģijas rezultātiem attiecībā uz intraepiteliāliem bojājumiem vai ļaundabīgām izmaiņām un Aptima HPV testa sistēmā Panther rezultātiem. No 512 sievietēm, kurām bāzes stadijā bija pozitīvi sistēmā Panther veikta Aptima HPV testa rezultāti, 284 sievietēm bāzes stadijā tika veikta kolposkopija. No 10 348 sievietes ar negatīviem Aptima HPV testa rezultātiem 580 sievietēm bāzes stadijā tika veikta kolposkopija. Divdesmit (20) sievietēm bija cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstāka pakāpe un vienpadsmit (11) sievietēm bija cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III vai augstāka pakāpe; 798 sievietēm bija normāla/cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) I pakāpes histoloģija; 46 sievietēm bija nenoteikts slimības statuss. Sistēmā Panther veikta Aptima HPV testa rezultāti pēc konsensa histoloģijas pārskata paneļa diagnozes bāzes stadijā ir norādīti 8. tabula

8.tabula NILM pētījuma populācijas vecums 30 gadi un vecākas sievietes: Aptima HPV testa rezultāti un cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultāti pēc konsensa histoloģijas pārskata paneļa diagnozes bāzes stadijā

Aptima HPV testa rezultāts*	Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests	Konsensa histoloģijas pārskata paneļa diagnoze						
		Nenoteikts**	Normāls	CIN1	CIN2	CIN3	Vēzis	Kopā
Pozitīvs	Pozitīvs	11	211	12	4	7	2	247
Pozitīvs	Negatīvs	2	19	0	0	0	1	22
Pozitīvs	Nav rezultāta***	2	12	1	0	0	0	15
Negatīvs	Pozitīvs	10	170	7	2	1	0	190
Negatīvs	Negatīvs	20	353	9	2	0	0	384
Negatīvs	Nav rezultāta***	1	4	0	1	0	0	6
Kopā		46	769	29	9	8	3****	864

*Visiem paraugiem bija derīgi galīgie rezultāti (pēc sākotnējās testēšanas vai atkārtotas testēšanas pēc sākotnēji nederīgiem rezultātiem atbilstoši procedūrai).

**46 pētījuma dalībnieces ieradās uz kolposkopiju, bet diagnozi nevarēja noteikt šādu iemeslu dēļ: biopsijas paraugi tika noteikti kā neatbilstoši (n=29), biopsija netika veikta (n=15), un biopsijas plāksnītes tika nozaudētas (n=2).

***21 sievietēm ar Aptima HPV testa rezultātiem nebija cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātu galvenokārt nepietiekama citoloģiskā parauga tilpuma dēļ.

****Trim sievietēm bija adenokarcinoma *in situ* (AIS).

Kopumā 10 042 sievietēm bija neapstiprināts (tostarp nenoteikts) slimības statuss bāzes stadijā (9. tabula). Tā kā kolposkopija tika nozīmēta tikai nejauši izvēlētām sievietēm ar negatīviem sistēmā Tigris DTS veikta Aptima HPV testa rezultātiem un negatīviem tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātiem, šajā grupā bija liels sieviešu ar neapstiprinātu slimības statusu īpatsvars (96,6%). Lai koriģētu šo verifikācijas nobīdi, tika izmantota vairākkārtējas trūkstošo datu aprēķināšanas metode, lai aprēķinātu sieviešu ar saslimšanu skaitu, kas tiktu konstatēts, ja visām sievietēm tiktu veikta kolposkopija. Ir norādīti gan aprēķinātie veikspējas rādītāji ar verifikācijas nobīdes korekciju, gan aprēķinātie veikspējas rādītāji bez korekcijas, ņemot vērā 818 sievietes ar apstiprinātu slimības statusu bāzes stadijā.

9.tabula NILM pētījuma populācijas vecums 30 gadi un vecākas sievietes: novērtējamo NILM sieviešu klasifikācija pēc Aptima HPV testa un cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātiem, slimības statusa (cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstāka pakāpe), kā arī pēc slimības pārbaudes statusa

Aptima HPV testa rezultāts*		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests	Sieviešu kopskaits	Apstiprināts slimības statuss: \geq CIN2		Apstiprināts slimības statuss: \geq CIN3		Neapstiprināts slimības statuss
Sistēma Panther	Sistēma Tigris DTS			Sievietes ar slimību (\geq CIN2)	Sievietes bez slimības ($<$ CIN2)	Sievietes ar slimību (\geq CIN3)	Sievietes bez slimības ($<$ CIN3)	Sievietes ar nezināmu slimības statusu (% nezināms)
Pozitīvs	Pozitīvs	Pozitīvs	313	13	189	9	193	111 (35,5%)
Pozitīvs	Pozitīvs	Negatīvs	37	1	18	1	18	18 (48,6%)
Pozitīvs	Pozitīvs	Nav rezultāta**	22	0	13	0	13	9 (40,9%)
Pozitīvs	Negatīvs	Pozitīvs	70	0	34	0	34	36 (51,4%)
Pozitīvs	Negatīvs	Negatīvs	60	0	1	0	1	59 (98,3%)
Pozitīvs	Negatīvs	Nav rezultāta**	10	0	0	0	0	10 (100%)
Negatīvs	Pozitīvs	Pozitīvs	46	0	33	0	33	13 (28,3%)
Negatīvs	Pozitīvs	Negatīvs	113	1	41	0	42	71 (62,8%)
Negatīvs	Pozitīvs	Nav rezultāta**	8	0	4	0	4	4 (50,0%)
Negatīvs	Negatīvs	Pozitīvs	236	3	144	1	146	89 (37,7%)
Negatīvs	Negatīvs	Negatīvs	9 354	1	321	0	322	9 032 (96,6%)
Negatīvs	Negatīvs	Nav rezultāta**	591	1	0	0	1	590 (99,8%)
Kopā			10 860	20	798	11	807	10 042 (92,5%)

*Visiem paraugiem bija galīgie rezultāti (pēc sākotnējās testēšanas vai atkārtotas testēšanas pēc sākotnēji nederīgiem rezultātiem).

**631 sievietei ar Aptima HPV testa rezultātiem nebija cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātu galvenokārt nepietiekama citoloģiskā parauga tilpuma dēļ.

Koriģētā cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes izplatība pētījumā iekļautajām sievietēm ar negatīviem citoloģijas rezultātiem attiecībā uz intraepiteliāliem bojājumiem vai ļaundabīgām izmaiņām bija attiecīgi 0,9% un 0,4%. Koriģētais absolūtais un relatīvais aprēķinātais risks attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes noteikšanu bāzes stadijā ir norādīts 10. tabula Koriģētais cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstākas pakāpes relatīvais risks bija 7,5 (95% ticamības intervāls: 2,1, 26,3), kas norāda, ka sievietei, kurai Aptima HPV testa rezultāts ir pozitīvs, ir 7,5 reizi lielāka cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstākas pakāpes iespējamība nekā sievietei, kurai Aptima HPV testa rezultāts ir negatīvs. Koriģētais cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III vai augstākas pakāpes relatīvais risks bija 24,9 (95% ticamības intervāls: 2,0, 307,0). Nekoriģētais absolūtais un relatīvais aprēķinātais risks attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes noteikšanu bāzes stadijā kopumā ir norādīts 11. tabula, bet pēc vecuma grupas tas ir norādīts 12. tabula

10.tabula NILM pētījuma populācijas vecums 30 gadi un vecākas sievietes: absolūtie un relatīvie cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes riski attiecībā uz Aptima HPV testa un cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātiem (atbilstoši verifikācijas nobīdei koriģēti aprēķini) bāzes stadijā

