

Aptima™ HPV 16 18/45 Genotype Assay (Panther™ System)

Kasutusjuhend
In vitro diagnostikaks
Ainult Ameerika Ühendriikides eksportimiseks

Üldine teave	2
Ettenähtud kasutus	2
Analüüsi kokkuvõte ja selgitus	2
Protseduuri põhimõtted	3
Ohutuse ja toimivuse kokkuvõte	3
Hoiatused ja ettevaatusabinõud	4
Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitlemisele	6
Proovimaterjali kogumine ja säilitamine	6
Süsteem Panther System	8
Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid	8
Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi	9
Süsteemiga Panther System analüüsimise protseduur	10
Märkused protseduuri kohta	12
Kvaliteedikontrolli protseduurid	13
Analüüsi tõlgendamine	15
Piirangud	16
Süsteemi Panther System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus . . .	17
Süsteemi Panther System analüüsi tulemuslikkus	18
Bibliograafia	48
Kontaktandmed ja muudatuste ajalugu	49

Üldine teave

Ettenähtud kasutus

Aptima™ HPV 16 18/45 genotüübi analüüs on *in vitro* nukleiinhapete amplifikatsiooni test viraalse E6/E7 informatsiooni-RNA (mRNA) kvalitatiivseks tuvastamiseks inimese papilloomiviiruse (HPV) tüüpidest 16, 18 ja 45, kasutades proove naistelt, kelle Aptima HPV analüüsi tulemused on positiivsed. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs suudab eristada HPV 16 HPV 18 ja/või HPV 45 vahel, kuid ei erista HPV 18 ja HPV 45 vahel.

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi saab kasutada järgmiste proovitüüpide testimiseks Panther Systemis: ThinPrep™ Pap Testi viaalidesse kogutud emakakaela proovid, mis sisaldavad PreservCyt™ lahust enne või pärast töötlemist, Aptimaga kogutud emakakaela proovid. Emakakaela proovimaterjalide kogumise ja transpordi komplekt või SurePath Preservative Fluidis kogutud emakakaela proovid.

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs on näidustatud kasutamiseks rutiinseks emakakaelavähi sõeluuringuks. Naistel, kelle HPV tüüpide 16, 18 või 45 analüüsitulemus on positiivne või negatiivne, tuleb läbi viia uuring/järelkontroll vastavalt professionaalsetele meditsiinilistele juhistele, tervishoiuteenuse osutaja poolt sõeluuringule antud hinnangule, haigusloole ja muudele riskiteguritele, et hinnata emakakaela düsplaasia ja vähi riski.

Analüüsi kokkuvõte ja selgitus

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

HPV viraalne genoom on kaheahelaline rõngas-DNA pikkusega ligikaudu 7900 aluspaari. Genoomil on kaheksa kattuvat avatud lugemisraami. Genoomil on kuus varast (E) geeni, kaks hilist (L) geeni ja üks transleerimata pikk kontrollpiirkond. Geenid L1 ja L2 kodeerivad peamisi ja vähemtähtsaid kapsiidivalke. Varased geenid reguleerivad HPV viraalset replikatsiooni. Suure riskiga HPV genotüüpide geenid E6 ja E7 on teadaolevad onkogeenid. E6/E7 polütsistronse mRNA ekspresseeritud valgud muudavad rakulise p53 ja retinoblastoomi valgu funktsioone, põhjustades rakutsükli kontrollpunktide häirimist ja raku genoomi ebastabiilsust.^{1,4}

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

Uuringud on näidanud, et suure riskiga HPV eri tüüpide korral on risk raske düsplaasia või emakakaela kartsinoomi tekkeks erinev. Ülemaailmselt on HPV tüübid 16, 18 ja 45 seotud ligikaudu 80%-ga kõigist invasiivsetest emakakaelavähkidest.^{7,10} Neid kolme tüüpi leidub 75%-s kõigist lamerakulistest kartsinoomidest ja tüüp 16 moodustab neist nakkustest enamiku (85%). Adenokartsinoomidest leitakse HPV tüüpe 16, 18 ja 45 80–94%-l juhtudest ning tüübid 18 ja 45 moodustavad peaaegu poole neist nakkustest.^{7,10} On teatatud, et HPV tüübi 18 leidmine varases staadiumis avastatud emakakaelavähi korral on seotud halva prognoosiga.¹¹ HPV tüübid 18 ja 45 on prekantseroossete kollete korral alateatatud, mille põhjus võib olla kollete jäämine emakakaelakanali piirkondadesse, mis kolposkoopial juurdepääsmatud on.¹² HPV tüübiga 16 ja/või 18 nakatunud naistel on emakakaela haiguse tekkimise kumulatiivne risk 10 korda suurem, võrreldes haiguse tekkimise riskiga teiste suure riskiga tüüpide korral.^{13,14,15}

Protseduuri põhimõtted

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

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

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

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

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

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

Ohutuse ja toimivuse kokkuvõte

Ohutuse ja toimivuse kokkuvõtte on kättesaadav Euroopa meditsiiniseadmete andmebaasis (Eudamed), kus see on seotud seadme identifikaatoritega (Põhi-UDI-DI). Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ohutuse ja toimivuse kokkuvõtte leidmiseks kasutage põhilist unikaalset seadme identifikaatorit (BUDI): **54200455DIAGAPTHPVGTVK**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- A. *In vitro* diagnostikaks.
- B. Professionaalseks kasutamiseks.
- C. Lisahoiatusi ja ettevaatusabinõusid instrumentide kohta vt *süsteemi Panther / Panther Fusion System kasutusjuhendist*.

Laboriga seotud teave

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

Proovimaterjalidega seotud teave


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

Analüüsiga seotud teave

- O. Hoidke reaktiive kindlaksmääratud temperatuuridel. Reaktiivi väärte hoiutingimuste korral võib analüüsi tulemuslikkus väheneda.

- P. Vältige reaktiivide saastumist mikroobide ja ribonukleaasiga.
- Q. Ärge kasutage komplekti pärast aegumiskuupäeva.
- R. Ärge vahetage, segage ega kombineerige analüüsireaktiive ega kalibraatoreid, mille komplektide partiiinumbrid on erinevad.
- S. Aptima analüüsivedelikud ja automaattuvastamise reaktiivid ei ole osa põhipartiist; kasutada võib mis tahes partiid.
- T. Täpsete analüüsitulemuste saavutamiseks tuleb analüüsireaktiive põhjalikult segada.
- U. Kasutama peab hüdrofoobsete korkidega otsikuid.
- V. Mõni selle komplekti reaktiiv on märgistatud riski ja ohutuse sümbolitega.

Märkus: Ohutusalane teave kajastab EL-i ohutuskaardi (SDS) klassifikatsioone. Vaadake oma piirkonna ohutusalast teavet piirkonnakohasest SDS-ist saidil www.hologic.com/sds olevast jaotisest Safety Data Sheet (Ohutuskaart). Lisateavet sümbolite kohta vt sümbolite legendist veebilehel www.hologic.com/package-inserts.

EL-i ohutusteave	
	<p>Seleksioonireaktiiv BOORHAPE 1–5%</p> <p>HOIATUS H315 – põhjustab nahaärritust</p>
—	<p>Sihtmärgi isoleerimisreaktiiv HEPES 5 - 10% EDTA 1–5% LIITIUMHÜDROKSIID, MONOHÜDRAAT 1–5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime P273 – vältida sattumist keskkonda P280 – kanda kaitseprille/kaitsemaski</p>
—	<p>Amplifikatsioonireaktiiv HEPES 25 - 30%</p> <p>—</p> <p>H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime P273 – vältida sattumist keskkonda P280 – kanda kaitseprille/kaitsemaski</p>
—	<p>Ensüümreaktiiv HEPES 1 - 5%</p> <p>—</p> <p>H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime P273 – vältida sattumist keskkonda P280 – kanda kaitseprille/kaitsemaski</p>
—	<p>Sondireaktiiv LAURÜLSULFAAT LIITIUMISOOL 35–40% MEREVAIKHAPE 10 – 15% LIITIUMHÜDROKSIID, MONOHÜDRAAT 10 – 15%</p> <p>—</p> <p>H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime P273 – vältida sattumist keskkonda P280 – kanda kaitseprille/kaitsemaski</p>

Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitsemisele

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

- A. Järgmisi reaktiive tuleb pärast vastuvõtmist säilitada temperatuuril 2–8 °C (külmkapis).
- HPV 16 18/45 amplifikatsioonireaktiiv
 - HPV 16 18/45 ensüüm-reaktiiv
 - HPV 16 18/45 sondireaktiiv
 - HPV 16 18/45 sisemise kontrolli reaktiiv
 - HPV 16 18/45 positiivsed kalibraatorid ja HPV 16 18/45 negatiivsed kalibraatorid
- B. Järgmisi reaktiive tuleb säilitada temperatuuril 15–30 °C (toatemperatuuril).
- HPV 16 18/45 amplifikatsiooni taastamise lahus
 - HPV 16 18/45 ensüümi taastamise lahus
 - HPV 16 18/45 sondi taastamise lahus
 - HPV 16 18/45 sihtmärgi isoleerimise reaktiiv
 - HPV 16 18/45 selektsioonireaktiiv
- C. Pärast taastamist on järgmised reaktiivid temperatuuril 2–8 °C säilitamisel stabiilsed 30 päeva.
- HPV 16 18/45 amplifikatsioonireaktiiv
 - HPV 16 18/45 ensüüm-reaktiiv
 - HPV 16 18/45 sondireaktiiv
- D. Sihtmärgi isoleerimise tööreaktiiv (Working Target Capture Reagent, wTCR) on temperatuuril 15–30 °C säilitamisel stabiilne 30 päeva. Ärge külmutage.
- E. Visake kasutamata jäänud, aga taastatud reaktiivid ja wTCR ära 30 päeva jooksul või pärast põhipartii aegumiskuupäeva, sõltuvalt sellest, kumb enne kätte jõuab.
- F. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi reaktiivid on süsteemis Panther System hoidmisel stabiilsed kumulatiivselt 72 h.
- G. Sondireaktiiv ja taastatud sondireaktiiv on valgustundlikud. Hoidke reaktiive valguse eest kaitstult.
- H. **Ärge reaktiive külmutage.**

Proovimaterjali kogumine ja säilitamine

- A. Proovimaterjali kogumine ja töötlemine

Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalid

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

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjalid

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

Aptima emakakaela proovimaterjali kogumise ja transpordikomplekti proovimaterjalid

Koguge proovimaterjal CSCT komplekti kasutusjuhiste järgi.

