

Тест-система Аптима ВПЧ (система Пантер)

Инструкции по применению
Для использования при диагностике *in vitro*

Только для экспорта из США

Общая информация	2
Назначение	2
Краткое описание и характеристика тест-системы	2
Принципы методики	3
Краткая информация о безопасности и эксплуатационных характеристиках	4
Предупреждения и меры предосторожности	4
Требования к хранению и обращению с реактивами	7
Сбор и хранение образцов	8
Panther System	11
Предоставляемые реактивы и материалы	11
Необходимые материалы, доступные отдельно	12
Дополнительные материалы	13
Методика теста системы Panther System	13
Примечания к методике	17
Процедуры контроля качества	18
Интерпретация результатов теста	19
Ограничения	20
Ожидаемые результаты системы Panther System: Распространённость мРНК ВПЧ высокого риска	22
Эффективность теста в системе Panther System	26
Список литературы	58
Контактная информация и история редакций	60

Общая информация

Назначение

Aptima HPV Assay (Анализ Aptima HPV) — это зондовый тест на амплификацию нуклеиновых кислот для качественного обнаружения *in vitro* генов Е6/Е7 матричной РНК (мРНК) вируса из 14 типов вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого риска (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Aptima HPV Assay не позволяет дифференцировать мРНК вирусов между этими 14 типами высокого риска.

- Aptima HPV Assay показан для использования при скрининге пациенток с выявленными по результатам пап-теста (мазка по Папаниколау) атипичными плоскоклеточными клетками неопределенного значения (ASC-US) для определения необходимости направления на кольпоскопию. Результаты этого теста не являются основанием для отказа от проведения кольпоскопии.
- Aptima HPV Assay может использоваться с цитологическим исследованием шейки матки для дополнительного скрининга (совместного тестирования) для оценки наличия или отсутствия типов ВПЧ высокого риска. Эта информация вместе с оценкой врачом цитологического анамнеза, других факторов риска и профессиональных рекомендаций может использоваться для выбора тактики ведения пациенток.
- Aptima HPV Assay можно использовать в качестве первичного скринингового теста (с цитологическим исследованием шейки матки или без него) для выявления женщин с повышенным риском развития рака шейки матки или наличием тканевых изменений высокой степени злокачественности. Эта информация вместе с оценкой врачом истории анализов пациентки и других факторов риска, а также профессиональными рекомендациями может быть использована для ведения пациенток.

С помощью анализа Aptima HPV Assay можно исследовать на системе Panther System образцы следующих типов: образцы с шейки матки, собранные во флаконы для теста Папаниколау ThinPrep с раствором PreservCyt (до либо после обработки по Папаниколау), образцы с шейки матки, собранные с помощью набора для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit, или образцы с шейки матки, собранные в жидкий консервант SurePath Preservative Fluid, или самостоятельно собранные вагинальные образцы, собранные с помощью набора для сбора образцов Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit.

Краткое описание и характеристика тест-системы

Рак шейки матки — это один из самых распространенных видов рака у женщин в мире. ВПЧ является этиологическим фактором, ответственным за более чем 99 % всех случаев рака шейки матки.^{1, 2, 3} ВПЧ — это распространенный передающийся половым путем ДНК-вирус более чем со 100 генотипами.⁴

Геном ВПЧ представляет собой двухспиральную кольцевую ДНК длиной приблизительно 7900 пар оснований. Геном имеет восемь перекрывающихся открытых рамок считывания. В нём есть шесть ранних генов (Е), два поздних гена (L) и одна нетранслируемая длинная контрольная область. Гены L1 и L2 кодируют основной и минорные капсидные белки. Ранние гены регулируют репликацию ВПЧ. Гены Е6 и Е7 из генотипов ВПЧ высокого риска — это известные онкогены. Белки, экспрессируемые из Е6/Е7 полицистронной мРНК, изменяют функции белка р53 и белка ретинобластомы, что приводит к нарушению контрольных точек клеточного цикла и нестабильности клеточного генома.^{1, 4}

Четырнадцать генотипов ВПЧ считаются патогенными или вызывают высокий риск развития заболеваний шейки матки.⁵ Многочисленные исследования связывают генотипы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 с развитием заболевания.^{2, 6, 7} У женщин с хронической инфекцией вируса одного из этих типов повышен риск развития тяжёлой дисплазии или рака шейки матки.¹⁰

ВПЧ-инфекции очень распространены, но у большинства женщин ВПЧ-инфекции самопроизвольно излечиваются за 6-12 месяцев.^{2, 9} Наличие нуклеиновой кислоты ВПЧ не означает, что у пациентки есть дисплазия шейки матки или рак шейки матки. Тем не менее, эффективный подход для выявления заболеваний шейки матки заключается в нацеливании на те онкогенные элементы ВПЧ, которые способствуют хронической вирусной инфекции и клеточной трансформации.¹⁰

Клиническая эффективность Aptima HPV Assay при первичном скрининге рака шейки матки

Клиническая эффективность тест-системы Аптима ВПЧ при ее использовании в рамках первичного скрининга была проверена независимыми учеными в многочисленных исследованиях. По крайней мере, в 25 рецензируемых публикациях¹¹⁻³⁵ из 15 отдельных клинических исследований сообщается об эффективности применения Аптима ВПЧ при первичном скрининге женщин, набранных в одиннадцати странах (Китай, Канада, Франция, Мексика, Англия, Дания, Нидерланды, США, Германия, Швеция и Таиланд). Данные этих исследований показывают, что тест-система Аптима ВПЧ имеет сходную клиническую эффективность по сравнению с другими клинически подтвержденными тестами на выявление ВПЧ при использовании на первичном скрининге на предраковые заболевания и рак шейки матки.

Принципы методики

Aptima HPV Assay включает в себя три основных этапа, выполняемых в одной пробирке: захват мишени, амплификация мишени с помощью транскрипционно-опосредованной амплификации (Transcription-Mediated Amplification, TMA)⁴² и обнаружение продуктов амплификации (ампликонов) с помощью метода «защиты гибридизацией» (Hybridization Protection Assay, HPA).⁴³ В этом анализе используется внутренний контроль (ВК), предназначенный для наблюдения за связыванием, амплификацией и детекцией нуклеиновой кислоты, а также для выявления ошибок оператора и прибора.

Образцы собирают или переносят в пробирку, содержащую Specimen Transport Media (STM, транспортную среду для образцов). Эта среда лизирует клетки, высвобождает мРНК и защищает ее от разложения при хранении. При проведении анализа Aptima HPV Assay мРНК-мишени выделяют из образца с использованием захватывающих олигомеров, которые связаны с магнитными микрочастицами. Захватывающие олигомеры содержат последовательности, комплементарные определенным участкам молекул-мишеней мРНК ВПЧ. Они также содержат последовательность остатков дезоксиаденозина. Во время стадии гибридизации области захватывающих олигомеров, специфичные к конкретным последовательностям молекулы-мишени, связываются с этими областями молекулы мРНК ВПЧ. Затем комплекс «захватывающий олигомер - мишень» выделяют из раствора путем снижения температуры реакционной смеси до комнатного уровня. Это снижение температуры позволяет произойти гибридизации между дезоксиаденозиновой областью захватывающего олигомера и молекулами полидезокситимидина, которые ковалентно связаны с магнитными частицами. Микрочастицы содержащие связанные молекулы-мишени мРНК ВПЧ, собирают на стенке реакционной пробирки с использованием магнитов, а надосадочную жидкость аспирируют. Частицы промываются для удаления остаточной матрицы образца, которая может содержать ингибиторы амплификации.

После завершения захвата мишени мРНК ВПЧ амплифицируют с помощью метода ТМА, представляющего собой метод опосредованной транскрипцией амплификации нуклеиновой кислоты с использованием двух ферментов: обратной транскриптазы вируса мышинного лейкоза Молони и РНК-полимеразы Т7. Обратная транскриптаза используется для получения копии ДНК последовательности-мишени мРНК, содержащей последовательность промотора для РНК-полимеразы Т7. РНК-полимераза Т7 продуцирует множественные копии РНК-ампликона с ДНК-копии матрицы.

Обнаружение ампликона достигается с помощью НРА с использованием одноцепочечных зондов нуклеиновых кислот с хемилюминесцентными метками, комплементарными ампликону. Меченые зонды нуклеиновой кислоты гибридизуются специфически с ампликоном. Реагент выделения различает гибридизированные и негибридизированные зонды путем инактивации метки на негибридизированных зондах. На этапе обнаружения свет, излучаемый помеченными гибридами РНК-ДНК, измеряется с помощью люминометра в виде фотонных сигналов, называемых относительными световыми единицами. Конечные результаты анализа интерпретируют на основании отношения сигнала и порогового значения (S/CO) анализируемого соединения.

Внутренний контроль используется в каждой реакции в составе реагента захвата мишени. Внутренний контроль контролирует следующие этапы анализа: захват мишени, амплификация и обнаружение. В каждой реакции сигнал внутреннего контроля отличается от сигнала ВПЧ по разнице кинетики свечения зондов с различными метками.⁴⁴ Детекция ампликона, специфичного для внутреннего контроля, осуществляется при помощи зонда с быстрой кинетикой свечения (быстрозатухающий сигнал). Детекция ампликона, специфичного для ВПЧ, осуществляется при помощи зонда с относительно медленной кинетикой свечения (медленнозатухающий сигнал). Двойной кинетический анализ (ДКА) – это метод, используемый для того, чтобы различать сигналы от меток с быстрозатухающим сигналом и меток с медленнозатухающим сигналом.⁴⁴

Краткая информация о безопасности и эксплуатационных характеристиках

Краткую информацию о безопасности и эксплуатационных характеристиках (Summary of Safety and Performance, SSP) см. в Европейской базе данных о медицинских изделиях (Eudamed), где она приведена с привязкой к идентификаторам изделий (базовым UDI-DI). Чтобы найти SSP для Аптима ВПЧ, см. базовый уникальный идентификатор изделия (Basic Unique Device Identifier, BUDI): **54200455DIAGAPTHPVBR**.