	Testa rezultāts	Aptima HPV tests		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests	
		Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)	Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)
≥CIN2	Pozitīvs	4,5 (2,7, 7,4)	7,5 (2,1, 26,3)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Negatīvs	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Izplatība (%)	0,9		0,9	
≥CIN3	Pozitīvs	3,0 (1,6, 5,5)	24,9 (2,0, 307,0)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Negatīvs	0,1 (0,0, 1,7)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Izplatība (%)	0,4		0,4	

11.tabula NILM pētījuma populācijas vecums 30 gadi un vecākas sievietes: absolūtie un relatīvie cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes riski attiecībā uz Aptima HPV testa un cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātiem (nekorīģēti aprēķini) bāzes stadijā

	Testa rezultāts	Aptima HPV tests N=818		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=800*	
		Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)	Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)
≥CIN2	Pozitīvs	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)
	Negatīvs	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Izplatība (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
≥CIN3	Pozitīvs	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)
	Negatīvs	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Izplatība (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

*18 sievietēm ar Aptima HPV testa rezultātiem nebija cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātu galvenokārt nepietiekama citoloģiskā parauga tilpuma dēļ.

12.tabula NILM pētījuma populācijas vecums 30 gadi un vecākas sievietes: absolūtie un relatīvie cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes riski attiecībā uz Aptima HPV testa un cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātiem (nekoriģēti aprēķini) bāzes stadijā, pēc vecuma grupas

	Vecums	Testa rezultāts	Aptima HPV tests N=818		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=800*	
			Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)	Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)
≥CIN2	30–39 gadi		N=383		N=376	
		Pozitīvs	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)
		Negatīvs	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
		Izplatība (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
	≥40 Gadi		N=435		N=424	
		Pozitīvs	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)
		Negatīvs	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)		0,4 (1/223) (0,0, 1,8)	
		Izplatība (%)	2,5 (11/435)		2,4 (10/424)	
≥CIN3	30–39 gadi		N=383		N=376	
		Pozitīvs	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)
		Negatīvs	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)		0,6 (1/161) (0,0, 2,2)	
		Izplatība (%)	1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
	≥40 Gadi		N=435		N=424	
		Pozitīvs	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Nav aprēķināms	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Nav aprēķināms
		Negatīvs	0,0 (0/319) (0,0, 0,8)		0,0 (0/223) (0,0, 1,1)	
		Izplatība (%)	1,1 (5/435)		1,2 (5/424)	

*18 sievietēm ar Aptima HPV testa rezultātiem nebija cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātu galvenokārt nepietiekama citoloģiskā parauga tilpuma dēļ.

Koriģētā Aptima HPV testa aprēķinātā klīniskā veikspēja, tostarp jutīgums, specifiskums, pozitīvā prediktīvā vērtība (PPV) un negatīvā prediktīvā vērtība (NPV) attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes noteikšanu bāzes stadijā, ir norādīta 13. tabula, kur ir norādīti arī aprēķinātie tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rādītāji. Nekoriģēti klīniskās veikspējas rādītāji ir norādīti 14. tabula Aptima HPV testa un tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa jutība bija līdzīga, savukārt specifiskuma līmenis bija ievērojami augstāks Aptima HPV testam (95% ticamības intervāli bez pārklāšanās). Aprēķinātie Aptima HPV testa rezultāti bija klīniski būtiski un līdzīgi aprēķinātajiem rādītājiem attiecībā uz tirdzniecībā pieejamo cilvēka papilomas vīrusa DNS testu. Negatīvās prediktīvās vērtības (NPV) bija līdzīgas, bet attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II pakāpes vai augstākas pakāpes noteikšanu Aptima HPV testa pozitīvā prediktīvā vērtība (PPV) bija nedaudz augstāka par tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa pozitīvo prediktīvo vērtību (PPV) (4,5% pret 3,7%).

13.tabula NILM pētījuma populācijas vecums 30 gadi un vecākas sievietes: Aptima HPV testa un cilvēka papilomas vīrusa DNS testa veikspēja attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes noteikšanu (atbilstoši verifikācijas nobīdei koriģēti aprēķini) bāzes stadijā

	Veikspēja	Aptima HPV tests		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests	
		Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)
≥CIN2	Jutība (%)	28,4	(4,9, 51,8)	35,4	(3,8, 66,9)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
≥CIN3	Jutība (%)	54,0	(3,6, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	

14.tabula NILM pētījuma populācijas vecums 30 gadi un vecākas sievietes: Aptima HPV testa un cilvēka papilomas vīrusa DNS testa veikspēja attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes noteikšanu (nekorrigēti aprēķini) bāzes stadijā

	Veikspēja	Aptima HPV tests N=818		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=800*	
		Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)
≥CIN2	Jutība (%)	70,0 (14/20)	(48,1, 85,5)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
≥CIN3	Jutība (%)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	Specifiskums (%)	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)
	Izplatība (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

*18 sievietēm ar Aptima HPV testa rezultātiem nebija cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātu galvenokārt nepietiekama citoloģiskā parauga tilpuma dēļ.

Sistēmā Panther veikta Aptima HPV testa un tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa tieša salīdzināšana uzrāda līdzīgu jutību un statistiski nozīmīgu Aptima HPV testa specifiskuma pārkāpumu pār tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa specifiskumu attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstākas pakāpes noteikšanu, kā to norāda pareizi pozitīvu un kļūdaini pozitīvu rezultātu īpatsvars (attieciņi 15. tabula un 16. tabula).

15.tabula NILM pētījuma populācijas vecums 30 gadi un vecākas sievietes: pareizi pozitīvu rezultātu īpatsvars (Aptima HPV tests/cilvēka papilomas vīrusa DNS tests) attiecībā uz sievietēm, kurām ir cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstāka pakāpe (nekorrigēti aprēķini) bāzes stadijā

		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests		Kopā
		Pozitīvs	Negatīvs	
Aptima HPV tests	Pozitīvs	13	1	14 (73,7%)
	Negatīvs	3	2	5
	Kopā	16 (84,2%)	3	19
Pareizi pozitīvu rezultātu īpatsvars = 0,88 (14/16) (95% ticamības intervāls: 0,65, 1,10)				

16.tabula NILM pētījuma populācijas vecums 30 gadi un vecākas sievietes: kļūdaini pozitīvu rezultātu īpatsvars (Aptima HPV tests/cilvēka papilomas vīrusa DNS tests) attiecībā uz sievietēm, kurām ir cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstāka pakāpe (nekoriģēti aprēķini) bāzes stadijā

		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests		Kopā
		Pozitīvs	Negatīvs	
Aptima HPV tests	Pozitīvs	223	19	242 (31,0%)
	Negatīvs	177	362	539
	Kopā	400 (51,2%)	381	781
Kļūdaini pozitīvu rezultātu īpatsvars = 0,61 (242/400) (95% ticamības intervāls: 0,55, 0,66)				

NILM pētījuma populācijas vecums 30 gadi un vecākas sievietes: sistēmā Panther veikta Aptima HPV testa klīniskā veikspēja pēc trīs gadu ilgās apsekošanas

Dalībai apsekošanas posmā bija piemērotas 10 843 sievietes, kuras bija 30 gadus vecas vai vecākas, ar negatīviem citoloģijas rezultātiem attiecībā uz intraepiteliāliem bojājumiem vai ļaundabīgām izmaiņām un derīgiem sistēmā Panther bāzes stadijā veikta Aptima HPV testa rezultātiem. No sievietēm, kurām nav cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstāka pakāpe, 67,0% (7247/10 823) sieviešu izpildīja 1. gada apsekošanas vizīti ar dzemdes kakla citoloģisko pārbaudi, 60,3% (6517/10 814) izpildīja 2. gada vizīti, un 58,7% (6339/10 807) izpildīja 3. gada vizīti. Kopumā 58,8% (6 375/10 843) sieviešu piedalījās pētījumā līdz tā beigām (viņām bija cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstāka pakāpe bāzes stadijā vai apsekošanas laikā un/vai tika veiktas nepieciešamās vizītes).