B. Testimiseelne transportimine ja säilitamine

Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalid

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

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjalid

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

Aptima emakakaela proovimaterjali kogumise ja transpordikomplekti proovimaterjalid

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

C. Proovimaterjali säilitamine pärast testimist

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

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

Süsteem Panther System

Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid

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

Kalibraatoreid müüakse eraldi. Vt altpoolt individuaalse karbi katalooginumbrit.

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüside külmutatud karp
(pärast tarnet hoiustada temperatuuril 2 °C kuni 8 °C)

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

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

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

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kalibraatorite karp (kat. nr 303235)
(pärast tarnet hoiustada temperatuuril 2 °C kuni 8 °C)

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

Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi

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

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

Valikulised materjalid

	Kat. nr
Valgenditugevdaja puhastamiseks	302101

Süsteemiga Panther System analüüsimise protseduur

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

A. Tööpiirkonna ettevalmistamine

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

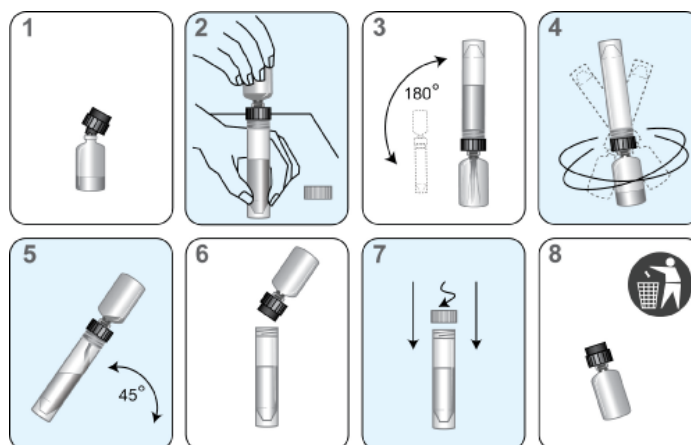
B. Uue komplekti reaktiivide ettevalmistamine

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

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

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

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



Joonis 1. Süsteemi Panther System taastamise protseduur

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

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

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

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

D. Proovide käsitlemine

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

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

E. Süsteemi ettevalmistamine

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

Märkused protseduuri kohta

A. Kalibraatorid

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

B. Temperatuur

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

C. Kinnaste puuder

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

Kvaliteedikontrolli protseduurid

A. Analüüsiseeria kehtivuskriteeriumid

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

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

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

Kehtetut analüüsiseeriat peab kordama. Katkestatud analüüsiseeriaid peab kordama.

B. Kalibraatori vastuvõtukriteeriumid

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

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

C. IC piirväärtus (*cut-off*)

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

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

D. Analüüdi 16 piirväärtus

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

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

E. Analüüdi 18/45 piirväärtus

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

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

F. Analüüdi 16 signaali ja piirväärtus (Signal to Cutoff, S/CO)

Analüüdi S/CO määratakse HPV 16 jaoks testitava proovi IC/16 RLU signaali ja analüüdi 16 piirväärtuse alusel praegusel analüüsil korral.

$$\text{Analüüdi 16 S/CO} = \frac{\text{analüüsitava proovi IC/16 RLU}}{\text{analüüdi 16 piirväärtus}}$$

G. Analüüdi 18/45 signaali ja piirväärtus (Signal to Cutoff, S/CO)

Analüüdi S/CO määratakse HPV 18/45 jaoks testitava proovi 18/45 RLU signaali ja analüüdi 18/45 piirväärtuse alusel praegusel analüüsil korral.

$$\text{Analüüdi 18/45 S/CO} = \frac{\text{analüüsitava proovi 18/45 RLU}}{\text{analüüdi 18/45 piirväärtus}}$$

Analüüsi tõlgendamine

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

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

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

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

Piirangud

- A. Ettenähtud kasutuse jaotises nimetamata proovimaterjali tüüpe pole hinnatud.
- B. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuslikkust HPV vastu vaktseeritud patsientidel pole hinnatud.
- C. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi pole hinnatud seksuaalse väärkohtlemise kahtlusega patsientidel.
- D. HPV-infektsiooni levimus populatsioonis võib mõjutada analüüsi tulemuslikkust. Madala levimusega populatsioonide või ilma infektsiooniriskita patsientide analüüsimisel on positiivsed ennustusväärtused väiksemad.
- E. Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale, mis sisaldavad pärast Pap-testi ThinPrep alusklaaside ettevalmistamist alla 1 mL materjali, peetakse Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi jaoks ebapiisavaks.
- F. Analüüsitulemusi võivad mõjutada proovimaterjali väär kogumine, säilitamine või töötlemine.
- G. Sisemine kontroll seirab analüüsi sihtmärgi isoleerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise samme, kuid see pole mõeldud hindama emakakaela proovimaterjali kogumise adekvaatsust.
- H. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi negatiivne tulemus ei välistada tsütoloogiliste kõrvalekallete esinemist ega CIN2, CIN3 või vähirakkude teket tulevikus või olemasolu praegu.
- I. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs annab kvalitatiivseid tulemusi. Seega ei saa korreleerida positiivse analüüsi signaali suurusjärku proovis oleva mRNA ekspressiooni tasemega.
- J. Suure riskiga HPV (tüübid 16, 18 ja 45) mRNA tuvastamine sõltub proovis olevate koopiade arvust ning seda võivad mõjutada proovivõtumeetmed, patsiendiga seotud tegurid, nakkuse staadium ja häirivate ainete juuresolek.
- K. HPV-infektsioon ei ole tsütoloogilise HSIL-i ega olemasoleva kõrge astme CIN-i indikaator ega viita CIN2, CIN3 või vähirakkude tekkimisele tulevikus. Enamikul naistel, kes on nakatunud ühe või mitme suure riskiga HPV tüübiga, ei teki CIN2, CIN3 ega vähirakke.
- L. Järgmised tegurid võivad häirida analüüsi tulemuslikkust, kui nende kontsentratsioon on ettenähtust suurem: (massi/mahu) protsendiga 1% vaginaalsed libestid (mis sisaldavad polükvaternium-15), (massi/mahu) protsendiga 0,03% antifungaalsed kreemid (mis sisaldavad tiokonasooli), (massi/mahu) protsendiga 0,3% lima, (massi/mahu) protsendiga 1% intravaginaalsed hormoonid (mis sisaldavad progesterooni), *Trichomonas vaginalis* kontsentratsioonis 3×10^4 rakku/mL.
- M. HPV 45 suur kontsentratsioon võib vähendada Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi võimet tuvastada HPV 16 madalat taset.
- N. Teiste potentsiaalsete häirivate tegurite nagu tupeeritis, tampoonide kasutamine jne, ning proovi kogumisega seotud muutujate mõju ei ole hinnatud.
- O. Selle seadme kasutamine võib olla lubatud vaid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kasutamise alal koolitatud töötajatele.
- P. Proovide ristsaastumine võib viia valepositiivsete tulemusteni. Mittekliinilise uuringu alusel oli süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ülekandumise määr 0,19%.
- Q. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi peab tõlgendama koos muude klinitsistile saadaolevate laboratoorsete ja kliiniliste andmetega.

Süsteemi Panther System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus

Suure riskiga HPV-infektsiooni levimus on väga erinev ja seda mõjutavad mitmed tegurid, kõige rohkem vanus. Paljudes uuringutes on hinnatud HPV levimust HPV DNA tuvastamise alusel, kuid vähestes on levimust hinnatud HPV onkogeense mRNA tuvastamise alusel. Laia geograafilise jaotusega ja mitmekülgse populatsiooniga (10 USA osariiki) erinevatest kliinilistest keskustest värvati naised (n = 18) osalema prospektiivses kliinilises uuringus CLEAR, et hinnata 14 suure riskiga HPV tüüpi tuvastavat Aptima HPV analüüsi. Proove uuringusse CLEAR värvatud naistelt, kelle süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemused olid positiivsed, hinnati eraldi kliinilises uuringus kolmes testimiskeskuses süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga. Kliinilises uuringus täheldatud HPV 16, 18/45 ning ülejäänud 11 suure riskiga HPV tüüpide levimus, mida hinnati süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV analüüsi ja Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga, kategoriseeriti üldiselt ja vanuserühma ning testimiskeskuse alusel. Süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi negatiivne tulemus viitab, et ei esine ühtki 14 suure riskiga HPV tüübist, ja neid tulemusi käsitleti analüüsimise eesmärgil kui süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid. Tabel 1 esitab tulemused kindlaks määramata tähendusega atüüpiliste lameepiteeli rakkude (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) ja intraepiteliaalsele kahjustusele või malignitsusele negatiivsete (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) populatsioonide kohta.