Предупреждения и меры предосторожности

- A. Для использования при диагностике *in vitro*.
- B. Для профессионального использования.
- C. Дополнительные специфические предупреждения и меры предосторожности, см. в Panther/Panther Fusion System *Operator's Manual* (Руководстве оператора системы Пантер / Пантер Фьюжн).

Для лабораторий

- D. Используйте только поставляемую или специальную одноразовую лабораторную посуду.

- Е. Используйте обычные лабораторные меры предосторожности. Не ешьте, не пейте и не курите в рабочей зоне. При работе с образцами и набором реактивов используйте одноразовые неопудренные перчатки, защитные очки и лабораторные халаты. Тщательно мойте руки после работы с образцами и реактивами из комплекта.
- Ф. **Предупреждение! Раздражающее и едкое вещество.** Избегайте контакта Auto Detect 2 с кожей, глазами и слизистыми оболочками. При попадании этой жидкости на кожу или в глаза, промойте пораженный участок водой. В случае разлива жидкости разбавьте ее водой и затем вытрите насухо.
- Г. Рабочие поверхности, пипетки и другое оборудование необходимо регулярно дезактивировать раствором гипохлорита натрия с концентрацией от 2,5 % до 3,5 % (от 0,35 М до 0,5 М). См. *Методика теста системы Panther System* для получения дополнительной информации.
- Н. Применяйте надлежащую стандартную практику для молекулярных лабораторий, включая мониторинг окружающей среды.

Для образцов

- И. При транспортировке образцов соблюдайте надлежащие условия хранения, чтобы обеспечить их целостность. Стабильность образцов не оценивалась в условиях транспортировки и хранения, отличных от рекомендованных.
- Ж. Даты истечения срока годности, указанные в наборах и пробирках для сбора/передачи образцов, относятся к месту сбора/передачи, а не к лаборатории, проводящей исследования. Образцы, собранные/переданные в любое время до истечения срока годности, пригодны для испытаний при условии, что их транспортировка и хранение осуществлялись в соответствии с относящимся к ним листком-вкладышем, даже если срок годности истек к моменту испытания.
- К. Соблюдайте универсальные меры предосторожности и установленные лабораторные протоколы по безопасному обращению, утилизации и предотвращению перекрестного загрязнения. К работе с образцами может быть допущен только персонал, имеющий достаточную подготовку для работы с возбудителями инфекций.
- Л. Меняйте перчатки незамедлительно в случае контакта с образцом. Во избежание перекрестного загрязнения, утилизируйте использованные материалы и не проносите их над другими контейнерами.
- М. При прокалывании жидкость может вытекать из колпачков пробирок при определенных условиях. Следуйте инструкциям в *Методика теста системы Panther System*, чтобы предотвратить это.
- Н. Образцы, взятые с помощью метода жидкостной цитологии ThinPrep и комплекта для сбора и транспортировки образцов с шейки матки, подлежат отбраковке, если в пробирке с пробой оставлено устройство для забора проб.
- О. Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии SurePath, подлежат отбраковке, если в пробирке отсутствует устройство для забора проб.
- Р. Если лаборатория получила транспортную пробирку из набора Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit без тампона, с двумя тампонами, с очищающим тампоном или с тампоном, не поставляемым компанией Hologic, образец необходимо отклонить.

Для тест-системы

- Q. Соблюдайте общепринятые меры предосторожности.
- R. Храните реактивы при указанных температурах. На эффективность методики может повлиять использование неправильно хранящихся реактивов.
- S. Не допускайте загрязнения реактивов микроорганизмами и рибонуклеазами
- T. Не используйте набор после истечения срока годности.
- U. Не меняйте, не смешивайте и не комбинируйте реагенты для количественного определения или калибраторы из наборов с разными номерами лотов.
- V. Жидкости для анализа Аптима и реагенты для автоматического обнаружения не входят в состав основной серии; можно использовать любую партию.
- W. Для достижения точных результатов необходимо обеспечить тщательное перемешивание аналитических реагентов.
- X. Необходимо использовать наконечники с гидрофобными вставками.
- Y. Некоторые реактивы из данного набора маркированы символами риска и безопасности.

Примечание. Информирование об опасности соответствует классификации паспортов безопасности веществ ЕС (SDS). Информирование об опасности, относящееся к вашему региону, см. в SDS для конкретного региона в Библиотеке SDS на www.hologicsds.com. Подробнее о символах см. в разделе условных обозначений на веб-странице <https://www.hologic.com/package-inserts>.

Информация об опасности — ЕС	
 	Реагент выделения Борная кислота 1–5 % Triton X-100 1–5 % Гидроксид натрия < 1 %
	ОПАСНО H315 - При попадании на кожу вызывает раздражение. H360FD - Может отрицательно повлиять на способность к деторождению. Может отрицательно повлиять на неродившегося ребенка. P264 - После работы тщательно вымыть лицо, руки и все открытые участки кожи. P280 - Использовать перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. P302 + P352 - ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: промыть большим количеством воды с мылом. P332 + P313 - При возникновении раздражения кожи: обратиться за медицинской помощью. P362 + P364 - Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P201 - Перед использованием пройти инструктаж по работе с данной продукцией. P202 - Перед использованием ознакомиться с инструкциями по технике безопасности. P308 + P313 - При подозрении на возможность воздействия: обратиться за медицинской помощью. P405 - Хранить в недоступном для посторонних месте. P501 - Упаковку/содержимое утилизировать на сертифицированном предприятии по переработке отходов.

—	Реагент захвата мишени HEPES 5–10 % ЭТИЛЕН-ДИАМИН ТЕТРАУКСУСНАЯ КИСЛОТА 1–5 % Гидроксид лития, моногидрат 1–5 % — H412 - Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями. P273 - Избегать попадания в окружающую среду. P501 - Упаковку/содержимое утилизировать на сертифицированном предприятии по переработке отходов.
—	Реагент амплификации HEPES 25–30 % — H402 - Вредно для водных организмов. H412 - Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями. P273 - Избегать попадания в окружающую среду. P501 - Упаковку/содержимое утилизировать на сертифицированном предприятии по переработке отходов.
—	Ферментный реагент HEPES 1–5 % Triton X-100 1–5 % — H412 - Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями. P273 - Избегать попадания в окружающую среду. P501 - Упаковку/содержимое утилизировать на сертифицированном предприятии по переработке отходов.
—	Зондовый реагент ЛИТИЕВАЯ СОЛЬ ЛАУРИЛСЕРНОЙ КИСЛОТЫ 35–40 % ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА 10–15 % — H412 - Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями. P273 - Избегать попадания в окружающую среду. P501 - Упаковку/содержимое утилизировать на сертифицированном предприятии по переработке отходов.
—	Ферментный раствор для разведения Глицерин 20–25 % Triton X-100 5–10 % HEPES 1–5 % — H412 - Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями. P273 - Избегать попадания в окружающую среду. P501 - Упаковку/содержимое утилизировать на сертифицированном предприятии по переработке отходов.

Требования к хранению и обращению с реактивами

Не используйте реактивы после истечения срока годности, указанного на флаконах. Дополнительные инструкции по хранению см. ниже.

- А. Следующие реактивы хранятся при температуре от 2 °C до 8 °C (в холодильнике) после получения:

Реагент для амплификации ВПЧ

Ферментный реагент ВПЧ

Зондовый реагент ВПЧ

Реагент внутреннего контроля ВПЧ

Положительные калибраторы и отрицательные калибраторы ВПЧ

- В. Следующие реактивы хранят при 15-30°C (при комнатной температуре):
- Растворитель для амплификации ВПЧ
 - Растворитель ферментного раствора ВПЧ
 - Растворитель зондового реагента ВПЧ
 - Реагент захвата мишени ВПЧ
 - Реагент выделения ВПЧ
- С. После разведения следующие реагенты стабильны в течение 30 дней при хранении при температуре от 2 °C до 8 °C:
- Реагент для амплификации ВПЧ
 - Ферментный реагент ВПЧ
 - Зондовый реагент ВПЧ
- Д. Рабочий реагент захвата мишени (wTCR) стабилен в течение 30 дней при хранении при 15-30°C. Не охлаждать.
- Е. Выбросите все неиспользованные разведенные реактивы и wTCR через 30 дней или после истечения срока годности основной серии, в зависимости от того, какое из этих событий наступит раньше.
- Ф. Реагенты для тест-системы Аптима ВПЧ стабильны в течение 72 часов при хранении в системе Пантер.
- Г. Зондовый реагент и разведенный зондовый реагент являются светочувствительными. Храните реагенты в защищенном от света месте.
- Н. **Не замораживайте реагенты.**

Сбор и хранение образцов

Примечание: Обращайтесь со всеми образцами так, как будто они содержат потенциально инфицирующие возбудители. Соблюдайте общепринятые меры предосторожности.

А. Сбор и обработка образцов

Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии ThinPrep

1. Соберите материал с шейки матки в пробирки для теста Папаниколау СинПреп с раствором ПрезервЦит с помощью специальной кисти или щетки цитобраш / лопатки в соответствии с инструкциями производителя.
2. До или после обработки процессором СинПреп 2000, процессором СинПреп 5000, процессором СинПреп 5000 с автозагрузчиком или процессором СинПреп Дженесис, перенесите 1 мл образца для жидкостной цитологии СинПреп в пробирку для переноса образцов Аптима в соответствии с инструкциями на листке-вкладыше комплекта для переноса образцов Аптима.

Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии ШурПас

1. Соберите образец для проведения жидкостной цитологии ШурПас в соответствии с инструкциями для теста Папаниколау для ШурПас и/или инструкциями для использования системы ПрепСтейн.
2. Перенесите образец для жидкостной цитологии ШурПас в пробирку для переноса образцов Аптима в соответствии с инструкциями на листке-вкладыше комплекта для переноса образцов Аптима.