511 (4,7%) no šīm 10 843 novērtējamajām sievietēm bāzes stadijā bija pozitīvi sistēmā Panther veikta Aptima HPV testa rezultāti. 255 (49,9%) no šīm 511 sievietēm bija pozitīvs vai negatīvs slimības statuss trīs gadu periodā atbilstoši citoloģijas vai kolposkopijas/biopsijas rezultātiem. Atlikušajām 10 332 sievietēm bāzes stadijā bija negatīvi sistēmā Panther veikta Aptima HPV testa rezultāti. 5 946 (57,5%) no šīm 10 332 sievietēm bija pozitīvs vai negatīvs slimības statuss trīs gadu periodā. No šīm 6 201 sievietēm ar slimības statusu trīs gadu periodā, 47 sievietēm bija cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstāka pakāpe, tostarp 23 sievietēm bija cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III vai augstāka pakāpe; 6 154 sievietēm bija normāli rezultāti/cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) I pakāpe, kā tika noteikts, izmantojot konsensa histoloģijas pārskata paneli. Sistēmā Panther veiktā Aptima HPV testa un tirdzniecībā pieejamā cilvēka papilomas vīrusa DNS testa bāzes stadijas rezultāti, kā arī slimības statuss trīs gadu periodā (ietver bāzes stadijas un apsekošanas novērtējumu), izmantojot konsensa histoloģijas pārskata paneli, ir norādīts 17. tabula

17.tabula NILM pētījuma populācijas vecums 30 gadi un vecākas sievietes: apsekošanas posmam atbilstošo sieviešu klasifikācija pēc Aptima HPV testa rezultātiem bāzes stadijā, cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātiem bāzes stadijā un slimības statusa (\geq CIN2, \geq CIN3, neapstiprināts), kas noteikts bāzes stadijā un apsekošanas posmā

Aptima HPV testa rezultāts	Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests	Sieviešu kop skaits	Apstiprināts slimības statuss: \geq CIN2		Apstiprināts slimības statuss: \geq CIN3		Neapstiprināts slimības statuss	
			Sievietes ar slimību (\geq CIN2)	Sievietes bez slimības (<CIN2)	Sievietes ar slimību (\geq CIN3)	Sievietes bez slimības (<CIN3)	Pārtraukta daļība Apsekošana	Nenoteikts*
Pozitīvs	Pozitīvs	382	23	171	16	178	167	21
Pozitīvs	Negatīvs	97	1	48	1	48	44	4
Pozitīvs	Nav rezultāta**	32	2	10	1	11	17	3
Negatīvs	Pozitīvs	281	5	129	2	132	130	17
Negatīvs	Negatīvs	9 452	15	5 476	3	5 488	3 756	205
Negatīvs	Nav rezultāta**	599	1	320	0	321	264	14
Kopā		10 843	47	6 154	23	6 178	4 378	264

*Sievietes, kurām bija anomāli citoloģijas testa rezultāti apsekošanas posma laikā un kurām nebija noteikts secīgs konsensa histoloģijas pārskata rezultāts, kā arī sievietes ar neatbilstošiem citoloģijas datiem pēdējā vizītē. 174 sievietes ar nenoteiktu slimības statusu piedalījās apsekošanas posmā saskaņā ar atbilstošo protokolu.

**631 sievietei ar Aptima HPV testa rezultātiem nebija cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātu galvenokārt nepietiekama citoloģiskā parauga tilpuma dēļ.

Saslimšanas (cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes) kumulatīvais risks trīs gadu periodā ir balstīts uz Kaplāna-Meiera aprēķinu (bioloģisko parametru analīzi) un ietver saslimšanas, kas tika konstatētas bāzes stadijā vai apsekošanas laikā. Sievietes, kurām bija dažas slimības pazīmes (nenoteikts atipisku zvīņojošo šūnu nozīmīgums (ASC-US) vai nopietnāki citoloģijas rezultāti), bet nebija konsensa histoloģijas paneļa pārskata rezultāta, tika iekļautas analīzē, izmantojot vairākkārtējas trūkstošo datu aprēķināšanas metodi, lai prognozētu sieviešu ar saslimšanu skaitu, kas būtu konstatēts, ja sievietēm būtu veikta kolposkopija.

Kumulatīvais absolūtais un relatīvais risks trīs gadu laikā, kas attiecas uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpesnoteikšanu, ir norādīts 18. tabula

18.tabula NILM pētījuma populācijas vecums 30 gadi un vecākas sievietes: kumulatīvie absolūtie un relatīvie cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes riski* trīs gadu periodā, attiecībā uz Aptima HPV testa un cilvēka papilomas vīrusa DNS testa rezultātiem bāzes stadijā

	Testa rezultāts	Aptima HPV tests		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests	
		Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)	Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)
≥CIN2	Pozitīvs	7,90 (5,50, 11,27)	24,45 (13,85, 43,15)	6,43 (4,50, 9,14)	22,71 (12,20, 42,30)
	Negatīvs	0,32 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Izplatība (%)	0,68		0,68	
≥CIN3	Pozitīvs	5,23 (3,34, 8,13)	57,11 (21,09, 154,62)	4,14 (2,62, 6,52)	51,34 (17,74, 148,58)
	Negatīvs	0,09 (0,04, 0,23)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Izplatība (%)	0,34		0,35	

*Kumulatīvie trīs gadu riski, kas koriģēti attiecībā uz citām iespējamām nobīdēm, bija līdzīgi šajā tabulā norādītajiem riskiem. Tā kā bija paredzamas risku atšķirības apsekošanas posma 1. un 2. gadā abām sieviešu grupām (kurām bāzes stadijā tika veikta kolposkopija un kurām bāzes stadijā kolposkopija netika veikta), attiecībā uz kombinētajām grupām tika norādīts tikai kumulatīvais risks trīs gadu laikā.

Kumulatīvā cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un III vai augstākas pakāpes izplatība trīs gadu periodā pētījumā iekļautajām sievietēm ar negatīviem citoloģijas rezultātiem attiecībā uz intraepiteliāliem bojājumiem vai ļaundabīgām izmaiņām bija attiecīgi 0,68% un 0,34%. Relatīvais cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstākas pakāpes risks bija 24,45 (95% ticamības intervāls: 13,85, 43,15), kas norāda, ka sievietei, kurai Aptima HPV testa sistēmā Panther rezultāts ir pozitīvs, ir 24,45 reizes lielāka cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II vai augstākas pakāpes iespējamība nekā sievietei, kurai Aptima HPV testa rezultāts ir negatīvs. Cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III vai augstākas pakāpes relatīvais risks bija 57,11 (95% ticamības intervāls: 21,09, 154,62).