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

	Positiivsuse määr % (x/n)							
	ASC-US-i populatsioon (≥ 21-aastased)				NILM-i populatsioon (≥ 30-aastased)			
	HPV 16 pos	HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	11 muu HR* pos	HPV 16 pos	HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	11 muu HR* pos
Kõik	7,8 (71/911)	5,3 (48/911)	0,3 (3/911)	26,0 (237/911)	0,5 (50/10 839)	0,5 (49/10 839)	< 0,1 (1/10 839)	3,6 (391/10 839)
Vanuserühm (aastad)								
21–29	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	N/A	N/A	N/A	N/A
30–39	5,5 (14/255)	6,7 (17/255)	0,4 (1/255)	23,1 (59/255)	0,7 (31/4 183)	0,7 (31/4 183)	0 (0/4 183)	5,1 (215/4 183)
≥ 40	1,9 (5/268)	4,1 (11/268)	0 (0/268)	11,6 (31/268)	0,3 (19/6 656)	0,3 (18/6 656)	< 0,1 (1/6 656)	2,6 (176/6 656)
Testimiskeskus**								
1	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3 610)	0,4 (16/3 610)	< 0,1 (1/3 610)	3,6 (130/3 610)
2	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3 614)	0,4 (15/3 614)	0 (0/3 614)	3,6 (130/3 614)
3	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3 615)	0,5 (18/3 615)	0 (0/3 615)	3,6 (131/3 615)

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

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

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

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

Süsteemi Panther System analüüsi tulemuslikkus

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs võeti esimest korda kasutusele 2012. aastal süsteemil Tigris DTS System. 2013. aastal laiendati Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kasutamise näidustused ka süsteemile Panther System. Süsteem Panther System on süsteemile Tigris DTS System alternatiivne väiksem instrumentide platvorm. Mõlemad süsteemid on ette nähtud täisautomaatseks amplifitseeritud nukleiinhapete analüüsimiseks diagnostilistes analüüsides. Valitud analüüside toimivust süsteemis Tigris DTS System võeti alusena süsteemi Panther System analüüside toimivuse toetamiseks.

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

Süsteemiga Panther System tehtavat Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi hinnati nõusoleku andnud naistelt kogutud tsütoloogiliste referentsproovimaterjalide abil USA prospektiivse mitmekeskuselise uuringu CLEAR käigus.

Uuring CLEAR – esialgne hindamine

Uuring CLEAR viidi läbi, et määrata kindlaks süsteemiga Tigris DTS System tehtava Aptima HPV analüüsi kliiniline tulemuslikkus 2. astme emakakaela intraepiteliaalse neoplaasia või raskema emakakaelahaiguse (\geq CIN2) tuvastamisel. Uuring CLEAR hõlmas esialgset hindamist ja 3-aastast järelhindamist. Naised värvati emakakaelavähi plaanilise söeluuringu ajal võetud vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep referentsproovide tulemuse alusel kas ASC-US-i uuringusse või NILM-i uuringusse. ASC-US-i uuringu populatsioon hõlmas 21-aastaseid ja vanemaid naisi, kelle kohta olid teada ASC-US-i tsütoloogia tulemused, ning NILM-i uuringu populatsioon hõlmas 30-aastaseid ja vanemaid naisi, kelle kohta olid teada NILM-i tsütoloogia tulemused.

Uuringusse värvati naisi laia geograafilise jaotuse ja mitmekülgse populatsiooniga 18 kliinilisest keskusest (peamiselt sünnitusabi ja günekoloogia kliinikud). Algfaasis analüüsiti tsütoloogiliste referentsproovimaterjalide jääke nii süsteemiga Tigris DTS System tehtava Aptima HPV analüüsi kui ka USA Toidu- ja Raviameti (FDA) heakskiidetud HPV DNA testiga. Need proovimaterjalid jaotati seejärel alikvootideks, mis arhiveeriti ja mida hoiti temperatuuril -70 °C kuni nende analüüsimiseni Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga süsteemis Panther System Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliinilises uuringus.

Kõik ASC-US-i uuringusse värvatud naised suunati algfaasis kolposkoopiale, sõltumata süsteemiga Tigris DTS System tehtava Aptima HPV analüüsi kui ka USA Toidu- ja Raviameti (FDA) heakskiidetud HPV DNA testi tulemustest. Tehti emakakaelakanali abrasiobiopsia (endocervical curettage, ECC) ja emakakaela puurbiopsiad (1 biopsia igast 4 kvadrantist). Nähtava kolde korral tehti puurbiopsia (suunatud meetod, 1 biopsia kolde kohta) ja ilma nähtavate kolleteta kvadrantidest võeti biopsia lame- ning silindrepiteeli ühendusjoonelt (juhuslik meetod).

NILM-i uuringus suunati esialgseks hindamiseks kolposkoopiale naised, kelle süsteemiga Tigris DTS System tehtava Aptima HPV analüüsi ja/või USA Toidu- ja Raviameti (FDA) heakskiidetud HPV DNA testi tulemus oli positiivne, ning juhuslikult valitud naised, kelle mõlema analüüsi tulemused olid negatiivsed. Kõigile kolposkoopiale tulnud naistele tehti abrasiobiopsia. Puurbiopsiad tehti vaid nähtavatest kolletest (otsene meetod, 1 biopsia kolde kohta).

Haiguse seisundi määras kindlaks konsensuslik histoloogiliste proovide hindamiskomisjon, kus tulemusega nõustusid vähemalt 2 kogenud patoloogi. Kogenud patoloogid pimendati naiste HPV seisundi ja tsütoloogilise uuringu tulemuste ning üksteise määratud histoloogilise diagnoosi suhtes. Kui 3 patoloogi polnud samal arvamusel, vaatasid kõik 3 patoloogi klaasid üle mitmikmikroskoobi all, et

jõuda konsensussele. Valikunihke vältimiseks pimendati uurijad, klinitsistid ja naised HPV analüüsi tulemuste suhtes kuni kolposkoopiaviisiidil käimiseni.

Algfaasis hinnati süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliinilist toimivust \geq CIN2 ja emakakaela 3. astme intraepiteeliale neoplaasia või raskema emakakaelahaiguse (\geq CIN3) tuvastamisel algtasemel kindlaks määratud emakakaelahaiguse seisundi suhtes.

Uuring CLEAR – järelhindamine

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

Järeluuringu eesmärk oli võrrelda emakakaelahaiguse 3-aastast kumulatiivset riski esialgse Aptima HPV analüüsi positiivse tulemusega ja esialgse Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi positiivse tulemusega naistel emakakaelahaiguse 3-aastase kumulatiivse riskiga esialgse Aptima HPV analüüsi positiivse tulemusega ja esialgse Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi negatiivse tulemusega naistel. Emakakaelahaiguse 3-aastane seisund määrati kindlaks järgmiselt.

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

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliinilist toimivust \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamisel hinnati emakakaelahaiguse 3-aastase seisundi suhtes.

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

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

353 hinnatavast naisest, kelle süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemused olid positiivsed, oli 118 naisel ka süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused positiivsed, mis viitas HPV 16 ja/või HPV 18/45 esinemisele; 235 tulemused olid negatiivsed, mis viitas ühe või enama Aptima HPV analüüsiga tuvastatud muu 11 suure riskiga HPV tüübi esinemisele (st HPV tüübid 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68). Lisaks oli 539 21-aastaselt ja vanemal hinnataval naisel, kelle kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused, süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemus negatiivne. Aptima HPV analüüsi negatiivne tulemus viitab, et ei esine ühtki 14 suure riskiga HPV tüübist, ja neid tulemusi käsitleti analüüsimise eesmärgil kui süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid. \geq CIN2 ja \geq CIN3 levimus hinnatavatel naistel, kelle kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused, oli vastavalt 9,1% ja 3,8%. Süsteemiga Panther System tehtud testide alusel kujutab Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemusi Aptima HPV analüüsi tulemuste ja konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi järgi Tabel 2.

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

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

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

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

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

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

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

Haiguse (\geq CIN2 ja \geq CIN3) absoluutset riski Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuse ja Aptima HPV analüüsi tulemuse järgi kujutab Tabel 3. \geq CIN2 risk HPV tüüpidega 16, 18 ja/või 45 naistel oli 28,8%, võrreldes 14,0% naistega, kellel oli üks või mitu ülejäänud 11-st suure riskiga HPV tüübist, ning 2,6% naistega, kellel ei olnud suure riskiga HPV tüüpi. Absoluutset riski vanuserühma järgi kujutab Tabel 4.

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

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

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

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

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

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

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

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

Haiguse suhtelist riski Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi positiivsete ja negatiivsete tulemuste järgi kujutab Tabel 5. Naistel, kellel oli HPV tüüp 16, 18 ja/või 45, oli 11,1 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 ja 22,8 korda suurema tõenäosusega \geq CIN3, võrreldes ilma suure riskiga HPV tüüpideta naistega. Naistel, kellel oli HPV tüüp 16, 18 ja/või 45, oli 2,1 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 ja 4,0 korda suurema tõenäosusega \geq CIN3, võrreldes naistega, kellel oli üks või mitu ülejäänud 11-st suure riskiga HPV tüübist.

Tabel 5: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioonis: \geq CIN2 ja \geq CIN3 suhteline risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi alusel

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

259 hinnatavast naisest, kelle haiguse seisund oli lõplikult kindlaks määratud ja süsteemiga Panther System algaasis tehtud Aptima HPV analüüsi tulemused positiivsed, oli 65 naisel ka süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused positiivsed, mis viitas HPV 16 ja/või HPV 18/45 esinemisele; 194 tulemused olid negatiivsed, mis viitas ühe või enama muu 11 suure riskiga HPV tüübi esinemisele. Lisaks oli 549 30-aastaselt ja vanemal hinnataval naisel, kelle kohta olid olemas NILM-i tsütoloogia tulemused ja lõplikult kindlaks määratud haiguse seisund, süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemus negatiivne. Aptima HPV analüüsi negatiivne tulemus viitab, et ei esine ühtki 14 suure riskiga HPV tüübist, ja neid tulemusi käsitleti analüüsimise eesmärgil kui süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemusi Aptima HPV analüüsi tulemuste ja konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi alusel kujutab Tabel 7.