Образцы, полученные с помощью комплекта для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Aptima

1. Соберите образец в соответствии с инструкциями для эксплуатации комплекта для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Aptima.

Образцы, полученные с помощью набора Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit

1. Соберите образец в соответствии с инструкциями по применению набора Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit.

В. Транспортировка и хранение до проведения испытания

Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии ThinPrep

1. Транспортировка образцов, полученных с помощью жидкостной цитологии ThinPrep осуществляется при температуре от 2 °C до 30 °C.
2. Образцы должны быть перемещены в пробирку для переноса образцов Aptima в течение 105 дней с момента их сбора.
3. Перед транспортировкой образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии ThinPrep должны храниться при температуре от 2 °C до 30 °C, при этом при температуре выше 8 °C допускается хранение не более 30 дней.
4. Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии ThinPrep, перенесенные в пробирку для переноса образцов Aptima, могут храниться при температуре от 2 °C до 30 °C не более 60 дней.
5. Если требуется более длительное хранение, образец для жидкостной цитологии ThinPrep, или такой же образец, разведенный в пробирке для переноса образцов, может храниться при температуре -20 °C или ниже в течение 24 месяцев.

Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии SurePath

1. Транспортировка образцов, полученных с помощью жидкостной цитологии SurePath осуществляется при температуре от 2 °C до 25 °C.
2. Образцы должны быть перемещены в пробирку для переноса образцов Aptima в течение 7 дней с момента их сбора.
3. До перемещения образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии SurePath должны храниться при температуре от 2 °C до 25 °C.
4. Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии SurePath, перенесенные в пробирку для переноса образцов Aptima, могут храниться при температуре от 2 °C до 25 °C не более 7 дней.

Образцы, полученные с помощью комплекта для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Aptima

1. Перемещение и хранение (до 60 дней) образцов выполняется при температурах от 2 °C до 30 °C.
2. Если требуется более длительное хранение, комплекты для перемещения образцов можно хранить при температуре -20 °C или ниже в течение 24 месяцев.

Образцы, полученные с помощью набора Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit

1. Транспортировка образцов
 - a. Образцы следует транспортировать при температуре от 2 °C до 30 °C.
 - b. Образцы должны быть доставлены в лабораторию в течение 5 дней после взятия.
2. Хранение образца до анализа
 - a. Вариант 1. Образцы можно хранить при температуре от 2 °C до 8 °C до 30 дней.
 - b. Вариант 2. Образцы можно хранить при температуре от 15 °C до 30 °C до 30 дней.

C. Обработка образцов для жидкостной цитологии SurePath

Примечание: Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии SurePath перед испытанием с помощью Aptima HPV Assay подлежат обработке раствором для переноса Aptima.

1. Раствор для переноса Aptima

Обработанные образцы могут храниться при температуре от 2 °C до 8 °C в течение 17 дней до испытания с помощью тест-системы Аптима ВПЧ. См. листок-вкладыш комплекта для переноса образцов Аптима и раствора для переноса образцов Аптима для получения более подробной информации.

D. Хранение образца после испытания

1. Прошедшие анализ образцы должны храниться в штативе в вертикальном положении.
2. Пробирки с образцами должны быть закрыты новым и чистым пластиковым или пленочным защитным материалом.
3. Если анализируемые образцы необходимо заморозить или перевезти, снимите проницаемые крышки и закройте пробирки новыми непроницаемыми крышками. Если после испытания необходима отправка образцов в другое место, необходимо поддерживать указанные температуры. Перед снятием крышки с испытанных и повторно закрытых образцов, пробирки с образцами необходимо центрифугировать в течение 5 минут при 420 RCF (относительное центробежное ускорение), чтобы перенести всю жидкость в нижнюю часть пробирки.

Примечание: Перевозка образцов должна осуществляться в соответствии с применимыми национальными и международными транспортными нормативными требованиями.

Panther System

Ниже перечислены реагенты Aptima HPV Assay для Panther System. Кроме того, рядом с названием реактива указаны символы идентификации реактива.

Предоставляемые реагенты и материалы

Aptima HPV Assay, 250 тестов, номер по каталогу № 303093 (3 коробки)

Aptima HPV Assay, 100 тестов, номер по каталогу № 302929 (3 коробки)

Калибраторы можно заказать отдельно. См. соответствующие каталожные номера ниже.

Охлаждаемый контейнер Aptima HPV

(хранить при температуре от 2 °C до 8 °C по получении)

Символ	Компонент	Количество
A	Реагент для амплификации ВПЧ <i>Неинфекционные нуклеиновые кислоты, высушенные в буферном растворе, содержащем < 5 % объемообразующего агента.</i>	1 флакон
E	Ферментный реагент ВПЧ <i>Обратная транскриптаза и РНК-полимераза, высушенные в буферном растворе HEPES, содержащем < 10 % объемообразующего реагента.</i>	1 флакон
P	Зондовый реагент ВПЧ <i>Неинфекционные хемилюминесцентные ДНК-зонды (< 500 нг/флакон), высушенные в сукцинатном буферном растворе, содержащем < 5 % детергента.</i>	1 флакон
IC	Реагент внутреннего контроля ВПЧ <i>Неинфекционный РНК-транскрипт в буферном растворе, содержащий < 5 % детергента.</i>	1 флакон

Контейнер для комнатной температуры Aptima HPV

(после получения хранить при комнатной температуре, от 15 °C до 30 °C)

Символ	Компонент	Количество
AR	Растворитель для амплификации ВПЧ <i>Водный раствор, содержащий консерванты.</i>	1
ER	Растворитель ферментного раствора ВПЧ <i>Забуференный раствор HEPES, содержащий поверхностно-активное вещество и глицерин.</i>	1
PR	Растворитель зондового реагента ВПЧ <i>Сукцинатный буферный раствор, содержащий < 5 % моющего средства.</i>	1
S	Реагент выделения ВПЧ <i>600 мМ боратного буферного раствора, содержащего поверхностно-активное соединение.</i>	1
Реагент захвата мишени	Реагент захвата мишени ВПЧ <i>Буферный раствор, содержащий твердую фазу и захватывающие олигомеры (< 0,5 мг/мл).</i>	1
	Манжеты для разбавления	3
	Лист штрих-кодов основного лота	1 лист

Коробка с калибраторами Aptima HPV (номер по каталогу № 302554)
(хранить при температуре от 2 °С до 8 °С по получении)

Символ	Компонент	Количество
PCAL	Положительный калибратор ВПЧ <i>Неинфекционная транскрипция ВПЧ 16 in vitro при 1000 копиях на мл в буферном растворе, содержащем < 5 % детергента.</i>	5 флаконов
NCAL	Отрицательный калибратор ВПЧ <i>Буферный раствор, содержащий < 5 % детергента.</i>	5 флаконов

Необходимые материалы, доступные отдельно

Примечание: Материалы, поставляемые компанией Hologic, имеют номера по каталогу, если не указано иное.

Примечание.

Материал	Кат. №
Система Пантер	303095
Система Panther Fusion System	PRD-04172
Непрерывный поток жидкости и отходов системы Пантер (Пантер Плюс)	PRD-06067
Комплект для выполнения циклов Пантер	303096
Комплект жидкостей для анализа Аптима (промывающий раствор Аптима, буфер для приготовления раствора деактивации Аптима, и масляный реактив Аптима)	303014
Набор для автоматического обнаружения Аптима	303013
Многопробирочные блоки (MTU)	104772-02
Набор пакетов для утилизации Пантер	902731
Чехол емкости для утилизации Пантер	504405
Наконечники, 1000 мкл с фильтром, проводящие, чувствительные к жидкости, одноразовые	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
Ассортимент изделий может варьироваться в зависимости от региона. Для получения информации о наличии определенных изделий свяжитесь с местным дистрибьютором	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Комплект для переноса образца Аптима	301154C
Комплект для переноса образцов Аптима — с возможностью нанесения печати	PRD-05110
Комплект для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Аптима	302657
Многофункциональный комплект для сбора образцов на основе мазков Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit	PRD-03546
Проницаемые крышки Аптима	105668
Сменные непроницаемые крышки	103036A
Запасные крышки для 250 тест-комплектов:	—
Растворы для восстановления реагента амплификации и реагента зонда	CL0041
Раствор для восстановления ферментного реагента	501616
Реагент для захвата мишени и реагент выделения	CL0040

Запасные крышки для 100 тест-комплектов:	—
Растворы для восстановления реагента амплификации и реагента зонда	CL0041
Раствор для восстановления ферментного реагента	CL0041
Реагент для захвата мишени и реагент выделения	501604
Отбеливатель от 5,0% до 8,25% (от 0,7 М до 1,16 М) раствора гипохлорита натрия	—
Одноразовые перчатки	—
Набор раствора для переноса Аптима (только для образцов ШурПас)	303658

Дополнительные материалы

Материал	Каталожный №
Усилитель действия гипохлорита для чистки Hologic	302101
Термостат	—
Встряхиватель для пробирок	—

Методика теста системы Panther System

Примечание. Подробнее о порядке работы с системой система Пантер см. в руководстве по эксплуатации систем Пантер / Пантер Фьюжн.

А. Подготовка рабочей зоны

1. Очищают рабочие поверхности, где будут готовиться реагенты. Рабочие поверхности протирают раствором натрия гипохлорита с концентрацией от 2,5 % до 3,5 % (от 0,35 М до 0,5 М). Раствор натрия гипохлорита оставляют на поверхностях на время не менее 1 минуты, а затем их промывают деионизированной водой. Не допускают высыхания раствора натрия гипохлорита. Поверхность стола, на котором будут готовиться реагенты и пробы, накрывают чистым гигроскопичным покрытием для лабораторных столов на пластмассовой основе.
2. Очищают отдельную рабочую поверхность, где будут подготовлены пробы. Используется методика, описанная выше (шаг А.1).
3. Очищают все дозаторы. Используется процедура очистки, описанная выше (шаг А.1).

В. Подготовка реактива из нового набора

Примечание: Необходимо выполнить восстановление реактива перед проведением любых работ с Panther System.