Aptima HPV testa ar SurePath šķidrajiem citoloģiskajiem paraugiem klīniskā veikspēja

SurePath šķidrie citoloģiskie paraugi tika ņemti no sievietēm Kanādā (n=558), kurām tika nozīmēta apsekošana viena vai vairāku anomālu dzemdes kakla citoloģiskās pārbaudes rezultātu, cilvēka papilomas vīrusa infekcijas vai cita iemesla dēļ. Katra parauga alikvotā daļa (0,5 ml) tika pārnesta uz Aptima paraugu pārvešanas mēģeni un pēc tam apstrādāta, izmantojot Aptima pārvešanas šķīdumu. Katra parauga viens replikāts tika testēts, izmantojot Aptima HPV testu. Atsevišķa katra parauga alikvotā daļa (1 ml) tika noņemta novērtēšanai, izmantojot tirdzniecībā pieejamu cilvēka papilomas vīrusa polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) testu. Klīniskais jutīgums attiecībā uz saslimšanas noteikšanu, definēts kā cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III vai augstākas pakāpes histoloģijas rezultāts, tika aprēķināts Aptima HPV testam un cilvēka papilomas vīrusa polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) testam, kā norādīts 19. tabula, ar pozitīvajām un negatīvajām prediktīvajām vērtībām.

19.tabula Aptima HPV testa un cilvēka papilomas vīrusa polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) testa veikspēja attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III vai augstākas pakāpes noteikšanu

Veikspēja	Aptima HPV tests N=558		Cilvēka papilomas vīrusa polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) tests N=558	
	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)
Jutība (%)	89,3 (25/28)	(72,8–96,3)	89,3 (25/28)	(72,8–96,3)
Specifiskums (%)	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)
Izplatība (%)	5,0 (28/558)		5,0 (28/558)	

Aptima HPV analīzes veikspēja, izmantojot cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas komplekta paraugus

735 pētījuma dalībniecēm tika paņemts gan ThinPrep šķidruma citoloģijas paraugs, gan Aptima CSCT komplekta paraugs. Viens mililitrs (1,0 ml) katra ThinPrep šķidruma citoloģijas parauga tika atšķaidīts 2,9 ml Aptima paraugu transportēšanas vidē, un viens replikāts tika testēts sistēmā Tigris DTS, izmantojot Aptima HPV analīzi. Katra dzemdes kakla paraugu savākšanas un transportēšanas (*Cervical Specimen Collection and Transport — CSCT*) komplekta parauga viens replikāts tika testēts arī ar Aptima HPV analīzi. Tika noteikta Aptima HPV analīzes procentuālā sakritība attiecībā uz ThinPrep šķidruma citoloģijas paraugu un dzemdes kakla paraugu savākšanas un transportēšanas (CSCT) komplekta paraugu, un rezultāti ir norādīti 20. tabula.

Pozitīvā procentuālā sakritība bija 95,9% (95% TI: 92,6–97,8); negatīvā procentuālā sakritība bija 95,5% (95% TI: 93,3–97,0); kopējā rezultātu sakritība bija 95,6% (95% TI: 93,9–96,9). Tika novērota cieša sakarība starp šķidruma citoloģijas paraugiem un transportēšanas komplekta paraugiem (kapa koeficients = 0,90).

20.tabula Aptima HPV analīzes rezultātu kopējā sakritība attiecībā uz ThinPrep šķidrums citoloģijas paraugiem, Aptima dzemdes kakla paraugu savākšanas un transportēšanas komplekta paraugiem, kas testēti sistēmā Tigris DTS

		ThinPrep šķidrums citoloģijas paraugs		Kopā
		Pozitīvs	Negatīvs	
Aptima cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas (CSCT) komplekta paraugs	Pozitīvs	234	22	256
	Negatīvs	10	469	479
	Kopā	244	491	735

Pozitīvo rezultātu sakritība = 95,9% (92,6–97,8)

Negatīvo rezultātu sakritība = 95,5% (93,3–97,0)

Vispārējā sakritība = 95,6% (93,9–96,9)

Kapa koeficients = 0,90

Augsta riska cilvēka papilomas vīrusa pozitīvie un augsta riska cilvēka papilomas vīrusa negatīvie klīniskie paraugi, kuru ņemšana tika veikta skrīninga (rutīnas vizīte) un nozīmējumu saņēmumšajās (kolposkopijas vizīte) populācijās, izmantojot Aptima cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas (CSCT) komplektu, tika testēti ar Aptima HPV testu sistēmā Panther un Tigris DTS, izmantojot divas reaģentu partijas. Sistēmu Panther un Tigris DTS sakritība attiecībā uz cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas (CSCT) komplekta paraugiem ir norādīta 21. tabula

Attiecībā uz cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas (CSCT) komplekta paraugiem sistēmu Panther un Tigris DTS vispārējā sakritība bija >98%, kā norādīts 21. tabula No 632 testētajiem klīniskajiem paraugiem 69 paraugi uzrādīja cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un augstāku pakāpi, un 38 paraugi uzrādīja cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III un augstāku pakāpi. Aptima HPV testa jutība attiecībā uz cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II un augstākas pakāpes noteikšanu bija 97,1% (95% ticamības intervāls 90,0–99,2%) sistēmā Panther un 98,6% (95% ticamības intervāls: 92,2–99,7) sistēmā Tigris DTS. Cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III vai augstākas pakāpes noteikšanas jutība bija 100% (ticamības intervāls: 90,8–100%) gan sistēmā Panther, gan sistēmā Tigris DTS.

21.tabula Aptima HPV testa rezultātu sakritība attiecībā uz Aptima cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas (CSCT) komplekta paraugiem, kas tika testēti sistēmā Tigris DTS un sistēmā Panther

		Sistēma Tigris DTS		Kopā
		Pozitīvs	Negatīvs	
Sistēma Panther	Pozitīvs	490	3	493
	Negatīvs	9	130	139
	Kopā	499	133	632

Vispārējā sakritība = 98,1% (ticamības intervāls 96,7–98,9)

Pozitīvo rezultātu sakritība = 98,2% (ticamības intervāls 96,6–99,0)

Negatīvo rezultātu sakritība = 97,7% (ticamības intervāls 93,6–99,2)

Analītiskā jutība

Kvalitatīvās noteikšanas robeža (LoD) pie klīniskās robežas ir cilvēka papilomas vīrusa RNS koncentrācija, kas nodrošina pozitīvu rezultātu (virs klīniskās robežas) 95% gadījumu. Aptima HPV testa kvalitatīvās noteikšanas robeža (LoD) tika noteikta, veicot *in vitro* transkriptu (IVT) atšķaidījumu paneļu testēšanu visiem 14 augsta riska genotipiem, kā arī četrās ar cilvēka papilomas vīrusu inficētu šūnu līnijās: SiHa, HeLa, MS751 un ME180 (ATCC, Manasasa, Virdžīnija). *In vitro* transkriptu paneļiem paraugu transportēšanas videi tika pievienots *in vitro* transkripts dažādās koncentrācijās, un pēc tam pirms testēšanas tas tika atšķaidīts ar atsevišķiem negatīviem ThinPrep šķidrājiem citoloģiskajiem paraugiem. Ar cilvēka papilomas vīrusu inficētajiem šūnu paneļiem HPV negatīvajiem ThinPrep šķidrājiem citoloģiskajiem kopparaugiem tika pievienotas ar cilvēka papilomas vīrusu inficētas šūnas dažādās koncentrācijās un pēc tam atšķaidītas ar paraugu transportēšanas līdzekli pirms testēšanas. Trīsdesmit katra kopiju līmeņa replikāti tika testēti ar katru no divām reaģentu partijām, testējot kopā 60 replikātus. Testēšana tika veikta 17 dienu periodā, vienā dienā veicot 1–12 izpildes ciklus un katrā izpildes ciklā testējot piecus attiecīgā genotipa replikātus un koncentrācijas. 95% noteikšanas robeža tika aprēķināta, izmantojot katra atšķaidījuma paneļa pozitivitātes rezultātu Probit regresijas analīzi.