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

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

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

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

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

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

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

491 naisest, kellel olid positiivsed süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi tulemus ja Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemus, oli 232 naisel verifitseerimata (sh määramata) haiguse seisund (Tabel 8). 10 348 naisest, kellel oli esialgses uuringus CLEAR negatiivne Aptima HPV analüüsi tulemus, oli 9 799-l verifitseerimata haiguse seisund. Kuna uuring oli kavandatud nii, et kolposkoopiale suunati vaid juhuslikult valitud naised, kelle nii süsteemiga Tigris DTS System tehtud Aptima HPV analüüsi kui ka USA Toidu- ja Ravimiameti (FDA) heakskiidetud DNA testi tulemused olid negatiivsed, oli selles rühmas verifitseerimata haiguse seisundiga naiste osakaal suur (96,2%). Selle verifitseerimisnihe korrigeerimiseks kasutati mitmese imputeerimise meetodit, millega hinnati nende naiste arvu, kellel oli haigus, mis oleks tuvastatud juhul, kui kõigile naistele oleks tehtud kolposkoopia, võttes arvesse analüüsi tulemusi. Selle meetodi jaoks sisestati puuduv haiguse seisund süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV analüüsi, süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ning USA Toidu- ja Ravimiameti (FDA) heakskiidetud HPV DNA testi tulemuste põhjal. Esitatud on nii korrigeeritud verifitseerimisnihega hinnanguline tulemuslikkus kui ka korrigeerimata hinnanguline tulemuslikkus nende 808 naise alusel, kelle haiguse seisund oli verifitseeritud.

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

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

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

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

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

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

Haiguse (\geq CIN2 ja \geq CIN3) korrigeeritud absoluutset riski algaasis Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuse ja Aptima HPV analüüsi tulemuse järgi kujutab Tabel 9a. \geq CIN2 risk HPV tüüpidega 16, 18 ja/või 45 naistel oli 9,7%, võrreldes 3,2% naistega, kellel oli üks või mitu ülejäänud 11-st suure riskiga HPV tüübit, ning 0,7% naistega, kellel ei olnud suure riskiga HPV tüüpi. Haiguse korrigeerimata absoluutseid riske kujutab üldisena Tabel 9b ja vanuserühma järgi Tabel 10.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 10: NILM-i ≥ 30-aastaste populatsioonis: ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 absoluutne risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste alusel vanuserühma järgi (korrigeerimata hinnangulised tulemused) algfaasis

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

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

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

Haiguse suhtelist riski Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi positiivsete ja negatiivsete tulemuste järgi kujutavad Tabel 11 (korrigeeritud verifitseerimisnihkega) ja Tabel 12 (korrigeerimata). Naistel, kellel oli HPV tüüp 16, 18 ja/või 45, oli 12,9 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 ja 53,3 korda suurema tõenäosusega \geq CIN3, võrreldes ilma suure riskiga HPV tüüpideta naistega. Naistel, kellel oli HPV tüüp 16, 18 ja/või 45, oli 3,0 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 ja 4,8 korda suurema tõenäosusega \geq CIN3, võrreldes naistega, kellel oli üks või mitu ülejäänud 11-st suure riskiga HPV tüübist.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tõenäosuste suhteid (\geq CIN2 ja \geq CIN3) alfaasis Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuse järgi kujutavad Tabel 13 (korrigeeritud verifitseerimisnihega) ja Tabel 14 (korrigeerimata). HPV tüüp 16, 18 ja/või 45 oli 11,2 korda suurema tõenäosusega naistel, kellel oli \geq CIN2, ja 24,1 korda suurema tõenäosusega naistel, kellel oli \geq CIN3 alfaasis.

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

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

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

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

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

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

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

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

NILM-i \geq 30-aastaste populatsiooni: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline toimivus pärast 3-aastast järeluuringu

Uuringu järelfaasi jaoks olid sobilikud 10 822 naist vanuses 30 aastat ja vanemad, kellel olid uuringu algaasis NILM-i tsütoloogia tulemused ja positiivsed Aptima HPV analüüsi tulemused ning süsteemiga Panther System teostatud kehtivad Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused või negatiivsed Aptima HPV analüüsi tulemused. Naistest, kellel ei olnud \geq CIN2, lõpetas 67,0% (7 235/10 802) 1. aasta, 60,3% (6 505/10 793) 2. aasta ja 58,7% (6 330/10 786) 3. aasta Pap-järelvisiidi. Kokku lõpetas uuringu 58,8% naistest (6 366/10 822) (\geq CIN2 esialgsel hindamisel või uuringu järelfaasis) ja/või lõpetatud nõutavad visiidid.

Nendest 10 822 uuritavast oli 490 (4,5%) naisel algaasis tehtud Aptima HPV analüüsi positiivsed tulemused ja kehtivad Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused. Neist 490 naisest oli 247-l (50,4%) tsütoloogia või kolposkoopia/biopsia tulemuste põhjal positiivne või negatiivne 3-aastane haiguse seisund. Kahekümne viiel (25) naisel oli \geq CIN2, sh 18-l \geq CIN3; 222 naisel oli normaalne/CIN1 histoloogia.

247 hinnatavast naisest, kellel oli 3-aastane haiguse seisund ja positiivsed Aptima HPV analüüsi tulemused, oli 47-l (19,0%) naisel positiivsed Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused, mis viitas HPV 16 ja/või HPV 18/45 esinemisele üle kliinilise piirväärtuse; 200 (81,0%) naise tulemused olid negatiivsed, mis viitas ühe või enama muu 11 suure riskiga HPV tüübi esinemisele üle kliinilise piirväärtuse.

Ülejäänud 10 332 naisel oli uuringus CLEAR esialgsel hindamisel Aptima HPV analüüsi tulemus negatiivne. Neist 57,6%-l (5 946 / 10 322-st) oli 3-aastane haiguse seisund. Naisi, kelle Aptima HPV analüüsi tulemus oli negatiivne, käsitleti analüüsivõime eesmärgil kui Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi järgi negatiivseid. Allpool (Tabel 15) on toodud tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi algaasis tulemused ning 3-aastane haiguse seisund (sh esialgne ja järelhindamine) konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni hinnangul.

Tabel 15: NILM-i \geq 30-aastaste populatsiooni: uuringu järelfaasiks sobilike naiste klassifikatsioon algaasis Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste ning haiguse seisundi järgi määratuna uuringu alg- ja järelfaasis

Aptima HPV Analüüsi tulemus	AHPV-GT analüüsi tulemus	Tõlgendamine	3-aastane haiguse seisund (sh esialgne ja järelhindamine)							
			Järeluuringu puudunud isikud	Määramata*	Normaalne	CIN1	CIN2	CIN3	Vähk	Kokku
Positiivne	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	HPV 16 pos	25	2	16	0	1	5	1	50
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	HPV 18/45 pos	22	3	18	2	2	0	2	49
	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	1	0	0	0	0	0	0	1
	HPV 16 neg, HPV 18/45 neg	Muu HR HPV pos	168	22	178	8	4	10	0	390
Kokku			216	27	212	10	7	15	3	490
Negatiivne	HPV 16/18/45 neg**	HR HPV neg	4 150	236	5 879	46	16	5	0	10 332
Kokku			4 366	263	6 091	56	23	20	3 [^]	10 822

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

* Naised, kellel ilmnesid järeluuringu perioodil kõrvalekalduvad tsütoloogilise analüüsi tulemused ja kellel puudus järgnev konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni tulemus, või naised, kellel ilmnes viimasel visiidil ebapiisav tsütoloogilise analüüsi tulemus.

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

[^] Kolmel naisel oli adenokartsinoom *in situ* (AIS).

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

Haiguse (\geq CIN2 ja \geq CIN3) 3-aastast kumulatiivset absoluutset riski Aptima HPV analüüsi tulemuste ja Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuste järgi kujutab Tabel 16. Haiguse 3-aastast kumulatiivset suhtelist riski Aptima 16 18/45 genotüübi analüüsi positiivsete ja negatiivsete tulemuste järgi kujutab Tabel 17.