1. Перед началом теста необходимо развести реагент для амплификации, ферментный и зондовый реагент, соединив флакон лиофилизированного реагента с соответствующим флаконом раствора для разведения.
 - а. Перед использованием довести лиофилизированные реагенты до комнатной температуры (от 15 °С до 30 °С).
 - б. Для каждого раствора для разведения подбирают соответствующий лиофилизированный реагент. Прежде чем вставлять втулку для разведения, убедитесь, что раствор для разведения и реагент имеют совпадающие символы на этикетках.

- c. Проверяют номера лотов на листе штрихкода основной серии, чтобы убедиться в объединении надлежащих реагентов. Наклейте этикетки на крышки флаконов с раствором для разведения.
- d. Откройте стеклянный флакон с лиофилизированным реагентом и плотно вставьте конец втулки для разведения с насечкой в отверстие стеклянного флакона (Рисунок 1, шаг 1).
- e. Открывают соответствующий флакон с раствором для разведения и кладут крышку на чистую покрытую рабочую поверхность.
- f. Удерживая флакон с раствором на столе, плотно вставьте другой конец втулки для разведения в отверстие флакона (Рисунок 1, шаг 2).
- g. Медленно переверните присоединенную к флакону бутылку. Позвольте раствору стечь из бутылочки в стеклянный флакон (Рисунок 1, шаг 3).
- h. Переверните собранные флаконы несколько раз для тщательного перемешивания. Избегайте образования пены при вращении флакона (Рисунок 1, шаг 4).
- i. Убедитесь, что лиофилизированный реагент полностью растворился. Снова переверните флаконы несколько раз, а затем слегка покачайте раствор в стеклянном флаконе взад и вперед для тщательного перемешивания.
- j. Визуально проверьте, полностью ли растворился реагент, нет ли порошка, комков или разводов нерастворенного вещества.
- k. Медленно наклоните собранные вместе флаконы снова, чтобы весь раствор стек обратно во флакон с раствором для разведения (рисунок 1, шаг 5).
- l. Снимите втулку для разведения и стеклянную пробирку (Рисунок 1, шаг 6).
- m. Закройте пластиковый флакон либо сохраненной крышкой с этикеткой, соответствующей реагенту, либо новой крышкой. Не используйте крышки разных типов. Запишите инициалы оператора и дату разведения на этикетке (Рисунок 1, шаг 7).
- n. Утилизируйте втулку для разведения и стеклянный флакон (Рисунок 1, шаг 8).
- o. Тщательно перемешивайте каждый реагент, осторожно переворачивая, прежде чем загрузить его в систему Panther System.

Вариант. Дополнительное перемешивание реагента для амплификации, ферментного и зондового реагента допускается путем размещения закрытых пластиковых флаконов на встряхивателе для пробирок, настроенном на умеренную скорость и угол наклона, в течение не менее 5 минут. Убедитесь, что реагенты тщательно перемешаны.

Предупреждение! Избегайте образования пены при восстановлении реагентов. Пена нарушает восприятие уровня в системе Panther System.

Предупреждение! Для достижения ожидаемых результатов анализа необходимо обеспечить тщательное перемешивание аналитических реагентов.

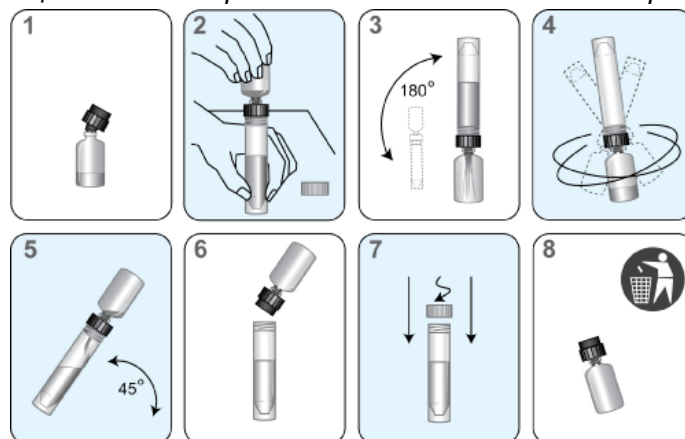


Рисунок 1. Процесс восстановления для системы Panther System

2. Подготовьте рабочий реагент захвата мишени (wTCR):
 - a. Подберите пары бутылочек с реагентами захвата мишени и внутренними контролями.
 - b. Проверьте номера серий реагентов листе штрих-кодов основного лота, чтобы убедиться, что в пары составлены соответствующие реактивы из комплекта.
 - c. Откройте бутылочку с реагентом захвата мишени и положите крышку на чистую, накрытую рабочую поверхность.
 - d. Откройте бутылочку с внутренним контролем и вылейте все ее содержимое в бутылочку с реагентом захвата мишени. Скорее всего, в бутылочке с внутренним контролем останется небольшое количество жидкости.
 - e. Закройте крышкой бутылочку с реагентом захвата мишени и осторожно раскрутите раствор, чтобы перемешать содержимое. Избегайте образования пены на этом этапе.
 - f. Запишите на этикетке инициалы оператора и текущую дату.
 - g. Утилизируйте бутылочку и крышку внутреннего контроля.
 - h. В реагенте захвата мишени может образовываться осадок, который может привести к недействительным результатам из-за ошибок при проверке объема. Осадок может быть растворен путем нагревания рабочего реагента захвата мишени при температуре от 42 °C до 60 °C в течение не более чем 90 минут. Позвольте рабочему реагенту захвата мишени достичь комнатной температуры перед использованием. Не используйте реагент, если осадок сохраняется.

3. Подготовьте реагент выделения

- a. Проверьте номер серии реагента в листе штрих-кодов основного лота, чтобы убедиться, что он относится к набору.
- b. Если в реагенте выделения присутствует осадок, нагревайте реагент выделения при температуре $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение не более чем 45 минут, чтобы облегчить растворение осадка. Аккуратно перемешивайте содержимое бутылочки каждые 5–10 минут. Позвольте реагенту выделения достичь комнатной температуры перед использованием. Не используйте реагент, если сохраняется осадок или замутненность.

Примечание: *Тщательно перемешивайте все реагенты, осторожно переворачивая их, прежде чем загружать их в систему. Избегайте образования пены при переворачивании реагентов.*

C. Приготовление предварительно восстановленных реагентов

1. Предварительно восстановленные реагенты для амплификации, ферментные реагенты и зондовые реагенты должны достичь комнатной температуры (от $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $30\text{ }^{\circ}\text{C}$) перед началом анализа.

Вариант. Восстановленные реагенты для амплификации, ферментные и зондовые реагенты в закрытых пластиковых флаконах можно поместить на встряхиватель для пробирок, настроенный на умеренную скорость и угол наклона, минимум на 25 минут, чтобы реагенты достигли комнатной температуры и тщательно перемешались.

2. Если восстановленный зондовый реагент содержит осадок, который не растворяется в растворе при комнатной температуре, нагревайте его при температуре, не превышающей $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, в течение 1–2 минут. Не используйте реагент, если сохраняется осадок или замутненность.
3. Если в рабочем реагенте захвата мишени содержится осадок, нагревайте реагент при температуре от $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение не более чем 90 минут. Позвольте рабочему реагенту захвата мишени достичь комнатной температуры перед использованием. Не используйте реагент, если осадок сохраняется.
4. Если в реагенте выделения присутствует осадок, нагревайте реагент выделения при температуре $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение не более чем 45 минут, чтобы облегчить растворение осадка. Аккуратно перемешивайте содержимое бутылочки каждые 5–10 минут. Позвольте реагенту выделения достичь комнатной температуры перед использованием. Не используйте реагент, если сохраняется осадок или замутненность.
5. Тщательно перемешивайте каждый реагент, осторожно переворачивая, прежде чем загрузить его в систему. Избегайте образования пены при переворачивании реагентов.
6. Не доливайте реагенты во флаконы. Флаконы с доливыми реагентами будут опознаны и отклонены системой Panther System.

D. Обращение с пробами

1. Для каждого образца, взятого с помощью набора Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit, выполните следующие шаги:
 - a. Визуально подтвердите наличие одного розового тампона Aptima Multitest Swab в пробирке для сбора образцов.
 - b. Перед началом теста нагревайте образцы на тампонах Aptima Multitest Swab до $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 75 минут. В процессе нагрева образцы должны оставаться с закрытыми крышками.

2. Позвольте пробам (калибраторам и образцам) достичь комнатной температуры перед обработкой.
3. **Не перемешивайте пробы на вортексе.**
4. Проверьте пробирки с пробойми, прежде чем загружать их в штатив. Если в пробирке с пробой содержатся пузырьки, или объем жидкости в ней меньше обычного, центрифугируйте пробирку в течение 5 минут при 420 RCF, чтобы гарантировать отсутствие жидкости в крышке.

Примечание. Невыполнение шага 4 может привести к выбросу жидкости из крышки пробирки с образцом.

Е. Подготовка системы

1. Настройте систему в соответствии с инструкциями в *Panther System Operator's Manual (Руководство по эксплуатации для Panther System)* и *Procedural Notes (процедурными примечаниями)* в разделе ниже. Убедитесь, что используются штативы для реагентов соответствующего размера и адаптеры TCR.
2. Загрузите пробы.

Примечания к методике

А. Калибраторы

1. Для правильной работы с программным обеспечением для Aptima HPV Assay в системе Panther System требуется три реплики положительного калибратора и три реплики отрицательного калибратора. Один флакон каждого калибратора может быть загружен в любую позицию на штативе в любой линии отделения проб в системе Panther System. Образцы будут пипетированы в случае выполнения одного из следующих двух условий:
 - а. В настоящий момент система обрабатывает положительный и отрицательный калибраторы.
 - б. В системе зарегистрированы действительные результаты для калибраторов.
2. После того, как пробирки с калибратором были пипетированы и обрабатываются с помощью специального комплекта реактивов, можно запускать цикл испытания образцов с помощью соответствующего комплекта аналитических реагентов в течение 24 часов, за исключением следующих случаев:
 - а. Результаты калибровки недействительны.
 - б. Связанный набор реагентов анализа удален из системы.
 - с. Превышены пределы стабильности для соответствующего набора аналитических реагентов.
3. Попытки пипетировать более трех реплик из пробирки калибратора могут привести к ошибкам обработки.