Probit analīzes rezultāti (22. tabula) norāda, ka HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59 un 68 bija noteikšanas robežas, kas bija par 95% mazākas nekā 100 kopijās uz reakciju; savukārt tiem 52, 58 un 66 noteikšanas robeža bija 95% 100–500 kopijās uz reakciju. Četrām testētajām šūnu līnijām noteikšanas robežas bija par 95% mazāk nekā vienā šūnā uz reakciju.

22.tabula Kvalitatīvās noteikšanas robeža atbilstoši Aptima HPV testa robežvērtībai

Mērķis	Kvalitatīvās noteikšanas robeža* (95% ticamības intervāls)
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)

*Kopijas uz reakciju attiecībā uz *in vitro* transkriptiem un šūnas uz reakciju attiecībā uz šūnu līnijām

Testa precizitāte

Aptima HPV testa precizitāte tika novērtēta divos pētījumos, izmantojot to pašu paneli ar 20 elementiem. 1. pētījums tika veikts trīs vietās (divās ārējās un vienā iekšējā), savukārt 2. pētījums tika veikts uz vietas. Panelī ietilpa 13 cilvēka papilomas vīrusa pozitīvi elementi ar koncentrāciju, kas atbilst testa kvalitatīvās noteikšanas robežai vai ir augstāka par to (gaidāmā pozitivitāte: $\geq 95\%$), trīs cilvēka papilomas vīrusa pozitīvi elementi ar koncentrāciju zem testa kvalitatīvās noteikšanas robežas (gaidāmā pozitivitāte: no $>0\%$ līdz $<25\%$) un četri cilvēka papilomas vīrusa negatīvi elementi. Cilvēka papilomas vīrusa pozitīvie paneļa elementi tika sagatavoti, pievienojot in vitro RNS transkriptus (IVT) PreservCyt šķīdumā, kas atšķaidīts paraugu transportēšanas vidē (STM), vai ar cilvēka papilomas vīrusu inficētas šūnu kultūras (SiHa, HeLa un MS751; ATCC, Manasasa, Virdžīnija) negatīvā ThinPrep šķidrums citoloģijas kopparaugā, kas atšķaidīts paraugu transportēšanas vidē (STM). Cilvēka papilomas vīrusa negatīvie paneļa elementi tika sagatavoti ar PreservCyt šķīdumu vai negatīviem ThinPrep šķidrajiem citoloģijas kopparaugiem, kas atšķaidīti paraugu transportēšanas vidē (STM).

1. pētījumā divi operatori katrā no trim testēšanas vietām (viens instruments katrā vietā) trīs dienu periodā izpildīja divus Aptima HPV testa darbu sarakstus dienā (vienu ar katru reaģentu partiju). Katrā darbu sarakstā ietilpa katra reproducējamības paneļa elementa trīs replikāti. Simt astoņas (108) atsevišķas paraugu mēģenes tika testētas katram paneļa elementam (3 iestādes x 1 instruments x 2 operatori x 2 partijas x 3 darbu saraksti x 3 replikāti). 2. pētījumā testēšana tika veikta uz vietas, 13 dienu periodā, attiecībā uz katru paneļa elementu testējot kopā 162 reakcijas (1 iestāde x 3 instrumenti x 3 operatori x 3 partijas x 2 darbu saraksti x 3 replikāti).

Paneļa elementu apraksti ir sniegti 23a. tabula (paneļa elementi ar gaidāmiem pozitīviem rezultātiem) un 23b. tabula (paneļa elementi ar gaidāmiem negatīviem rezultātiem), kopā ar sakritības kopsavilkumu, kā arī gaidāmiem rezultātiem un analīta signāla un robežvērtības attiecības (S/CO) vērtībām pie 2,5., 50. un 97,5. signāla un robežvērtības attiecības (S/CO) sadalījuma procentiles. Analīta signāla un robežvērtības attiecības variabilitāte attiecībā uz paneļa elementiem ar gaidāmajiem pozitīviem rezultātiem ir norādīta 24. tabula attiecībā uz 1. pētījumu un 25. tabula attiecībā uz 2. pētījumu.

23a tabula: Aptima HPV testa precizitātes 1. un 2. pētījums: paneļa apraksts, pozitīvo rezultātu sakritība un analīta signāla un robežvērtības attiecības (S/CO) vērtību procentiņu sadalījums attiecībā uz paneļa elementiem ar gaidāmiem pozitīviem rezultātiem

Paneļa apraksts (kopijas vai šūnas uz reakciju)	1. pētījums (3 testēšanas centri)			2. pētījums (1 testēšanas centrs)				
	Pozitīvo rezultātu sakritība % (95% ticamības intervāls)	Analīta signāla un robežvērtības attiecība (S/CO) Procentile			Pozitīvo rezultātu sakritība % (95% ticamības intervāls)	Analīta signāla un robežvērtības attiecība (S/CO) Procentile		
		2,5	50	97,5		2,5	50	97,5
HPV augsti pozitīvs klīniskais paraugs 1	100 (107/107) (96,5, 100)	21,16	29,64	33,63	100 (161/161) (97,7, 100)	22,50	26,84	30,67
HPV augsti pozitīvs klīniskais paraugs 2	100 (107/107) (96,5, 100)	25,98	29,77	36,03	100 (162/162) (97,7, 100)	25,00	28,61	33,99
16. tipa HPV IVT (1830 kopijas)	100 (107/107) (96,5, 100)	10,45	11,18	12,40	100 (161/161) (97,1, 100)	10,40	11,07	11,75
18. tipa HPV IVT (1550 kopijas)	100 (107/107) (96,5, 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7, 100)	11,26	13,47	15,63
HPV zemi pozitīvs klīniskais paraugs 1	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	0,00	9,93	11,03	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)	0,00	9,53	10,95
HPV zemi pozitīvs klīniskais paraugs 2	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	0,00	7,30	16,63	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)	0,00	7,56	19,67
HPV zemi pozitīvs klīniskais paraugs 3	100 (108/108) (96,6, 100)	2,80	10,19	17,08	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)	1,14	9,53	15,38
HPV zemi pozitīvs klīniskais paraugs 4	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	0,00	4,48	11,16	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)	0,00	4,66	12,00
16. tipa HPV IVT (183 kopijas)	100 (102/102) (96,4, 100)	10,03	11,14	11,97	100 (162/162) (97,7, 100)	10,24	11,05	11,85
18. tipa HPV IVT (155 kopijas)	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 šūnas (0,63 šūnas)	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 šūnas (0,35 šūnas)	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 šūnas (0,90 šūnas)*	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* transkripts

* Gaidāmo pozitīvo rezultātu procentuālā sakritība — ~95%; faktiskā vērtība zemāka, iespējams, paneļa elementu ražošanas variabilitātes dēļ.