Tabel 16: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 3-aastane kumulatiivne absoluutne risk* Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi algfaasis

Aptima HPV analüüsi tulemus	AHPV-GT analüüsi tulemus	Tõlgendamine	\geq CIN2	\geq CIN3
			Absoluutne risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)
Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45 pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45 pos	16,5 (9,4, 28,1)	11,9 (6,0, 22,8)
	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	Ainult HPV 16 pos	21,4 (10,8, 39,7)	18,6 (8,7, 37,3)
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Ainult HPV 18/45 pos	12,2 (4,7, 29,6)	5,4 (1,3, 21,1)
	HPV 16 pos, HPV 18/45 pos	HPV 16 ja 18/45 pos	N/A	N/A
	HPV 16/18/45 neg	Muu HR HPV pos	5,7 (3,4, 9,5)	3,8 (2,0, 7,2)
	Pos või neg	HR HPV pos	7,9 (5,4, 11,3)	5,4 (3,5, 8,5)
Negatiivne	HPV 16/18/45 neg**	HR HPV neg	0,3 (0,2, 0,5)	0,1 (0,0, 0,2)
Levimus			0,7%	0,3%

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

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

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

Tabel 17: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 3-aastane kumulatiivne suhteline risk* Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemuste järgi algfaasis

Aptima analüüsi testi tõlgendamine**	\geq CIN2	\geq CIN3
	Suhteline risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 pos vs HR HPV neg	51,2 (25,9, 101,0)	129,6 (42,7, 393,5)
HPV 16 ja/või 18/45 pos vs muu HR HPV pos	2,9 (1,4, 6,2)	3,1 (1,2, 7,9)
Muu HR HPV pos vs HR HPV neg	17,6 (8,9, 34,9)	42,0 (14,2, 124,0)
HR HPV pos vs HR HPV neg	24,3 (13,7, 43,2)	59,5 (22,0, 161,0)
Levimus	0,7%	0,3%

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

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

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

≥ CIN2 ja ≥ CIN3 3-aastane kumulatiivne levimus naistel, kelle kohta olid algfaasis olemas NILM-i tsütoloogia tulemused, oli vastavalt 0,7% ja 0,3%. ≥ CIN2 tuvastamise suhteline risk oli HPV 16 ja/või 18/45 positiivsete tulemustega naiste puhul võrreldes muu HR HPV positiivsete tulemustega naistega 2,9 (95% CI: 1,4, 6,2), mis näitab, et ≥ CIN2 tuvastati HPV 16 ja/või 18/45 positiivsete tulemustega naiste puhul 2,9 korda suurema sagedusega kui muu HR HPV positiivsete tulemustega naiste puhul. ≥ CIN3 suhteline risk oli 3,1 (95% CI: 1,2, 7,9). ≥ CIN2 tuvastamise suhteline risk oli muu HR HPV positiivsete tulemustega naiste puhul võrreldes muu HR HPV negatiivsete tulemustega naistega 17,6 (95% CI: 8,9, 34,9), mis näitab, et ≥ CIN2 tuvastati muu HR HPV positiivsete tulemustega naiste puhul 17,6 korda suurema sagedusega kui muu HR HPV negatiivsete tulemustega naiste puhul. ≥ CIN3 suhteline risk oli 42,0 (95% CI: 14,2, 124,0).

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

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale koguti K anada naistelt, kes suunati uuringule ühe või mitme kõrvalekaldega Pap-testi, HPV-infektsiooni või muu põhjuse tõttu. Igast proovist kanti alikvoot (0,5 mL) Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse ja seejärel töödeldi Aptima ülekandmise lahusega. Igast proovimaterjalist testiti üht paralleeli Aptima HPV analüüsiga (n = 500). Seejärel testiti positiivseid proove Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja Aptima HPV analüüsiga ning tulemusi kujutab Tabel 18. Samased tulemused saadi kaubanduslikult kättesaadava HPV PCR-testiga, mis eristab HPV tüüpe 16 ja 18, aga mitte 45, teistest suure riskiga genotüüpidest. Haiguse suhtelist riski genotüübi suhtes positiivsete ja negatiivsete tulemuste vahel kujutab Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja HPV PCR-testi kohta Tabel 19.

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

HR HPV tulemus	Genotüübi tulemus	Tõlgendamine	Aptima absoluutne risk ≥ CIN3 (95% CI)	HPV PCR-i absoluutne risk ≥ CIN3 (95% CI)
Positiivne	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45* pos	HPV 16 ja/või HPV 18/45* pos	13,9 (10,8-17,0)	13,9 (11,4-16,4)
	HPV 16 pos ja HPV 18/45* neg	Ainult HPV 16 pos	16,8 (12,4-21,3)	16,2 (12,8-19,5)
	HPV 16 neg ja/või HPV 18/45* pos	Ainult HPV 18/45* pos	6,1 (2,0-12,9)	6,6 (2,1-13,9)
	HPV 16 pos ja/või HPV 18/45* pos	HPV 16 ja HPV 18/45* pos	25,0 (2,9-59,8)	12,5 (1,3-34,5)
	HPV 16 neg ja/või HPV 18/45* neg	Muu HR HPV pos	2,1 (1,4-2,8)	2,0 (1,4-2,7)
	Pos või neg	HR HPV pos	11,5 (10,3-12,4)	10,7 (9,8-11,4)
Negatiivne**	HPV 16 neg ja/või HPV 18/45* neg	HR HPV neg	1,1 (0,5-2,0)	0,6 (0,2-1,4)
Levimus (%)			4,2%	4,6%

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

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

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

Tabel 19: ≥ CIN3 suhteline risk Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV PCR-analüüsi tulemuste järgi

Aptima analüüsi tulemused		HPV PCR-testi tulemused	
Analüüsi tõlgendamine	Suhteline risk ≥ CIN3 (95% CI)	Analüüsi tõlgendamine	Suhteline risk ≥ CIN3 (95% CI)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs HR HPV negatiivne	12,6 (5,9-27,0)	HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs HR HPV negatiivne	23,3 (8,4-64,3)
HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs muu HR HPV positiivne	3,0 (1,6-5,5)	HPV 16 ja/või 18/45 positiivne vs muu HR HPV positiivne	3,1 (1,8-5,3)
Muu HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	4,2 (1,8-10,1)	Muu HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	7,6 (2,6-22,4)
HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	8,3 (4,0-17,3)	HR HPV positiivne vs HR HPV negatiivne	14,4 (5,3-39,5)
Levimus	4,2%	Levimus	4,6%

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

CSCT proovimaterjal koguti naistelt plaanilise sõeluuringu või järelkontrolli ajal ning neid testiti Aptima HPV analüüsiga. CSCT proovimaterjalide jääke (n = 378), mille Aptima HPV analüüsi tulemus oli positiivne, testiti süsteemiga Tigris DTS System töötava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga. Iga proovimaterjali HPV genotüüp määrati kindlaks DNA genotüpeerimise testiga. Proovimaterjale, mille tulemused genotüpeerimise testidel (DNA ja Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs) ei ühildunud, testiti valideeritud pöördtranskriptaasi PCR-i sekveneerimise testiga, et teha kindlaks nende HPV 16, HPV 18 ja HPV 45 seisund. Määrati kindlaks Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline vastavus (positiivne ja negatiivne) suure riskiga HPV tüüpide 16, 18 ja 45 tuvastamisel. Tulemusi kujutab Tabel 20.

Tabel 20: Süsteemiga Tigris DTS System tehtava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline vastavus suure riskiga HPV tüüpide 16, 18 ja 45 tuvastamisel CSCT-proovimaterjalidest

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

Pos = positiivne, neg = negatiivne

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

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

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

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

Määrati kindlaks süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline vastavus suure riskiga HPV tüüpide 16, 18 ja 45 tuvastamisel, kasutades referentsmeetodina süsteemiga Tigris DTS System saadud tulemust. Arvutati vastavuse positiivsed ja negatiivsed protsendid ning vastavad 95% skoori usaldusvahemikud. Tulemusi kujutab Tabel 21.

Tabel 21: Süsteemiga Panther System tehtava Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliiniline vastavus suure riskiga HPV tüüpide 16, 18 ja 45 tuvastamisel CSCT-proovimaterjalidest

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

Pos = positiivne, neg = negatiivne

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

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

Süsteemiga Panther System tsütoloogiaeelsete ja -järgsete ThinPrep kliiniliste proovide juures tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuste võrdlus

Korraldati uuring süsteemiga Panther System tehtud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemuste vastavuse hindamiseks emakakaela proovide puhul, mida analüüsiti enne (tsütoloogiaeelne) või pärast (tsütoloogiajärgne) tsütoloogilist töötlemist süsteemiga ThinPrep 5000 Processor.

Proovid koguti naistelt, kellel olid võetud emakakaela proovid, mis olid paigutatud Pap-testi ThinPrep viaalidesse emakakaelavähi sõeluuringu standardse hoolekande raames.

Iga osaleja puhul kanti Pap-testi ThinPrep viaalides hoitavatest emakakaela proovidest kaks 1-mL alikvooti käsitsi üle Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse (tsütoloogiaeelsete proovid A ja B). Pärast töötlemist süsteemis ThinPrep 5000 kanti üks 1-mL ThinPrep proovimaterjali jääki üle Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse (tsütoloogiajärgne proov C).

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga hinnati kokku 214 positiivse Aptima HPV analüüsi tulemusega proovi. Analüüsiga tuvastatud HPV 16 ja/või HPV 18/45 sagedust näitab kogu

populatsiooni jaoks Tabel 22, NILM-i (≥ 30 -aastaste) populatsiooni jaoks Tabel 23 ja ASC-US-i (≥ 21 -aastaste) populatsiooni jaoks Tabel 24. Analüüsis kaasati ainult proovid, millel oli positiivne Aptima HPV analüüsi tulemus proovi A või proovi B puhul ja positiivne tulemus proovi C puhul.

Tabel 22: Kogu populatsioon¹: HPV 16 ja/või 18/45 genotüüpide tuvastamise sagedus Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga tsütoloogiaeelsetes ja -järgsetes proovides

		Tsütoloogiaeelsete proovid A ja B			
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Muu HR HPV ³ pos, HPV 16/18/45 neg	Määramata ⁴
Tsütoloogiajärgne proov C ²	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	18	0	0	2
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	0	9	2	4
	HPV 16 pos ja HPV 18/45 pos	0	0	0	1
	Muu HR HPV ³ pos, HPV 16/18/45 neg	0	0	175	3

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

¹ Kogu populatsioonis sisaldub > ASC-US, NILM, ASC-US.

² Kõikide proovide jaoks on olemas Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi täielik proovimaterjali tulemuste komplekt.

³ HPV genotüübid 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja/või 68.

⁴ Sisaldab proove, mille puhul vähemalt üks tsütoloogiaeelne proov (A või B) on negatiivse HPV 16 ja/või HPV 18/45 tulemusega.