В. Температура

За комнатную температуру принимается температура от 15 °C до 30 °C.

С. Пудра для перчаток

Как и в любой системе реагентов, избыток пудры на некоторых перчатках может вызвать загрязнение открытых пробирок. Рекомендуется использовать неопудренные перчатки.

Процедуры контроля качества

А. Критерии достоверности цикла

Программное обеспечение автоматически определяет достоверность цикла.

Программное обеспечение считает цикл недействительным, если произойдет любое из следующих событий:

- Более одной недействительной реплики отрицательного калибратора.
- Более одной недействительной реплики положительного калибратора.

Оператор может признать цикл недействительным, если при выполнении анализа обнаружены и задокументированы операторские, технические или приборные проблемы.

Признанный недействительным цикл необходимо повторить.

В. Критерии приемлемости калибратора

В таблице ниже определены критерии по относительным световым единицам (RLU) для реплик отрицательных и положительных калибраторов.

Отрицательный калибратор

Аналит	$\geq 0 \text{ и } \leq 45\,000 \text{ RLU}$
Внутренний контроль	$\geq 75\,000 \text{ и } \leq 400\,000 \text{ RLU}$

Положительный калибратор

Аналит	$\geq 480\,000 \text{ и } \leq 1\,850\,000 \text{ RLU}$
Внутренний контроль	$\leq 450\,000 \text{ RLU}$

С. Расчет порогового значения внутреннего контроля

Пороговое значение внутреннего контроля определяется по быстросзатухающему сигналу внутреннего контроля от действительных реплик отрицательного калибратора.

$$\text{Пороговое значение внутреннего контроля} = 0,5 \times [\text{средняя RLU внутреннего контроля для действительных реплик отрицательного калибратора}]$$

Д. Расчет порогового значения для аналита

Пороговое значение для аналита определяется по медленнозатухающему сигналу аналита от действительных реплик отрицательного калибратора, а также по сигналу аналита от действительных реплик положительного калибратора.

$$\begin{aligned} \text{Пороговое значение для аналита} = & [\text{средняя аналитическая RLU действительных реплик} \\ & \text{отрицательного калибратора}] + \\ & [0,09 \times \text{средняя аналитическая RLU действительных} \\ & \text{реплик положительного калибратора}] \end{aligned}$$

Е. Расчет соотношения сигнал/порог (S/CO) для аналита

Соотношение сигнал/порог для аналита определяется по RLU аналита пробы для теста и пороговому значению для аналита для цикла.

$$\text{Соотношение сигнал/порог для аналита} = \frac{\text{RLU аналита пробы для теста}}{\text{пороговое значение для аналита}}$$

Интерпретация результатов теста

Программное обеспечение анализа автоматически определяет результаты теста. Результат теста может быть отрицательным, положительным или недействительным, в соответствии со значениями RLU внутреннего контроля и соотношения сигнал/порог для аналита. В отчет следует вносить первый действительный результат. Результат теста также может быть недействительным из-за других параметров (неправильная форма кинетической кривой), находящихся за пределами нормальных ожидаемых диапазонов. Тесты с недействительными результатами следует выполнить повторно. Если при повторном анализе результат оказывается недействительным, следует выполнить сбор нового образца.

Образцы, полученные с помощью комплекта для сбора и транспортировки образцов с шейки матки Aptima (CSCT), можно разбавить, чтобы устранить проблему с потенциально ингибирующими веществами. Разведите 1 часть недействительного образца в 8 частях среды для транспортировки образцов (раствор в пробирках комплекта CSCT), например, 560 мкл образца в новой пробирке из комплекта CSCT, содержащей 4,5 мл среды для транспортировки образца. Аккуратно переверните разбавленный образец, чтобы перемешать его; избегайте образования пены. Испытайте разбавленный образец в соответствии со стандартной процедурой анализа.

Примечание: Для тестирования 1 аликвоты образца требуется объем не менее 1,7 мл. Не разбавляйте недействительный разбавленный образец. Если разбавленный образец дает недействительный результат, необходимо взять у пациента новый образец.

Результат Aptima HPV Assay	Критерий
Отрицательный	Соотношение сигнал/порог для аналита $< 0,50$ $BK \geq$ порогового значения BK $BK \leq 2\,000\,000\,RLU$
Положительный	Соотношение сигнал/порог для аналита $\geq 0,50$ $BK \leq 2\,000\,000\,RLU$ Аналит $\leq 13\,000\,000\,RLU$
Недействительный	$BK > 2\,000\,000\,RLU$ или Соотношение сигнал/порог для аналита $< 0,50$ и $BK <$ порогового значения BK или Аналит $> 13\,000\,000\,RLU$

Ограничения

- A. Типы образцов, отличные от указанных в предназначении тест-системы, не оценивались.
- B. Эффективность Aptima HPV Assay не оценивалась для людей, прошедших вакцинацию против ВПЧ.
- C. Aptima HPV Assay не оценивался для случаев предполагаемого сексуального насилия.
- D. Распространенность инфицирования ВПЧ в популяции может влиять на эффективность. Прогностичность положительного результата снижается при тестировании групп с низкой распространенностью инфицирования или людей без риска инфицирования.
- E. Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии ThinPrep, содержащие менее 1 мл жидкости после приготовления слайдов для теста Папаниколау ThinPrep, считаются неподходящими для проведения Aptima HPV Assay.
- F. Удаление 1 мл образца для жидкостной цитологии SurePath перед проведением цитологического исследования не оценивалось с точки зрения влияния на результат цитологии.
- G. На результаты тестов может повлиять неправильный сбор, хранение или обработка образца.
- H. Внутренний контроль позволяет контролировать этапы анализа, а именно захват, амплификацию и детекцию. Он не предназначен для контроля адекватности сбора пробы с шейки матки.
- I. Отрицательный результат Aptima HPV Assay не исключает возможности цитологических отклонений или будущих или сопутствующих заболеваний (дисплазия шейки матки CIN2, CIN3 или рак).
- J. Личные лубриканты, содержащие поликватерниум-15, могут повлиять на эффективность теста, при наличии их в тестируемой пробе в концентрации выше 0,025 % (объем/объем или масса/объем).
- K. Противогрибковые препараты, содержащие тиоконазол, могут повлиять на эффективность теста, при наличии их в тестируемой пробе в концентрации выше 0,075 % (объем/объем или масса/объем).
- L. Солнцезащитное средство, содержащее оксид цинка, может повлиять на эффективность теста, при наличии его в тестируемом образце в концентрации выше 2,5 % (масса/объем).
- M. Крем от геморроя, содержащий оксид цинка, оксид висмута и перуанский бальзам, может повлиять на эффективность теста, при наличии их в тестируемом образце в концентрации выше 1 % (масса/объем).
- N. Слизь может повлиять на эффективность теста при наличии ее в тестируемой пробе в концентрации выше 2,5 % (масса/объем).
- O. Aptima HPV Assay обеспечивает качественный результат. Таким образом, невозможно провести корреляцию между величиной сигнала при положительном анализе и уровнем экспрессии мРНК в образце.

- P. Обнаружение мРНК с ВПЧ высокого риска зависит от количества копий, присутствующих в образце, и может зависеть от методов сбора образца, факторов, связанных с пациентом, стадии инфекции и присутствия мешающих веществ.
- Q. Инфицирование ВПЧ не является показателем дисплазии плоского эпителия тяжёлой степени или сопутствующей тяжелой дисплазии шейки матки, а также не означает, что обязательно разовьется дисплазия шейки матки CIN2, CIN3 или рак. У большинства женщин, инфицированных одним или несколькими типами ВПЧ высокого риска, не развивается дисплазия шейки матки CIN2, CIN3 или рак.
- R. Эффекты других потенциальных переменных, таких как выделения из влагалища, использование тампонов, спринцевание и т. д., а также переменных при сборе образцов, не оценивались.
- S. Этот продукт должен использоваться только персоналом, обученным для использования Aptima HPV Assay.
- T. Перекрестное загрязнение образцов может привести к ложноположительным результатам. Коэффициент переноса тест-системы Пантер ВПЧ на систему Тигрис DTS при доклиническом исследовании был признан равным 0,7%.
- U. Aptima HPV Assay следует интерпретировать в сочетании с другими лабораторными и клиническими данными, доступными лечащему врачу.
- V. Этот тест может выдать ложноположительные результаты. Транскрипции *in vitro* из генотипов ВПЧ низкого риска 26, 67, 70, и 82 показали перекрестную реактивность с Aptima HPV Assay.
- W. Могут наблюдаться различия в результатах при использовании самостоятельно собранных вагинальных образцов по сравнению с образцами из шейки матки, взятыми врачом. Пациенток с положительными результатами самостоятельного сбора вагинальных образцов следует направить к врачу для дальнейшего обследования.

Ожидаемые результаты системы Panther System: Распространённость мРНК ВПЧ высокого риска

Распространенность инфицирования ВПЧ высокого риска варьируется в широких пределах и зависит от нескольких факторов, среди которых основную роль играет возраст.^{36,37} Во многих исследованиях изучалась распространенность ВПЧ, определяемая по обнаружению ДНК ВПЧ, однако лишь в нескольких исследованиях сообщалось о распространенности, основанной на выявлении мРНК ВПЧ с онкогенным риском. Женщины из различных мест проведения клинических исследования (n=18), представляющих широкое географическое распределение и разнообразную популяцию (10 штатов в США), были включены в проспективное клиническое исследование, известное как исследование CLEAR. Как определено анализом Aptima HPV Assay на системе Panther System, распространенность мРНК-позитивных образцов HPV, наблюдаемых в клиническом исследовании, была классифицирована в целом по возрастным группам и участкам тестирования. Результаты показаны в Таблице 1 для групп ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения) и NILM (внутриэпителиальные поражения и злокачественные образования отсутствуют).