23b tabula: Aptima HPV testa precizitātes 1. un 2. pētījums: paneļa apraksts, negatīvo rezultātu sakritība un analīta signāla un robežvērtības attiecības (S/CO) vērtību procentiņu sadalījums attiecībā uz paneļa elementiem ar gaidāmiem negatīviem rezultātiem

Paneļa apraksts (kopijas vai šūnas uz reakciju)	1. pētījums (3 testēšanas centri)			2. pētījums (1 testēšanas centrs)				
	Negatīvo rezultātu sakritība % (95% ticamības intervāls)	Analīta signāla un robežvērtības attiecība (S/CO) Percentile			Negatīvo rezultātu sakritība % (95% ticamības intervāls)	Analīta signāla un robežvērtības attiecība (S/CO) Percentile		
		2,5	50	97,5		2,5	50	97,5
MS751 šūnas (0,005 šūnas)	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 šūnas (0,008 šūnas)	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 šūnas (0,02 šūnas)	70,4 (76/108) (61,2, 78,2)	0,00	0,00	3,95	67,3 (109/162) (59,8, 74,0)	0,00	0,12	6,35
HPV negatīvs klīniskais paraugs 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,33	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,07
HPV negatīvs klīniskais paraugs 2	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,21	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,05
PreservCyt šķīdums 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,15	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,06
PreservCyt šķīdums 2	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,22	100 (161/161) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,09

24.tabula Aptima HPV testa 1. precizitātes pētījums: signāla variabilitāte attiecībā uz paneļa elementiem ar gaidāmiem pozitīviem rezultātiem

Paneļa apraksts (kopijas vai šūnas uz reakciju)	n	Vidējā signāla un robežvērtības attiecība	Starp instrumentiem		Starp operatoriem		Starp partijām		Starp darbu sarakstiem		Darbu sarakstos		Kopā	
			SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)
Cilvēka papilomas vīrusa augsti pozitīvs klīniskais paraugs 1	107*	29,34	0,00	0,0	0,00	0,0	1,43	4,9	1,87	6,4	1,49	5,1	2,79	9,5
Cilvēka papilomas vīrusa augsti pozitīvs klīniskais paraugs 2	107*	30,09	0,55	1,8	0,00	0,0	1,06	3,5	0,73	2,4	2,21	7,3	2,61	8,7
HPV 16 <i>in vitro</i> transkripts (1830 kopijas)	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 <i>in vitro</i> transkripts (1550 kopijas)	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
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 1	107*	8,24	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,23	39,2	3,23	39,2
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 2	108	7,07	0,00	0,0	0,41	5,8	0,00	0,0	0,00	0,0	4,57	64,7	4,59	65,0
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 3	108	10,23	0,26	2,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,32	12,9	3,23	31,6	3,49	34,2
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 4	108	4,68	0,50	10,7	0,20	4,2	0,00	0,0	0,99	21,1	3,02	64,6	3,22	68,9
HPV 16 <i>in vitro</i> transkripts (183 kopijas)	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 <i>in vitro</i> transkripts (155 kopijas)	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 šūnas (0,63 šūnas)	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 šūnas (0,35 šūnas)	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 šūnas (0,90 šūnas)	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

VK = variācijas koeficients; IVT = *in vitro* transkripts; SN = standartnovirze

*Divpadsmit paraugiem bija nederīgi Aptima HPV testa rezultāti (viens paraugs atbilstoši cilvēka papilomas vīrusa augsti pozitīvam klīniskajam paraugam 1, viens paraugs atbilstoši cilvēka papilomas vīrusa augsti pozitīvam klīniskajam paraugam 2, viens paraugs atbilstoši HPV 16 *in vitro* transkriptam (1830 kopijas), viens paraugs atbilstoši HPV 18 *in vitro* transkriptam (1550 kopijas), viens paraugs atbilstoši cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvam klīniskajam paraugam 1, seši paraugi atbilstoši HPV 16 *in vitro* transkriptam (183 kopijas) un viens paraugs bija paredzēts SiHa šūnām (0,90 šūnas)).

Piezīme. Dažu faktoru variabilitāte var būt skaitliski negatīva. Tas var notikt, ja šo faktoru izraisītā variabilitāte ir ļoti maza. Šādos gadījumos parādītā SN un VK vērtība ir nulle.

25.tabula Aptima HPV Assay 2. precizitātes pētījums: signāla variabilitāte attiecībā uz paneļa elementiem ar gaidāmiem pozitīviem rezultātiem

Paneļa apraksts (kopijas vai šūnas uz reakciju)	n	Vidējā signāla un robežvērtības attiecība	Starp instrumentiem		Starp operatoriem		Starp partijām		Starp darbu sarakstiem		Darbu sarakstos		Kopā	
			SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)
Cilvēka papilomas vīrusa augsti pozitīvs klīniskais paraugs 1	161*	26,81	0,75	2,8	0,00	0,0	0,91	3,4	0,48	1,8	1,84	6,9	2,24	8,3
Cilvēka papilomas vīrusa augsti pozitīvs klīniskais paraugs 2	162	28,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,96	3,3	0,65	2,3	2,35	8,2	2,62	9,1
HPV 16 <i>in vitro</i> transkripts (1830 kopijas)	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 <i>in vitro</i> transkripts (1550 kopijas)	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
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 1	162	7,57	0,56	7,5	0,55	7,3	0,63	8,3	0,00	0,0	3,61	47,7	3,75	49,5
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 2	162	7,59	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	5,25	69,2	5,25	69,2
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 3	161*	8,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	3,0	0,00	0,0	3,48	39,4	3,49	39,5
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 4	162	4,95	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	15,2	0,00	0,0	3,35	67,6	3,43	69,3
HPV 16 <i>in vitro</i> transkripts (183 kopijas)	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 <i>in vitro</i> transkripts (155 kopijas)	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 šūnas (0,63 šūnas)	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 šūnas (0,35 šūnas)	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 šūnas (0,90 šūnas)	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

VK = variācijas koeficients; IVT = *in vitro* transkripts; SN = standartnovirze

*Šešiem paraugiem bija nederīgi Aptima HPV testa rezultāti (viens cilvēka papilomas vīrusa augsti pozitīvam klīniskajam paraugam 1, viens HPV 16 *in vitro* transkriptam (1830 kopijas), viens cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvam klīniskajam paraugam 3, trīs HPV 18 *in vitro* transkriptam (155 kopijas)).

Piezīme. Dažu faktoru variabilitāte var būt skaitliski negatīva. Tas var notikt, ja šo faktoru izraisītā variabilitāte ir ļoti maza. Šādos gadījumos parādītā SN un VK vērtība ir nulle.

Šķērsreaktivitāte

Piezīme. Testēšana ar Aptima HPV analīzei iespējami šķērsreaktīviem organismiem tika veikta, izmantojot sistēmu Tigris DTS. Aptima HPV analīze pirmo reizi tika izdota sistēmā DTS 2008. gadā. 2011. gadā tika paplašinātas indikācijas, lai Aptima HPV analīzi lietotu sistēmā Panther. Sistēma Panther ir alternatīva, mazāka instrumenta platforma, salīdzinot ar sistēmu Tigris DTS. Abas sistēmas ir paredzētas lietot, lai pilnībā automatizētu nukleīnskābju testēšanu diagnostiskajās analīzēs. Lai pamatotu analīzes veikspēju

sistēmā Panther, tika izmantota noteikta daļa Tigris DTS sistēmai veiktās analīzes veikspējas testēšanas.

Aptima HPV analīzes analītiskais specifiskums tika novērtēts, izmantojot PreservCyt šķīdumu, kas atšķaidīts paraugu transportēšanas vidē (*specimen transport media* — STM) ar attiecību 1:2,9 un kam pievienota baktēriju kultūra, raugs vai sēnītes; vīrusu kultūra vai zema riska HPV *in vitro* transkripti. Organismi un testa koncentrācijas ir norādītas 26. tabula. Pētījuma kritēriji attiecībā uz mikroorganismu klātbūtnes ietekmi uz specifiskumu novērtējumam bija balstīti uz pozitivitāti. Tika novērota šķērsreaktivitāte ar zema riska HPV 26., 67., 70. un 82. genotipiem, bet ne ar jebkuru citu testēto organismu.