Tabel 23: NILM ≥ 30 -aastaste populatsioon: HPV 16 ja/või 18/45 genotüüpide tuvastamise sagedus Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga tsütoloogiaeelsetes ja -järgsetes proovides

		Tsütoloogiaeelsete proovid A ja B			
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Muu HR HPV ² pos, HPV 16/18/45 neg	Määramata ³
Tsütoloogiajärgne proov C ¹	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	5	0	0	2
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	0	1	0	1
	Muu HR HPV ² pos, HPV 16/18/45 neg	0	0	71	2

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

¹ Kõikide proovide jaoks on olemas Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi täielik proovimaterjali tulemuste komplekt.

² HPV genotüübid 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja/või 68.

³ Sisaldab proove, mille puhul vähemalt üks tsütoloogiaeelne proov (A või B) on negatiivse HPV 16 ja/või HPV 18/45 tulemusega.

Tabel 24: ASC-US-i ≥ 21 -aastaste populatsioon: HPV 16 ja/või 18/45 genotüüpide tuvastamise sagedus Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga tsütoloogiaeelsetes ja -järgsetes proovides

		Tsütoloogiaeelsete proovid A ja B			
		HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Muu HR HPV ² pos, HPV 16/18/45 neg	Määramata ³
Tsütoloogiajärgne proov C ¹	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	3	0	0	0
	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	0	3	1	1
	Muu HR HPV ² pos, HPV 16/18/45 neg	0	0	48	0

Tabel 24: ASC-US-i ≥ 21-aastaste populatsiooni: HPV 16 ja/või 18/45 genotüüpide tuvastamise sagedus Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga tsütoloogiaeelsetes ja -järgsetes proovides

	Tsütoloogiaeelsete proovid A ja B			
	HPV 16 pos, HPV 18/45 neg	HPV 16 neg, HPV 18/45 pos	Muu HR HPV ² pos, HPV 16/18/45 neg	Määramata ³

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

¹ Kõikide proovide jaoks on olemas Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi täielik proovimaterjali tulemuste komplekt.

² HPV genotüübid 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja/või 68.

³ Sisaldab proove, mille puhul vähemalt üks tsütoloogiaeelne proov (A või B) on negatiivse HPV 16 ja/või HPV 18/45 tulemusega.

Analüütiline tundlikkus

Tuvastuspiir (Limit of Detection, LoD) kliinilise piirväärtuse juures on kontsentratsioon, mis on positiivne (üle kliinilise piirväärtuse) 95% juhtudest. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi LoD määrati hinnanguliselt kindlaks, testides individuaalseid või kogumiks ühendatud negatiivseid kliinilisi vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale, mida oli rikastatud eri kontsentratsioonid HPV *in vitro* transkriptide või HPV-ga nakatunud kultiveeritud rakkudega (SiHa, HeLa ja MS751; ATCC, Manassas, Virginia). *In vitro* transkriptide paneelide korral testiti 60 paralleeli igalt kopeerimistasemelt mõlema reaktiivipartii korral ehk kokku 120 paralleeli. Rakuliini paneelide korral testiti 30 paralleeli igalt kopeerimistasemelt mõlema reaktiivipartii korral ehk kokku 60 paralleeli. Testimine toimus kaheksa päeva jooksul, päevas tehti minimaalselt kolm analüüsi ja igal analüüsiseerial testiti viit kindla genotüübi paralleeli. 95% tuvastuspiir (Tabel 25) arvutati iga lahjenduspaneeli positiivsete tulemuste probit-regressioonanalüüsi alusel.

Tabel 25: Tuvastuspiir Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kliinilise piirväärtuse juures

Sihtväärtus	Tuvastuspiir* (95% CI)
HPV 16	23,7 (19,1, 30,9)
HPV 18	26,1 (21,2, 33,9)
HPV 45	34,5 (28,5, 43,6)
SiHa	0,4 (0,3, 0,7)
HeLa	0,7 (0,4, 1,4)
MS751	0,2 (0,1, 0,3)

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

Analüüsi kordustäpsus

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

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

Paneelipesasid kirjeldavad Tabel 26a ja Tabel 26b ning toodud on vastavuse kokkuvõtte vastavalt HPV 16 ja HPV 18/45 eeldatavate tulemustega. Tabel 27 näitab HPV 16 ja HPV 18/45 analüüdi S/CO väärtusi S/CO jaotuse 2,5., 50. ja 97,5. protsentiili juures. HPV 16 analüüdi S/CO varieeruvust näitab uuringu 1 jaoks Tabel 28 ja uuringu 2 jaoks Tabel 29 HPV 16 eeldatava positiivse tulemusega paneelipesade jaoks. HPV 18/45 analüüdi S/CO varieeruvust näitab uuringu 1 jaoks Tabel 30 ja uuringu 2 jaoks Tabel 31 HPV 18/45 eeldatava positiivse tulemusega paneelipesade jaoks.

Tabel 26a: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus ja protsentuaalne vastavus HPV 16 eeldatavate tulemustega

Paneeli kirjeldus (koopiat või raku reaktsiooni kohta)	HPV 16 Eeldatav tulemus	Protsentuaalne vastavus (95% CI)	
		Uuring 1 (3 testimiskeskust)	Uuring 2 (1 testimiskeskus)
HPV 16 IVT (240 koopiat) Tugevalt positiivne	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 koopiat) Tugevalt positiivne	Negatiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 koopiat) Tugevalt positiivne	Negatiivne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV 16 kliiniline proov 1 Tugevalt positiivne	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliiniline proov 1 Tugevalt positiivne	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa rakud (4 raku) – tugevalt positiivsed ja HeLa rakud (0,7 raku) – nõrgalt positiivsed	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa rakud (0,4 raku) – nõrgalt positiivsed ja HeLa rakud (7 raku) – tugevalt positiivsed	Positiivne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
SiHa rakud (0,4 raku) Nõrgalt positiivne	Positiivne	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HeLa rakud (0,7 raku) Nõrgalt positiivne	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

Tabel 26a: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus ja protsentuaalne vastavus HPV 16 eeldatavate tulemustega (jätkub)

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

CI = skoori usaldusvahemik

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

Tabel 26b: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus ja protsentuaalne vastavus HPV 18/45 eeldatavate tulemustega

Paneeli kirjeldus (koopiat või rakku reaktsiooni kohta)	Protsentuaalne vastavus (95% CI)		
	HPV 18/45 eeldatav tulemus	Uuring 1 (3 testimiskeskust)	Uuring 2 (1 testimiskeskus)
HPV 16 IVT (240 koopiat) Tugevalt positiivne	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 koopiat) Tugevalt positiivne	Positiivne	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 koopiat) Tugevalt positiivne	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliiniline proov 1 Tugevalt positiivne	Negatiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliiniline proov 1 Tugevalt positiivne	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa rakud (4 rakku) – tugevalt positiivsed ja HeLa rakud (0,7 rakku) – nõrgalt positiivsed	Positiivne	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

Tabel 26b: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus ja protsentuaalne vastavus HPV 18/45 eeldatavate tulemustega (jätkub)

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

CI = skoori usaldusvahemik

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

Tabel 27: Aptima HPV 16/18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: HPV 16 ja HPV 18/45 analüüdi S/CO väärtuste protsentilijaotus

Paneeli kirjeldus (koopiat või rakku reaktsiooni kohta)	HPV 16 analüüdi S/CO protsentiil						HPV 18/45 analüüdi S/CO protsentiil					
	Uuring 1 (3 testimiskeskust)			Uuring 2 (1 testimiskeskus)			Uuring 1 (3 testimiskeskust)			Uuring 2 (1 testimiskeskus)		
	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th	2.5th	50th	97.5th
HPV 16 IVT (240 koopiat) Tugevalt positiivne	2,86	3,26	3,53	2,92	3,30	3,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18 IVT (260 koopiat) Tugevalt positiivne	0,00	0,30	0,59	0,13	0,34	0,51	5,22	5,66	8,86	5,24	5,53	6,17
HPV 45 IVT (350 koopiat) Tugevalt positiivne	0,00	0,22	0,43	0,08	0,24	0,41	4,37	4,92	8,78	4,40	5,05	5,99
HPV 16 kliiniline proov 1 Tugevalt positiivne	2,49	3,12	3,34	2,67	3,10	3,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18/45 kliiniline proov 1 Tugevalt positiivne	0,00	0,30	0,56	0,15	0,33	0,50	4,95	6,67	8,95	4,49	6,22	8,27
SiHa rakud (4 rakku) – tugevalt positiivsed ja HeLa rakud (0,7 rakku) – nõrgalt positiivsed	2,48	3,26	3,60	2,83	3,29	3,62	3,76	4,64	6,16	4,12	4,58	5,28
SiHa rakud (0,4 rakku) – nõrgalt positiivsed ja HeLa rakud (7 rakku) – tugevalt positiivsed	1,14	2,77	3,40	1,25	2,95	3,47	4,01	4,87	6,73	4,36	4,70	5,34
SiHa rakud (0,4 rakku) Nõrgalt positiivne	1,60	2,81	3,24	1,13	2,70	3,26	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00
HeLa rakud (0,7 rakku) Nõrgalt positiivne	0,00	0,31	0,56	0,17	0,33	0,52	3,63	5,11	7,17	4,15	5,15	5,66
MS751 rakud (0,2 rakku) Nõrgalt positiivne	0,00	0,26	0,41	0,12	0,28	0,38	1,33	4,23	6,28	0,34	3,34	5,38
HPV 16 IVT (24 koopiat) Nõrgalt positiivne	1,56	3,16	3,43	0,99	3,16	3,57	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18 IVT (26 koopiat) Nõrgalt positiivne	0,00	0,30	0,52	0,14	0,30	0,51	4,76	5,48	8,01	4,47	5,42	5,86
HPV 45 IVT (35 koopiat) Nõrgalt positiivne	0,00	0,24	0,43	0,12	0,24	0,39	1,57	4,81	8,91	2,04	4,80	5,85
HPV 16 kliiniline proov 2 Nõrgalt positiivne	1,37	2,95	3,51	1,25	2,90	3,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 16 kliiniline proov 3 Nõrgalt positiivne	1,80	2,96	3,58	1,15	2,84	3,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HPV 18/45 kliiniline proov 2 Nõrgalt positiivne	0,03	0,28	0,46	0,16	0,33	0,46	2,50	4,20	7,04	0,69	3,60	4,85
HPV 18/45 kliiniline proov 3 Nõrgalt positiivne	0,00	0,32	0,54	0,14	0,32	0,48	2,37	4,83	8,07	1,68	4,08	7,21
SiHa rakud (0,001 rakku) Tugevalt negatiivne	0,28	0,32	1,12	0,28	0,31	0,43	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,02
HeLa rakud (0,001 rakku) Tugevalt negatiivne	0,28	0,33	0,43	0,29	0,32	0,36	0,00	0,00	1,28	0,00	0,00	0,87
MS751 rakud (0,006 rakku) Tugevalt negatiivne	0,17	0,32	0,35	0,27	0,32	0,36	0,00	0,01	4,32	0,00	0,01	2,03
HPV-negatiivne kliiniline proov 1	0,24	0,32	0,35	0,28	0,31	0,35	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,02
HPV-negatiivne kliiniline proov 2	0,27	0,32	0,35	0,29	0,32	0,34	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,03
HPV-negatiivne PreservCyt 1	0,27	0,33	0,37	0,30	0,33	0,36	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02
HPV-negatiivne PreservCyt 2	0,29	0,33	0,37	0,30	0,33	0,35	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,01