Таблице 1: Распространенность мРНК ВПЧ высокого риска по возрастным группам, местам проведения исследования и всем вместе

	Процент лиц с положительной реакцией % (x/n)	
	Группа ASC-US (≥ 21 года)	Группа NILM (≥ 30 лет)
Все	42,3 (404/956)	4,7 (512/10,860)
Возрастная группа (лет)		
от 21 до 29	60,0 (251/418)	Неприменимо
от 30 до 39	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
≥ 40	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
Место проведения исследования		
1	41,5 (134/323)	3,7 (304/8286)
2	43,1 (137/318)	9,2 (118/1285)
3	42,2 (133/315)	7,0 (90/1289)

Не прим. = Не применимо

Дизайн клинического исследования Aptima HPV Assay с образцами, полученными с помощью жидкостной цитологии ThinPrep

Aptima HPV Assay на системе Panther System был оценен с использованием образцов остаточной реферальной цитологии, взятых у соглашающихся женщин в ходе многоцентрового клинического исследования в США, известного как исследование CLEAR.³⁸

Анализ Aptima HPV Assay начали использовать с системой Tigris DTS System в 2008 г. В 2011 г. были расширены показания к применению анализа Aptima HPV Assay на системе Panther System. Panther System — это альтернативная, более компактная платформа, которую можно использовать вместо Tigris DTS System. Обе системы обеспечивают полную автоматизацию исследования амплифицированных нуклеиновых кислот в рамках диагностического анализа. Ряд испытаний, проводившихся с целью проверки эксплуатационных характеристик тест-систем на Tigris DTS System, использовался и для аналогичной проверки на Panther System.

Исследование CLEAR – базовая оценка

Исследование CLEAR было проведено для определения клинической эффективности Aptima HPV Assay в системе Tigris DTS для выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2 степени или более тяжелой болезни шейки матки ($\geq$ CIN2). Исследование CLEAR включало базовую оценку и последующую оценку в течение 3 лет. Женщины были зачислены либо в группу исследования ASC-US, либо в группу исследования NILM, в зависимости от результатов цитологии, полученных в ходе обычного скрининга рака шейки матки. Группа исследования ASC-US включала женщин в возрасте 21 года и старше с результатами цитологии ASC-US, а группа исследования NILM включала женщин в возрасте 30 лет и старше с результатами цитологии NILM. Исследование NILM было предназначено для поддержки заявления о дополнительном скрининге для женщин 30 лет и старше, поскольку женщины в этом возрасте с результатами цитологии больше, чем ASC-US, должны проходить кольпоскопию независимо от их статуса ВПЧ.³⁹

В исследование были включены женщины из 18 клинических центров, в основном из акушерско-гинекологических клиник, с широким географическим распределением и разнообразной популяцией. Отвечающие критериям женщины были назначены на исследование ASC-US или NILM на основании их направленного образца для жидкостной цитологии ThinPrep. В начале исследования остаточные направленные образцы, полученные у женщин в исследованиях ASC-US и NILM, были сперва испытаны как с помощью Aptima HPV Assay в системе Tigris DTS, так и с помощью доступного на рынке теста ДНК ВПЧ. Затем образцы были заархивированы и хранились при -70°C до тех пор, пока они не были протестированы с помощью Aptima HPV Assay в Panther System.

В начале исследования CLEAR (начальная фаза) все женщины в исследовании ASC-US были направлены на кольпоскопию, вне зависимости от их результатов теста на ВПЧ. Была получена биопсия с помощью выскабливания цервикального канала и пункционная биопсия шейки матки (1 биопсия с каждого из 4 квадрантов). Если поражение было видимым, то бралась пункционная биопсия (направленный метод; 1 биопсия с каждого очага поражения), а с квадрантов без видимого очага поражения бралась биопсия в зоне перехода плоского эпителия в цилиндрический эпителий (случайный метод).

В исследовании NILM женщины, получившие положительный результат с помощью анализ Aptima HPV Assay в системе Tigris DTS System и (или) коммерчески доступного теста на ДНК ВПЧ, а также случайно выбранные женщины, получившие отрицательный результат при обоих анализах, были направлены на кольпоскопию для базовой оценки.

Случайно отобранные женщины, получившие отрицательный результат при обоих анализах, были включены, чтобы скорректировать отклонение проверки с помощью скорректированных оценок эффективности, полученных с использованием метода множественной подстановки. Биопсия с помощью выскабливания цервикального канала была получена у каждой женщины, прошедшей кольпоскопию. Пункционная биопсия была получена только с видимых очагов повреждения (направленный метод; 1 биопсия на очаг).

Статус заболевания был определен Консенсусной группой экспертов по гистологии, будучи основан на согласии не менее чем 2 экспертов-патологов. Статус ВПЧ женщин был скрыт от экспертов-патологов. От них также был скрыт статус цитологии, а также гистологический диагноз, поставленный каждым из них. Если все 3 патолога не приходили к согласию, все 3 патолога просматривали слайды на многоголовочном микроскопе, чтобы достичь консенсуса. Результаты теста на ВПЧ были скрыты от исследователей, клинического персонала и женщин до завершения посещения для прохождения кольпоскопии, во избежание систематической ошибки.

Изначально исследования клиническая эффективность Aptima HPV Assay для выявления дисплазии матки $\geq$ CIN2 и цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 или более тяжелой степени ($\geq$ CIN3) оценивалась относительно статуса заболевания шейки матки, определенного в начале исследования. Клиническая эффективность коммерчески доступного теста на ДНК ВПЧ также оценивалась для прямого сравнения с результатами Aptima HPV Assay.

Исследование CLEAR – последующая оценка

Женщины из 14 мест проведения исследования, участвовавшие в исследовании NILM, имели право участвовать в трехлетней контрольной фазе исследования, если: i) они прошли кольпоскопию в начале исследования, и у них отсутствовала дисплазия матки $\geq$ CIN2, или ii) они не прошли кольпоскопию в начале исследования. Контрольная фаза исследования состояла из ежегодных посещений. Во время этих посещений производился отбор проб с шейки матки у каждой женщины, и некоторые женщины также были протестированы с помощью коммерчески доступного теста на ВПЧ. Женщины с ASC-US или более серьезными результатами цитологии в течение контрольного периода были направлены на кольпоскопию с использованием тех же процедур биопсии и гистологического исследования, которые были выполнены в начальной фазе исследования NILM. Статус заболевания шейки матки при последующем посещении считался «отрицательным» на основании цитологии NILM или, для женщин с аномальными результатами цитологического теста, на основании нормальных результатов или результатов CIN1, полученных консенсусной группой экспертов по гистологии. Считалось, что женщины, у которых в контрольной фазе была обнаружена дисплазия матки $\geq$ CIN2, завершили наблюдение, и они не выполняли посещение после обнаружения дисплазии $\geq$ CIN2. Считалось, что женщины, у которых в контрольной фазе не было выявлено дисплазии матки $\geq$ CIN2, но которые выполняли предусмотренные исследованием визиты в 1-й и/или 2-й последующие годы, и которые выполнили предусмотренный исследованием визит в 3й последующий год, завершили контрольную фазу.

Целью последующего исследования было сравнить совокупный 3-летний риск заболевания шейки матки у женщин с изначально положительными результатами Aptima HPV Assay с совокупным 3-летним риском заболевания шейки матки у женщин с изначально отрицательными результатами Aptima HPV Assay. Статус заболевания шейки матки на 3-й год исследования определялся следующим образом:

- Положительный статус заболевания шейки матки ($\geq$ CIN2 и/или $\geq$ CIN3): женщины, у которых дисплазия $\geq$ CIN2 была обнаружена в начале исследования или в процессе последующего наблюдения.
- Отрицательный статус заболевания шейки матки ($<$ CIN2): женщины, которые завершили наблюдение без обнаружения дисплазии $\geq$ CIN2, и для которых не был установлен «неопределенный» статус заболевания шейки матки.
- Неопределенный статус заболевания шейки матки: женщины, для которых были получены аномальные результаты цитологического исследования при последующем наблюдении, и которые не получили последующий результат от консенсусной группы экспертов по гистологии, или женщины с неадекватным качеством цитологии при их последнем визите.
- Потерянные для последующего наблюдения: женщины, которые не завершили наблюдение, и для которых не был установлен «неопределенный» статус заболевания шейки матки.

Клиническая эффективность Aptima HPV Assay в системе Panther System для выявления дисплазии $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 оценивалась относительно статуса заболевания шейки матки на 3й год наблюдений.

Эффективность теста в системе Panther System

Группа ASC-US ≥ 21 года: клиническая эффективность Aptima HPV Assay

Всего в исследовании ASC-US было зарегистрировано 1252 женщины в возрасте 21 год и старше с результатами цитологии ASC-US (атипичные плоскоклеточные клетки неясного значения), из которых было отобрано 294 женщины. Оставшиеся 958 женщин имели право на тестирование в системе Panther System. У двух женщин отсутствовали образцы, и у 19 был неопределенный диагноз заболевания; все они были исключены из анализа. Остальные 937 оцениваемых женщин были в возрасте 21 год и старше, имели результаты цитологии ASC-US, результаты Aptima HPV Assay в Panther System и определенный статус заболевания. У девяносто одной (91) женщины была дисплазия ≥ CIN2, а у сорока одной (41) – дисплазия ≥ CIN3. Распространенность дисплазии ≥ CIN2 и ≥ CIN3 среди оцениваемых женщин с результатами цитологии ASC-US составила 9,7 % и 4,4 % соответственно. Результаты Aptima HPV Assay, в соответствии с диагнозами консенсусной группы экспертов по гистологии, представлены в Таблице 2.