26.tabula Analītiskā specifiskuma panelis: organismi un koncentrācija, kurā netika noteikta šķērsreaktivitāte

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

26.tabula Analītiskā specifiskuma panelis: organismi un koncentrācija, kurā netika noteikta šķērsreaktivitāte (*turpinājās*)

Mikroorganisms	tests Koncentrācija bez šķērsreaktivitātes	Mikroorganisms	tests Koncentrācija bez šķērsreaktivitātes
Raugi/vienšūņi			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁸ KVV/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1x10 ⁷ šūnas/ml
Virusi			
Adenovīruss 2	1x10 ⁷ v.d./ml	Herpesvīruss [herpes simplex], 1. tips	2,5x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml
Citomegalovīruss	5,6x10 ² TCID ₅₀ /ml	Herpesvīruss [herpes simplex], 2. tips	5x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml
Epšteina-Barra vīruss	4,3x10 ⁶ v.d./ml	SV40	1,2 x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml
HIV-1	1,0x10 ⁶ kopijas/ml		
HPV genotipi, kas nav mērķa diapazonā			
6. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	61. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml
11. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	67. tipa HPV	1 kopija/ml
26. tipa HPV	2,5 kopijas/ml	HPV 69	2,5x10 ⁶ kopijas/ml
30. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	70. tipa HPV	1 kopija/ml
34. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	71. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml
42. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	73. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml
43. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	81. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml
44. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	82. tipa HPV	1 kopija/ml
53. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	85. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml
54. tipa HPV	2,5x10 ⁶ kopijas/ml		

v.d. = vīrusa daļiņas

KVV = kolonijas veidojošas vienības; TCID₅₀ = šūnu kultūras inficējošā deva 50

Piezīme. Ar treknrakstu ir norādīti tipi, kuriem tika novērota šķērsreaktivitāte (>5% pozitīvitate), testējot koncentrācijās, kas pārsniedz tabulā norādītās koncentrācijas.

Aptima HPV analīzes analītiskais jutīgums mikroorganismu klātbūtnē tika novērtēts ar tādu pašu paneli, kāds aprakstīts 26. tabula un kuram arī tika pievienotas zemas koncentrācijas ar HPV inficētas SiHa šūnas (viena šūna uz reakciju). Pētījuma kritēriji attiecībā uz mikroorganismu klātbūtnes ietekmi uz jutīgumu novērtējumu bija balstīti uz pozitivitāti. Aptima HPV analīzi neietekmēja neviens no testētajiem organismiem.

Traucējumi

Piezīme. Testēšana ar Aptima HPV analīzei iespējami traucējošām vielām tika veikta, izmantojot sistēmu Tigris DTS. Aptima HPV analīze pirmo reizi tika izdota sistēmā DTS 2008. gadā. 2011. gadā tika paplašinātas indikācijas, lai Aptima HPV analīzi lietotu sistēmā Panther. Sistēma Panther ir alternatīva, mazāka instrumenta platforma, salīdzinot ar sistēmu Tigris DTS. Abas sistēmas ir paredzētas lietot, lai pilnībā automatizētu nukleīnskābju testēšanu diagnostiskajās analīzēs. Lai pamatotu analīzes veikspēju sistēmā Panther, tika izmantota noteikta daļa Tigris DTS sistēmai veiktās analīzes veikspējas testēšanas.

27. tabula norādītās vielas tika atsevišķi pievienotas PreservCyt šķīdumā ar 1% un 10% t/t vai s/t, atšķaidītas paraugu transportēšanas vidē (STM) un pēc tam testētas, izmantojot Aptima HPV analīzi. Visas vielas tika testētas ar HPV inficētu šūnu kultūras klātbūtnē (SiHa, trīs šūnas uz reakciju) vai bez šādas klātbūtnes. Traucējumi tika novēroti ar diviem

no septiņiem lubrikantiem, kuru sastāvā ietilpa polikvaternijs 15, un vienu no pieciem pretsēnīšu medikamentiem, kura sastāvā ietilpa tiokonazols. Ar citām testētajām vielām traucējumi netika novēroti.

27.tabula Vielas, kas tika testētas attiecībā uz iespējamiem Aptima HPV analīzes traucējumiem

Produktu kategorija	Produkta zīmols vai veids	Lielākā testētā koncentrācija*, kas neietekmēja testa veikspēju
Lubrikants	KY Sensual Mist	10% t/t
	KY Warming Jelly	10% s/t
	KY Warming Liquid	10% t/t
	Zīmola CVS lubrikants	10% s/t
	Zīmola Target sildošais masāžas losjons un lubrikants	10% t/t
	Astroglide personīgais lubrikants	0,3% s/t (0,075% s/t no testa parauga)
	Zīmola Target šķidrās lubrikants	0,1% t/t (0,025% t/t no testa parauga)
Spermicīds	Gynol II vaginālais kontracepcijas līdzeklis ar oriģinālo formulu	10% s/t
	Gynol II īpaši spēcīgs vaginālais kontracepcijas līdzeklis	10% s/t
	Delfen putu veida vaginālais kontracepcijas līdzeklis	10% s/t
	Encare vaginālais kontracepcijas līdzeklis	10% s/t
	Conceptrol vaginālais kontracepcijas līdzeklis	10% s/t
Pretsēnīšu/ pretniezes medikamenti	Vagisil Maximum Strength	10% s/t
	Monistat Soothing Care	10% s/t
	Monistat 3 Combination Pack	10% s/t
	Zīmola Target tiokonazols 1	0,3% s/t (0,075% s/t no testa parauga)
	Zīmola Target mikonazols 3	10% s/t
Ledus etiķskābe	EMD M/N AX0073-11	10% t/t
Pilnasinis	Pilnasinis	10% t/t

* Lubrikanti, kuru sastāvā ir polikvaternijs 15.

Pirms un pēc citoloģiskās izmeklēšanas ThinPrep 2000 procesorā iegūto ThinPrep šķidruma citoloģijas paraugu salīdzinājums

Tika veikta testēšana, lai pierādītu ThinPrep šķidruma papilomas klīnisko paraugu līdzvērtību, lietojot pirms un pēc apstrādes ThinPrep 2000 procesorā iegūtas alikvotās daļas. Piecdesmit (50) apstrādātu un neapstrādātu paraugu pāri tika testēti ar katru no trīs reaģentu partijām, kopā veicot testus 150 paraugiem. Kopējā sakritība starp apstrādātajiem un neapstrādātajiem paraugiem bija 96,0% (95% TI: 91,6%–98,2%). Pozitīvo rezultātu sakritība (kā atsauci lietojot pēc apstrādes iegūtos paraugus) bija 95,6% (95% TI: 89,2%–98,3%), un negatīvo rezultātu sakritība bija 96,6% (95% TI: 88,5%–99,1%). Kapa koeficients bija 0,92.

Pirms un pēc citoloģiskās izmeklēšanas ThinPrep 5000 procesorā iegūto ThinPrep šķidrums citoloģijas paraugu salīdzinājums

Tika veikta testēšana, lai noteiktu pirms un pēc apstrādes ThinPrep 5000 procesorā ar Aptima HPV analīzi testēto ThinPrep šķidrums citoloģijas paraugu PreservCyt šķīdumā rezultātu sakrītību. Pirms un pēc apstrādes ThinPrep 5000 procesorā ar Aptima HPV analīzi tika novērtēti kopā 200 ThinPrep šķidrums citoloģijas kontroles paraugi (100 HPV pozitīvi, 100 HPV negatīvi). Pētījumā tika atklāta līdzvērtīga veikspēja citoloģiski izmeklētiem un neizmeklētiem paraugiem visās testētajās koncentrācijās (28. tabula).