Tabel 28: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsuse uuring 1: oodatavalt positiivsete HPV 16 analüüdi tulemustega paneelipesade HPV 16 analüüdi signaalide varieeruvus

Paneeli kirjeldus (koopiat või rakku reaktsiooni kohta)	N	Keskmine S/CO	Asukohtade- vaheline		Kasutajateva- heline		Partiidevahel- ine		Tööloenditev- aheline		Tööloendites isene		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 koopiat) Tugevalt positiivne	108	3,23	0,06	2,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,09	2,9	0,14	4,2	0,18	5,5
HPV 16 kliiniline proov 1 Tugevalt positiivne	108	3,07	0,07	2,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,11	3,6	0,16	5,2	0,21	6,8
SiHa rakud (4 rakku) tugevalt positiivsed ja HeLa rakud (0,7 rakku) nõrgalt positiivsed	108	3,22	0,10	3,2	0,02	0,6	0,00	0,0	0,08	2,4	0,21	6,5	0,25	7,6
SiHa rakud (0,4 rakku) nõrgalt positiivsed ja HeLa rakud (7 rakku) tugevalt positiivsed	108	2,63	0,05	1,8	0,00	0,0	0,00	0,0	< 0,0 1	0,0	0,58	22,3	0,59	22,3
SiHa rakud (0,4 rakku) Nõrgalt positiivne	108	2,65	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	4,6	0,00	0,0	0,44	16,6	0,46	17,3
HPV 16 IVT (24 koopiat) Nõrgalt positiivne	107*	3,01	0,06	2,1	0,05	1,5	0,05	1,6	0,00	0,0	0,44	14,6	0,45	14,9
HPV 16 kliiniline proov 2 Nõrgalt positiivne	107*	2,88	0,08	2,8	0,00	0,0	0,08	2,9	0,17	5,9	0,39	13,7	0,44	15,4
HPV 16 kliiniline proov 3 Nõrgalt positiivne	108	2,89	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,14	4,8	0,39	13,5	0,41	14,4

CV = variatsioonikoeffitsient (Coefficient of Variation), SD = standardhälve (Standard Deviation)

*Kahel proovil olid kehtetud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused ja neid ei kaasatud analüüsimisse.

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

Tabel 29: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsuse uuring 2: oodatavalt positiivsete HPV 16 analüüdi tulemustega paneelipesade HPV 16 analüüdi signaalide varieeruvus

Paneeli kirjeldus (koopiat või rakku reaktsiooni kohta)	N	Keskmine S/CO	Instrumentid evaheline		Kasutajateva heline		Partiidevahel ine		Tööloenditev aheline		Tööloendites isene		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 IVT (240 koopiat) Tugevalt positiivne	162	3,28	0,05	1,5	0,02	0,5	0,12	3,8	0,17	5,3	0,13	3,8	0,25	7,7
HPV 16 kliiniline proov 1 Tugevalt positiivne	162	3,08	0,04	1,2	0,00	0,0	0,08	2,6	0,07	2,3	0,19	6,2	0,22	7,2
SiHa rakud (4 rakku) tugevalt positiivsed ja HeLa rakud (0,7 rakku) nõrgalt positiivsed	162	3,27	0,05	1,6	0,00	0,0	0,05	1,4	0,13	4,0	0,18	5,5	0,23	7,2
SiHa rakud (0,4 rakku) nõrgalt positiivsed ja HeLa rakud (7 rakku) tugevalt positiivsed	162	2,78	0,08	2,8	0,04	1,3	0,28	10,2	0,20	7,1	0,53	18,9	0,64	22,8
SiHa rakud (0,4 rakku) Nõrgalt positiivne	162	2,54	0,16	6,2	0,05	2,0	0,29	11,4	0,25	9,9	0,47	18,6	0,63	24,8
HPV 16 IVT (24 koopiat) Nõrgalt positiivne	162	3,04	0,03	1,0	0,05	1,5	0,20	6,5	0,34	11,3	0,36	11,8	0,54	17,7
HPV 16 kliiniline proov 2 Nõrgalt positiivne	162	2,77	0,08	2,9	0,00	0,0	0,23	8,3	0,21	7,5	0,37	13,3	0,49	17,7
HPV 16 kliiniline proov 3 Nõrgalt positiivne	162	2,67	0,03	1,1	0,04	1,6	0,22	8,1	0,25	9,2	0,49	18,2	0,59	22,0

CV = variatsioonikoefitsient (Coefficient of Variation), SD = standardhälve (Standard Deviation)

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

Tabel 30: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsuse uuring 1: oodatavalt positiivsete HPV 18/45 tulemustega paneelipesade HPV 18/45 analüüdi signaalide varieeruvus

Paneeli kirjeldus (koopiat või raku reaktsiooni kohta)	N	Kesk- mine S/CO	Asukohtade- vaheline		Kasutajate- vaheline		Partiidevaha- line		Tööloendite- vaheline		Tööloendite- sisene		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 koopiat) Tugevalt positiivne	107*	5,88	0,33	5,5	0,52	8,9	0,00	0,0	0,43	7,4	0,17	2,8	0,77	13,1
HPV 45 IVT (350 koopiat) Tugevalt positiivne	108	5,12	0,43	8,4	0,47	9,2	0,31	6,1	0,58	11,3	0,18	3,6	0,93	18,2
HPV 18/45 kliiniline proov 1 Tugevalt positiivne	108	6,71	0,66	9,8	0,58	8,7	0,50	7,5	0,42	6,2	0,94	14,0	1,44	21,5
SiHa rakud (4 raku) tugevalt positiivsed ja HeLa rakud (0,7 raku) nõrgalt positiivsed	108	4,69	0,22	4,7	0,10	2,1	0,08	1,7	0,10	2,2	0,54	11,4	0,60	12,8
SiHa rakud (0,4 raku) nõrgalt positiivsed ja HeLa rakud (7 raku) tugevalt positiivsed	108	4,94	0,28	5,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	7,7	0,42	8,4	0,63	12,7
HeLa rakud (0,7 raku) Nõrgalt positiivne	108	5,17	0,38	7,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,40	7,6	0,56	10,8	0,78	15,1
MS751 rakud (0,2 raku) Nõrgalt positiivne	108	4,00	0,62	15,4	0,00	0,0	0,38	9,5	0,47	11,8	0,94	23,5	1,28	31,9
HPV 18 IVT (26 koopiat) Nõrgalt positiivne	108	5,52	0,21	3,8	0,15	2,7	0,00	0,0	0,37	6,7	0,60	10,9	0,75	13,7
HPV 45 IVT (35 koopiat) Nõrgalt positiivne	108	4,71	0,34	7,1	0,41	8,6	0,15	3,1	0,69	14,6	0,88	18,6	1,24	26,3
HPV 18/45 kliiniline proov 2 Nõrgalt positiivne	107*	4,29	0,17	4,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,38	8,9	1,05	24,6	1,13	26,5
HPV 18/45 kliiniline proov 3 Nõrgalt positiivne	108	5,12	0,38	7,5	0,00	0,0	0,38	7,4	0,00	0,0	1,37	26,8	1,47	28,8

CV = variatsioonikoefitsient (Coefficient of Variation), SD = standardhälve (Standard Deviation)

*Kahel proovil olid kehtetud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused ja neid ei kaasatud analüüsimisse.