Таблице 2: Группа ASC-US ≥ 21 года: результаты Aptima HPV Assay в соответствии с диагнозом, определенным консенсусной группой экспертов по гистологии

Результат Aptima HPV Assay*	Тест ДНК на ВПЧ	Диагноз, определенный консенсусной группой экспертов по гистологии						Всего
		Неопределенный**	Нормальный	CIN1	CIN2	CIN3	Рак	
Положительный	Положительный	6	178	110	40	32	1	367
Положительный	Отрицательный	0	5	2	0	2	0	9
Положительный	Без результата***	0	15	11	0	2	0	28
Отрицательный	Положительный	0	39	15	3	3	0	60
Отрицательный	Отрицательный	10	372	53	7	1	0	443
Отрицательный	Без результата***	3	39	7	0	0	0	49
Всего		19	648	198	50	40	1****	956

*Все пробы имели окончательные действительные результаты (после первоначального тестирования или после исправления изначально недействительных результатов в соответствии с процедурой).

**19 женщин прошли кольпоскопию, но диагноз не удалось поставить по следующим причинам: получено < 5 образцов биопсии, все с результатами гистологии «нормально»/CIN1 (n=15), биопсия не собрана (n=3), слайды с биопсией утеряны (n=1).

***у 77 женщин с результатами Aptima HPV Assay отсутствовали результаты теста ДНК на ВПЧ, в первую очередь из-за недостаточного объема образца цитологии.

****У одной женщины была диагностирована аденокарцинома in situ (AIS).

Оценки клинической эффективности Aptima HPV Assay, включая чувствительность, специфичность, прогностичность положительного результата (ППР), и прогностичность отрицательного результата (ПОР) для выявления дисплазии ≥ CIN2 и ≥ CIN3 на основании оценки всех биопсий, и включая только направленные биопсии, показаны в Таблице 3, как и оценки для коммерчески доступного теста ДНК для ВПЧ.

Таблице 3: Группа ASC-US ≥ 21 года: Эффективность Aptima HPV Assay и теста ДНК на ВПЧ для обнаружения заболевания $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3

Эффективность	Aptima HPV assay N=937		Тест ДНК на ВПЧ N=863*	
	Оценка	(ДИ 95 %)	Оценка	(ДИ 95 %)
$\geq$ CIN2	Все биопсии			
	Чувствительность (%)	84,6 (77/91)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)
	Специфичность (%)	62,1 (525/846)	55,8 (432/774)	(52,3, 59,3)
	ППР (%)	19,3 (77/398)	18,8 (79/421)	(17,0, 20,4)
	ПОР (%)	97,4 (525/539)	97,7 (432/442)	(96,2, 98,8)
	Распространенность (%)	9,7 (91/937)	10,3 (89/863)	
	Направленные биопсии**			
	Чувствительность (%)	90,0 (54/60)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)
	Специфичность (%)	60,8 (531/874)	54,5 (437/802)	(51,0, 57,9)
	ППР (%)	13,6 (54/397)	13,1 (55/420)	(11,7, 14,2)
	ПОР (%)	98,9 (531/537)	99,1 (437/441)	(97,9, 99,7)
	Распространенность (%)	6,4 (60/934)	6,9 (59/861)	
$\geq$ CIN3	Все биопсии			
	Чувствительность (%)	90,2 (37/41)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
	Специфичность (%)	59,7 (535/896)	53,3 (439/824)	(49,9, 56,7)
	ППР (%)	9,3 (37/398)	8,6 (36/421)	(7,4, 9,4)
	ПОР (%)	99,3 (535/539)	99,3 (439/442)	(98,3, 99,8)
	Распространенность (%)	4,4 (41/937)	4,5 (39/863)	
	Направленные биопсии**			
	Чувствительность (%)	93,1 (27/29)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)
	Специфичность (%)	59,1 (535/906)	52,8 (440/834)	(49,4, 56,1)
	ППР (%)	6,8 (27/398)	6,4 (27/421)	(5,5, 7,0)
	ПОР (%)	99,6 (535/537)	99,8 (440/441)	(98,9, 100)
	Распространенность (%)	3,1 (29/935)	3,2 (28/862)	

*у 74 женщин с результатами Aptima HPV Assay отсутствовали результаты теста ДНК на ВПЧ, в первую очередь из-за недостаточного объема образца цитологии.

**Консенсусный результат гистологии был получен с использованием исключительно результатов направленных биопсий. Для женщин, у которых не были взяты направленные биопсии, отражаются результаты нормальной кольпоскопии, и эти женщины включены в эти анализы как не больные ($<$ CIN2 или $<$ CIN3, в зависимости от конкретных условий). Консенсус не всегда был достигнут в случае, если были включены только результаты направленных биопсий.

При оценке всех биопсий оценки клинической чувствительности Aptima HPV Assay и имеющегося в продаже теста ДНК HPV для обнаружения $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3, где доступны оба результата анализа, были схожими (различия в оценках чувствительности не были статистически значимыми). Для заболевания с серьезностью $\geq$ CIN2 разница в чувствительности составила -4,5 % (ДИ 95 %: -12,2 %, 2,5 %). Оценки клинической специфичности Aptima HPV Assay для выявления заболеваний $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 были выше, чем оценки клинической специфичности коммерчески доступного теста ДНК на ВПЧ (разница в оценках была статистически значимой). Для заболевания с серьезностью $\geq$ CIN2 разница в специфичности составила 6,1 % (ДИ 95 %: 4,2 %, 8,2 %). Значения ПОР были схожими, но для выявления дисплазии $\geq$ CIN2, значение ППР для Aptima HPV Assay было несколько выше, чем значение ППР для коммерчески доступного теста ДНК на ВПЧ (19,3 % против 18,8 %).

Из 91 случая $\geq$ CIN2 60 (65,9 %) были выявлены при направленных биопсиях, а 31 (34,1 %) был выявлен при биопсии случайного участка и/или биопсии с помощью выскабливания цервикального канала (т.е. не при направленных биопсиях). Эти результаты сопоставимы с результатами опубликованных исследований, в которых приблизительно 25 %-40 % случаев $\geq$ CIN2 были выявлены только с помощью биопсии случайного участка и/или биопсии с выскабливания цервикального канала.^{40,41} С использованием только направленной биопсии для определения статуса заболевания (предполагая, что у женщин, не прошедших направленную биопсию, были нормальные результаты гистологии, поскольку видимые очаги повреждений отсутствовали), распространенность $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 в исследовании составила 6,4 % и 3,1 %, соответственно. Оценки клинической чувствительности для выявления $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 были выше для обоих тестов при использовании только направленной биопсии, чем оценки, полученные при использовании всех типов биопсии. Для обоих анализов клиническая специфичность с использованием только направленных биопсий была аналогична специфичности, полученной с использованием всех типов биопсии. Соответственно, при использовании только направленных биопсий специфичность Aptima HPV Assay была значительно выше, чем в коммерчески доступном тесте ДНК HPV.

Оценки клинической эффективности Aptima HPV Assay и коммерчески доступного теста ДНК на ВПЧ показаны с разделением по возрастным группам в Таблице 4 и Таблице 5 ($\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3, соответственно, на основе оценки всех типов биопсии).

Таблице 4: Группа ASC-US ≥ 21 года: эффективность Aptima HPV Assay и теста ДНК на ВПЧ для выявления ≥ CIN2 по возрастным группам

		Aptima HPV assay N=937		Тест ДНК на ВПЧ N=863*	
Эффективность		Оценка	(ДИ 95 %)	Оценка	(ДИ 95 %)
		N=415		N=389	
от 21 до 29 лет	Чувствительность (%)	88,5 (54/61)	(78,2, 94,3)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Специфичность (%)	44,9 (159/354)	(39,8, 50,1)	35,5 (117/330)	(30,5, 40,8)
	ППР (%)	21,7 (54/249)	(19,3, 23,9)	20,8 (56/269)	(19,0, 22,5)
	ПОР (%)	95,8 (159/166)	(92,3, 98,1)	97,5 (117/120)	(93,6, 99,4)
	Распространенность (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
		N=261		N=238	
от 30 до 39 лет	Чувствительность (%)	85,0 (17/20)	(64,0, 94,8)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Специфичность (%)	66,4 (160/241)	(60,2, 72,1)	61,9 (135/218)	(55,3, 68,1)
	ППР (%)	17,3 (17/98)	(13,1, 21,1)	16,2 (16/99)	(11,8, 19,8)
	ПОР (%)	98,2 (160/163)	(95,7, 99,6)	97,1 (135/139)	(94,1, 99,1)
	Распространенность (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
		N=261		N=236	
≥ 40 Лет	Чувствительность (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Специфичность (%)	82,1 (206/251)	(76,9, 86,3)	79,6 (180/226)	(73,9, 84,4)
	ППР (%)	11,8 (6/51)	(5,6, 17,7)	13,2 (7/53)	(6,9, 18,7)
	ПОР (%)	98,1 (206/210)	(96,6, 99,4)	98,4 (180/183)	(96,6, 99,6)
	Распространенность (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	

*у 74 женщин с результатами Aptima HPV Assay отсутствовали результаты теста ДНК на ВПЧ, в первую очередь из-за недостаточного объема образца цитологии.