28.tabula Citoloģiski izmeklētu un neizmeklētu paraugu rezultāti

		Pirms citoloģiskās izmeklēšanas			
		Pozitīvi paraugi (virs C95)		Negatīvi paraugi (zem C95)	
		Papildināti ar HeLa koncentrācijā ~10X LoD (95% ticamības intervāls)	Papildināti ar HeLa koncentrācijā 1,5–3X LoD (95% ticamības intervāls)	Papildināti ar HeLa koncentrācijā 0,05X LoD (95% ticamības intervāls)	Nav papildināti (95% ticamības intervāls)
Pēc citoloģiskās izmeklēšanas	Pozitīvā procentuālā sakrītība	100,0	98,7	0,0	Nav piemērojams
		(83,9, 100,0)	(93,2, 99,8)	(0,0, 79,3)	
		20/20	78/79	0/1	
	Negatīvā procentuālā sakrītība	Nav piemērojams	0,0	97,4	100,0
			(0,0, 79,3)	(86,8, 99,5)	(94,0, 100,0)
			0/1	38/39	60/60
Kopā		20	80	40	60

TI = ticamības intervāls

Pirms un pēc citoloģiskās izmeklēšanas Genesis iegūto ThinPrep šķidrums citoloģijas paraugu salīdzinājums

Tika veikta testēšana, lai pierādītu ThinPrep šķidrums papilomas klīnisko paraugu līdzvērtību, lietojot pirms un pēc apstrādes Genesis procesorā iegūtas alikvotās daļas. Tika testētas divas unikālas alikvotās daļas, kas iegūtas no katra neapstrādātā parauga. Ja neapstrādātā parauga abu alikvotu rezultāti bija vienādi, tika iegūts kopējais neapstrādātā parauga atsaucis rezultāts, kas tika izmantots, lai aprēķinātu procentuālo atbilstību ar tā paša parauga alikvoto daļu, kas iegūta pēc apstrādes. 2068 paraugiem, kam tika iegūts kopējais atsaucis rezultāts, neapstrādātu un apstrādātu paraugu rezultātu kopējā atbilstība bija 98,2% (95% TI: 97,5–98,7%). Pozitīvo rezultātu sakrītība bija 97,9% (95% TI: 94,7–99,2%), un negatīvo rezultātu sakrītība bija 98,2% (95% TI: 97,5–98,7%).

Bibliogrāfija

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

26. **Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al.** Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;57(1):e01177-18.
27. **Maggino T, Sciarone R, Murer B, Dei Rossi MR, Fedato C, Maran M, et al.** Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program. *British Journal of Cancer* volume 115, pages 525-532(2016).
28. **Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, et al.** Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPVmRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *International Journal of Cancer*. 2020 Jun 1;146(11):3114-3123.
29. **Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K, et al.** Aptima HPV Assay versus Hybrid Capture® 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. *Journal of clinical virology* 2017;87:23-29.
30. **Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, et al.** Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. *Journal of Clinical Virology*. 2018;108:32-37.
31. **Huijsmans CJ, Geurts-Giele WR, Leeijen C, Hazenberg HL, van Beek J, de Wild C, et al.** HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer*. 2016;16(1):922.
32. **Loonen AJM, Huijsmans CJJ, Geurts-Giele WRR, Leeijen C, van der Linden JC, van den Brule, AJC.** Performance analysis of high-throughput HPV testing on three automated workflows. *APMIS* 2020; 128: 497- 505.
33. **Lindroth Y, Borgfeldt C, Thorn G, Bodelsson G, Forslund O.** Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. *Preventative Medicine*. 2019;124:61-66.
34. **Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J.** HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *International Journal of Cancer*. 2019 Mar 1;144(5):1073-1081.
35. **Sangrajrang S, Laowahutanont P, Wongsena M, Muwonge R, Imsamran W, Ploysawang P, Basu P.** Human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA primary cervical cancer screening: Evaluation and triaging options for HPV-positive women. *Journal of Medical Screening*. 2019 Dec;26(4):212-218.
36. **Datta, S. D., L. A. Koutsky, S. Ratelle, E. R. Unger, J. Shlay, T. McClain, B. Weaver, P. Kerndt, J. Zenilman, M. Hagensee, C. J. Suhr, and H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. *Annals Int Med*. **148**:493.
37. **Clifford, G.M., S. Gallus, R. Herrero, N. Muñoz, P. J. F. Snijders, S. Vaccarella, P. T. H. Anh, C. Ferreccio, N. T. Hieu, E. Matos, M. Molano, R. Rajkumar, G. Ronco, S. de Sanjosé, H. R. Shin, S. Sukvirach, J. O. Thomas, S. Tunsakul, C. J. L. M. Meijer, S. Franceschi, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. 2005. *The Lancet*. **366**, 991.
38. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** 2013. Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **208(2)**:144-145.
39. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D.** 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. 2007. *Am J Obstet Gynecol* 197 (4); 346-355.
40. **Pretorius R.G., W. H. Zhang, J. L. Belinson, et al.** Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. 2004. *Am J Obstet Gynecol*. **191**:430-434.
41. **Pretorius R.G., R. J. Kim, J. L. Belinson, P. Elson, Y-L Qiao.** Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. 2006. *J Low Genit Tract Dis*. **10(1)**:5-9.
42. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
43. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. **35**: 1588-1594.
44. **Nelson, N. C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. **35**:8429-8438.

Kontaktinformācija un pārskatīto izdevumu vēsture



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



Hologic BV
Da Vinciilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

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

Lai uzzinātu konkrētās valsts tehniskā atbalsta sniegšanas un klientu apkalpošanas e-pasta adresi un tālruna numuru, apmeklējiet tīmekļa vietni www.hologic.com/support.

Eiropas Savienībā par nopietniem negadījumiem saistībā ar ierīci jāziņo ražotājam un atbildīgajai iestādei Dalībvalstī, kurā atrodas lietotājs un/vai pacients.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris un saistītie logotipi ir uzņēmuma Hologic Inc. un/vai tā meitasuzņēmumu preču zīmes vai reģistrētas preču zīmes Amerikas Savienotajās Valstīs un/vai citās valstīs.

SurePath un PrepStain ir uzņēmuma TriPath Imaging, Inc. preču zīmes.

Visas citas preču zīmes, kas var būt redzamas šajā lietošanas instrukcijā, pieder to attiecīgajiem īpašniekiem.

Uz šo izstrādājumu var attiekties viens vai vairāki ASV patenti, kas minēti vietnē www.hologic.com/patents.

©2016–2023 Hologic, Inc. Visas tiesības aizsargātas.

AW-22202-2901 Pārsk. izd. 001

2023-03

Redakciju vēsture	Datums	Apraksts
AW-22202 pārsk. izd. 001	2023. g. marts	<ul style="list-style-type: none"> Aptima™ HPV Assay (Sistēma Panther™) analīzes lietošanas pamācība AW-22202 Pārsk. izd. 001 izveidota, balstoties uz AW-14517 Pārsk. izd. 007, lai nodrošinātu atbilstību normatīvajiem aktiem, IVDR. Atjaunināts paredzētais lietojums un izņemtas atsauces par lietošanu Tigris DTS sistēmā. Pievienots drošuma un veiktspējas kopsavilkums. Atjaunināta informācija par bīstamību atbilstoši ES klasifikācijai. Atjauninātas sadaļas "Brīdinājumi un piesardzības pasākumi", "Reaģentu uzglabāšanas un apstrādes prasības", "Paraugu ņemšana un uzglabāšana", "Komplektācijā iekļautie reaģenti un materiāli", "Nepieciešamie materiāli, kas pieejami atsevišķi", "Sistēmas Panther testa procedūra", "Ierobežojumi", tabulas sadaļā "Analīzes precizitāte", "Šķērsreaktivitāte", "Traucējumi" un "Bibliogrāfija". Atjaunināta kontaktinformācija, tostarp: Pārstāvis EK, CE marķējums, informācija par pārstāvi Austrālijā un tehniskā atbalsta informācija. Dažādi stila un formatējuma uzlabojumi.