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

Tabel 31: Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kordustäpsuse uuring 2: oodatavalt positiivsete HPV 18/45 tulemustega paneelipesade HPV 18/45 analüüdi signaalide varieeruvus

Paneeli kirjeldus (koopiat või raku reaktsiooni kohta)	N	Keskmine S/CO	Instrumenti- devaheline		Kasutajate- vaheline		Partiidevahe- line		Tööloendite- vaheline		Tööloendite- sisene		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 18 IVT (260 koopiat) Tugevalt positiivne	162	5,56	0,08	1,5	0,06	1,1	0,05	0,9	0,13	2,4	0,14	2,6	0,23	4,1
HPV 45 IVT (350 koopiat) Tugevalt positiivne	162	5,09	0,16	3,1	0,00	0,0	0,54	10,6	0,46	9,1	0,12	2,3	0,74	14,5
HPV 18/45 kliiniline proov 1 Tugevalt positiivne	161*	6,22	0,10	1,7	0,00	0,0	0,26	4,2	0,00	0,0	1,06	17,1	1,10	17,7
SiHa rakud (4 raku) tugevalt positiivsed ja HeLa rakud (0,7 raku) nõrgalt positiivsed	162	4,59	0,00	0,0	0,07	1,5	0,07	1,4	0,20	4,3	0,23	5,0	0,32	6,9
SiHa rakud (0,4 raku) nõrgalt positiivsed ja HeLa rakud (7 raku) tugevalt positiivsed	162	4,78	0,00	0,0	0,08	1,7	0,00	0,0	0,30	6,3	0,24	5,0	0,39	8,2
HeLa rakud (0,7 raku) Nõrgalt positiivne	162	5,08	0,08	1,5	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,0	0,31	6,1	0,35	7,0
MS751 rakud (0,2 raku) Nõrgalt positiivne	159*	3,19	0,18	5,7	0,36	11,2	0,71	22,4	0,15	4,7	1,36	42,6	1,59	50,0
HPV 18 IVT (26 koopiat) Nõrgalt positiivne	162	5,38	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,23	4,4	0,25	4,7	0,35	6,4
HPV 45 IVT (35 koopiat) Nõrgalt positiivne	162	4,79	0,31	6,4	0,11	2,3	0,55	11,4	0,62	13,0	0,50	10,5	1,02	21,4
HPV 18/45 kliiniline proov 2 Nõrgalt positiivne	162	3,21	0,00	0,0	0,02	0,8	0,36	11,1	0,00	0,0	1,14	35,5	1,20	37,2
HPV 18/45 kliiniline proov 3 Nõrgalt positiivne	162	4,09	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,15	3,6	1,33	32,6	1,34	32,8

CV = variatsioonikoefitsient (Coefficient of Variation), SD = standardhälve (Standard Deviation)

*Kahel proovil olid kehtetud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi tulemused ja neid ei kaasatud analüüsimisse.

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

Ristreaktiivsus

Märkus: Potentsiaalselt ristreaktiivseid organisme Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi korral testiti süsteemiga Tigris DTS System. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs võeti esimest korda kasutusele 2012. aastal süsteemil Tigris DTS System. 2013. aastal laiendati Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kasutamise näidustused ka süsteemile Panther System. Süsteem Panther System on süsteemile Tigris DTS System alternatiivne väiksem instrumentide platvorm. Mõlemad süsteemid on ette nähtud täisautomaatseks amplifitseeritud nukleiinhapete analüüsimiseks diagnostilistes analüüsides. Valitud analüüsides toimivust süsteemis Tigris DTS System võeti alusena süsteemi Panther System analüüsides toimivuse toetamiseks.

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi analüütilist spetsiifilisust hinnati vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjali jääkide kogumitega, mida lahjendati suhtes 1 : 2,9 STM-iga (võrreldav Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse kantud proovimaterjalidega) ning mida rikastati kultiveeritud bakterite, pärmi või seentega, kultiveeritud viirusega või HPV *in vitro* mittesiht-transkriptidega. Organisme ja analüüsi kontsentratsioone, mille korral ristreaktiivsust ei täheldatud, kujutab Tabel 32. Kriteeriumid uuringule, millega hinnati mikroorganismi leidumise mõju analüüsi spetsiifilisusele, põhinesid positiivsusel.

Tabel 32: Analüütilise spetsiifilisuse paneel: ristreaktiivsuseta organismid ja kontsentratsioonid

Organism	Analüüsi Ristreaktiivsuseta kontsentratsioon	Organism	Analüüsi Ristreaktiivsuseta kontsentratsioon
Bakterid			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Campylobacter jejuni</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 × 10 ⁵ IFU/mL	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Clostridium difficile</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Prevotaella bivia</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Escherichia coli</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL		
Suure riskiga HPV mittesiht-genotüübid*			
HPV 31	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 56	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 33	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 58	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 35	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 59	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 39	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 66	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL

Tabel 32: Analüütilise spetsiifilisuse paneel: ristreaktiivsuseta organismid ja kontsentratsioonid (jätkub)

Organism	Analüüsi Ristreaktiivsuseta kontsentratsioon	Organism	Analüüsi Ristreaktiivsuseta kontsentratsioon
HPV 51	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 68	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 52	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL		
Pärmid/algloomad			
<i>Candida albicans</i>	1 × 10 ⁶ KMÜ/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i> **	1 × 10 ⁵ rakku/mL
Viirused			
Adenoviirus	5,25 × 10 ⁷ PFU/mL	HIV-1	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
Tsütomegaloviirus	1,58 × 10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	<i>Herpes simplex</i> viirus 1	3,39 × 10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Epstein-Barri viirus	1,59 × 10 ⁶ TD ₅₀ /mL	<i>Herpes simplex</i> viirus 2	2,29 × 10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Muud HPV mittesiht-genotüübid*			
HPV 6	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 53	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 11	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 67	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 26	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 69	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 30	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 70	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 34	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 73	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 42	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 82	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 43	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 85	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 44	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL		

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

*Testiti *in vitro* transkripti.

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

Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi analüütilist spetsiifilisust mikroorganismide juuresolekul hinnati sama paneeliga, mida kujutab Tabel 32, kuid mida rikastati veel väikeses kontsentratsioonis HPV-ga nakatunud SiHa rakkudega (1,6 rakku reaktsiooni kohta) ja HPV-ga nakatunud HeLa rakkudega (0,3 rakku reaktsiooni kohta). Kriteeriumid uuringule, millega hinnati mikroorganismi leidumise mõju analüüsi tundlikkusele, põhinesid positiivsusel. Mikroorganismide juuresolek ei häirinud Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi, välja arvatud *Trichomonas vaginalis*'e (TV) korral. Häiringuid täheldati, kui TV-d leidis kontsentratsioonis üle 3 × 10⁴ rakku/mL.

Segav mõju

Märkus: Potentsiaalselt häirivaid aineid Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi korral testiti süsteemiga Tigris DTS System. Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüs võeti esimest korda kasutusele 2012. aastal süsteemil Tigris DTS System. 2013. aastal laiendati Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsi kasutamise näidustused ka süsteemile Panther System. Süsteem Panther System on süsteemile Tigris DTS System alternatiivne väiksem instrumentide platvorm. Mõlemad süsteemid on ette nähtud täisautomaatseks amplifitseeritud nukleiinhapete analüüsimiseks diagnostilistes analüüsides. Valitud analüüside toimivust süsteemis Tigris DTS System võeti alusena süsteemi Panther System analüüside toimivuse toetamiseks.

Ainetega, mida kirjeldab Tabel 33, rikastati individuaalselt vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalide kogumit, mida oli lahjendatud suhtes 1 : 2,9 STM-iga, kasutades tabelis toodud kontsentratsioone. Kõiki aineid testiti Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga HPV-ga nakatunud kultiveeritud rakkude (SiHa, 1,6 rakku reaktsiooni kohta, ja HeLa, 0,3 rakku reaktsiooni kohta) juuresolekul ning puudumisel. Häiringuid täheldati, kui järgmiste ainete kontsentratsioon oli ettenähtust suurem: (massi/mahu) protsendiga 1% vaginaalsed libestid (mis sisaldavad polükvaternium-15), (massi/mahu) protsendiga 0,03% antifungaalsed kreemid (mis sisaldavad tiokonasooli), (massi/mahu) protsendiga 0,3% lima, (massi/mahu) protsendiga 1% intravaginaalsed hormoonid (mis sisaldavad progesterooni).

Tabel 33: Ained, mida testiti võimalike häiringute suhtes Aptima HPV 16 18/45 genotüübi analüüsiga

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

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

**Libesti, mis sisaldab polükvaternium-15.

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

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

Bibliograafia

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 110(5):525-41.
2. **Monsonego J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 108(3):329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. 108(6):945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 189:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 90(12):5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Suntum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 325(7364): 572-579.
6. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 16(1):1-17.
7. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128: 927-935. doi 10.1002/ijc.25396.
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. **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.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet*. DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Nat. Cancer institute*. 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. *Cancer Res*. 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst*. 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf. Vaadatud 22. märtsil 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson and D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. 35:8429-8438.

Kontaktandmed ja muudatuste ajalugu



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



Austraalia esindaja aadress:
Hologic (Austraalia & Uus-Meremaa) Pty Ltd
Macquarie Park NSW 2113



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

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

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

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

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

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

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

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

© 2007-2022 Hologic, Inc. Kõik õigused reserveeritud.
AW-22203-2701 Rev. 001
2022-09

Muudatuste ajalugu	Kuupäev	Kirjeldus
AW-22203 Rev. 001	September 2022	<ul style="list-style-type: none"> Loodud Aptima HPV-GT analüüsi IFU AW-22203 redaktsioon 001 põhineb AW-11504 redaktsioonil 010 ja vastab IVDR nõuetele. Uuendati EL-i ohutusteave Uuendati peatüki Üldine teave jaotis Ettenähtud kasutus, Hoiatused ja ettevaatusabinõud, Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitlemisele, Kvaliteedikontrolli protseduurid, Proovimaterjali kogumine ja säilitamine, Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid, Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi ja Süsteemi Panther System analüüsi tulemuslikkus. Uuendati tabel 18 ja tabel 19 jaotises Aptima HPV 16/18/45 genotüübi analüüsi kliiniline tulemuslikkuse kohta, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale. Uuendati kontaktandmed, sh esindaja EÜ-s, CE-märgis, Austraalia esindaja andmed ja tehniline tugi.