Таблице 5: Группа ASC-US ≥ 21 года: эффективность Aptima HPV Assay и теста ДНК на ВПЧ для выявления $\geq$ CIN3 по возрастным группам

	Эффективность	Aptima HPV assay N=937		Тест ДНК на ВПЧ N=863*	
		Оценка	(ДИ 95 %)	Оценка	(ДИ 95 %)
от 21 до 29 лет		N=415		N=389	
	Чувствительность (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Специфичность (%)	42,5 (165/388)	(37,7, 47,5)	33,0 (120/364)	(28,3, 38,0)
	ППР (%)	10,4 (26/249)	(9,0, 11,5)	9,3 (25/269)	(8,2, 10,0)
	ПОР (%)	99,4 (165/166)	(97,2, 100)	100 (120/120)	(97,5, 100)
	Распространенность (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
от 30 до 39 лет		N=261		N=238	
	Чувствительность (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Специфичность (%)	64,3 (162/252)	(58,2, 69,9)	59,8 (137/229)	(53,4, 66,0)
	ППР (%)	8,2 (8/98)	(5,0, 10,1)	7,1 (7/99)	(4,0, 9,2)
	ПОР (%)	99,4 (162/163)	(97,6, 100)	98,6 (137/139)	(96,4, 99,8)
	Распространенность (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
≥ 40 лет		N=261		N=236	
	Чувствительность (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Специфичность (%)	81,3 (208/256)	(76,0, 85,6)	78,8 (182/231)	(73,1, 83,6)
	ППР (%)	5,9 (3/51)	(1,6, 9,7)	7,5 (4/53)	(2,9, 10,7)
	ПОР (%)	99,0 (208/210)	(98,0, 99,9)	99,5 (182/183)	(98,2, 100)
	Распространенность (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

*у 74 женщин с результатами Aptima HPV Assay отсутствовали результаты теста ДНК на ВПЧ, в первую очередь из-за недостаточного объема образца цитологии.

Абсолютный риск заболевания ($\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3, основанный на оценке всех биопсий) по результатам Aptima HPV Assay и относительный риск заболевания для положительных и отрицательных результатов Aptima HPV Assay Таблице 6, как и оценки для коммерчески доступного HPV Тест ДНК. Относительный риск $\geq$ CIN2 составил 7,4 (95 % ДИ: 4,3, 13,0), что указывает на то, что у женщины с положительным результатом Aptima HPV Assay шанс иметь $\geq$ CIN2 в 7,4 раза выше, чем у женщины с отрицательным результатом анализа на ВПЧ Аптимы. Относительный риск $\geq$ CIN3 составил 12,5 (95 % ДИ: 4,5, 34,9).

Таблице 6: Группа ASC-US $\geq$ 21 года: абсолютные и относительные риски наличия $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 для результатов Aptima HPV Assay и теста ДНК на ВПЧ

		Aptima HPV assay N=937		Тест ДНК на ВПЧ N=863*	
Результат анализа		Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)	Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)
≥ CIN2	Положительный	19,3 (77/398) (17,3, 21,2)	7,4 (4,3, 13,0)	18,8 (79/421) (17,0, 20,4)	8,3 (4,4, 15,8)
	Отрицательный	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)		2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Распространенность (%)		9,7 (91/937)		10,3 (89/863)
≥ CIN3	Положительный	9,3 (37/398) (8,0, 10,3)	12,5 (4,5, 34,9)	8,6 (36/421) (7,4, 9,4)	12,6 (3,9, 40,6)
	Отрицательный	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)		0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Распространенность (%)		4,4 (41/937)		4,5 (39/863)

*у 74 женщин с результатами Aptima HPV Assay отсутствовали результаты теста ДНК на ВПЧ, в первую очередь из-за недостаточного объема образца цитологии.

Оценки абсолютного и относительного рисков заболевания ($\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3, на основании оценки с помощью всех методов биопсии) для Aptima HPV Assay и коммерчески доступного деста ДНК на ВПЧ показаны с разделением на возрастные группы в Таблице 7.

Таблице 7: Группа ASC-US $\geq$ 21 года: абсолютные и относительные риски наличия $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 для результатов Aptima HPV Assay и теста ДНК на ВПЧ с разделением по возрастным группам

		Aptima HPV assay N=937		Тест ДНК на ВПЧ N=863*		
Возраст	Результат анализа	Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)	Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)	
≥ CIN2	от 21 до 29 лет	N=415		N=389		
		Положительный	21,7 (54/249) (19,3, 23,9)	5,1 (2,4, 11,0)	20,8 (56/269) (19,0, 22,5)	8,3 (2,7, 26,1)
		Отрицательный	4,2 (7/166) (1,9, 7,7)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
		Распространенность (%)	9,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
	от 30 до 39 лет	N=261		N=238		
		Положительный	17,3 (17/98) (13,1, 21,1)	9,4 (2,8, 31,3)	16,2 (16/99) (11,8, 19,8)	5,6 (1,9, 16,3)
		Отрицательный	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
		Распространенность (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
	≥ 40 лет	N=261		N=236		
		Положительный	11,8 (6/51) (5,6, 17,7)	6,2 (1,8, 21,1)	13,2 (7/53) (6,9, 18,7)	8,1 (2,2, 30,1)
		Отрицательный	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)		1,6 (3/183) (0,4, 3,4)	
		Распространенность (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	
≥ CIN3	от 21 до 29 лет	N=415		N=389		
		Положительный	10,4 (26/249) (9,0, 11,5)	17,3 (2,4, 127)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Не вычисляемый
		Отрицательный	0,6 (1/166) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
		Распространенность (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
	от 30 до 39 лет	N=261		N=238		
		Положительный	8,2 (8/98) (5,0, 10,1)	13,3 (1,7, 105)	7,1 (7/99) (4,0, 9,2)	4,9 (1,0, 23,2)
		Отрицательный	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
		Распространенность (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
	≥ 40 лет	N=261		N=236		
		Положительный	5,9 (3/51) (1,6, 9,7)	6,2 (1,1, 36,0)	7,5 (4/53) (2,9, 10,7)	13,8 (1,6, 121)
		Отрицательный	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)		0,5 (1/183) (0,0, 1,8)	
		Распространенность (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

*у 74 женщин с результатами Aptima HPV Assay отсутствовали результаты теста ДНК на ВПЧ, в первую очередь из-за недостаточного объема образца цитологии.

Группа NILM ≥ 30 лет: клиническая эффективность Aptima HPV Assay с образцами, полученными с помощью жидкостной цитологии ThinPrep в начале исследования

Всего в исследовании NILM было зарегистрировано 11 644 женщины с результатами цитологии NILM (внутриэпителиальные поражения и злокачественные образования отсутствуют), из них 773 женщины вышли из исследования. Оставшиеся 10 871 женщин имели право на тестирование в системе Panther System. У одиннадцати женщин отсутствовали образцы, и они были исключены из базовой оценки Aptima HPV Assay в Panther System. Остальные оцениваемые женщины (в количестве 10 860) были в возрасте 30 лет и старше, имели результаты цитологии NILM и результаты Aptima HPV Assay в Panther System. Из 512 женщин с положительными результатами Aptima HPV Assay в системе Panther System 284 женщины проходили кольпоскопию в начале исследования. Из 10348 женщин с отрицательными результатами Aptima HPV Assay 580 женщин проходили кольпоскопию в начале исследования. У двадцати (20) женщин была обнаружена дисплазия $\geq$ CIN2, у одиннадцати (11) была обнаружена $\geq$ CIN3; 798 имели гистологию с результатами «Нормальные/CIN1»; 46 женщин имели неопределенный статус заболевания. Результаты Aptima HPV Assay в системе Panther System, в соответствии с диагнозами, определенными консенсусной группой экспертов по гистологии в начале исследования, представлены в Таблице 8.

Таблице 8: Группа NILM ≥ 30 лет: результаты Aptima HPV Assay и теста ДНК на ВПЧ в соответствии с диагнозами, определенными консенсусной группой экспертов по гистологии в начале исследования

Результат Aptima HPV assay*	Тест ДНК на ВПЧ	Диагноз, определенный консенсусной группой экспертов по гистологии						
		Неопределенный**	Нормальный	CIN1	CIN2	CIN3	Рак	Всего
Положительный	Положительный	11	211	12	4	7	2	247
Положительный	Отрицательный	2	19	0	0	0	1	22
Положительный	Без результата***	2	12	1	0	0	0	15
Отрицательный	Положительный	10	170	7	2	1	0	190
Отрицательный	Отрицательный	20	353	9	2	0	0	384
Отрицательный	Без результата***	1	4	0	1	0	0	6
Всего		46	769	29	9	8	3****	864

*Все пробы имели окончательные действительные результаты (после первоначального тестирования или после исправления изначально недействительных результатов в соответствии с процедурой).

**46 пациентов посетили кольпоскопию, но диагноз не мог быть установлен по следующим причинам: образцы биопсии, определенные как неадекватные (n=29), биопсии не были взяты (n=15) и слайды биопсии потеряны (n=2),

***у 21 женщины с результатами Aptima HPV Assay отсутствовали результаты теста ДНК на ВПЧ, в первую очередь из-за недостаточного объема образца цитологии.

****У трех женщин была диагностирована аденокарцинома in situ (AIS).

Всего у 10 042 женщин был неподтвержденный (включая неопределенный) статус заболевания в начале исследования (Таблице 9). Поскольку на кольпоскопию были направлены только случайно выбранные женщины с отрицательными результатами как Aptima HPV Assay в системе Tigris DTS, так и коммерчески доступного теста ДНК на ВПЧ, доля женщин с неподтвержденным статусом заболевания в этой группе была высокой (96,6 %). Чтобы скорректировать это отклонение проверки, для оценки количества женщин с заболеванием, которое было бы выявлено, если бы все женщины прошли кольпоскопию, использовался метод множественной подстановки. Представлены как оценки эффективности со скорректированным отклонением проверки, так и нескорректированные оценки эффективности на основании данных для 818 женщин с подтвержденным статусом заболевания в начале исследования.

Таблице 9: Группа NILM ≥ 30 лет: классификация оцениваемых женщин по результатам Aptima HPV Assay и теста ДНК на ВПЧ, статусу заболевания ($\geq \text{CIN}2$ и $\geq \text{CIN}3$), и статусу подтверждения заболевания

Результат Aptima HPV assay*		ДНК ВПЧ Тест	Всего женщин	Подтвержденный статус заболевания: $\geq \text{CIN}2$		Подтвержденный статус заболевания: $\geq \text{CIN}3$		Неподтвержденный статус заболевания
Panther System	Система Tigris DTS			Женщины с заболеванием ($\geq \text{CIN}2$)	Женщины без заболевания ($< \text{CIN}2$)	Женщины с заболеванием ($\geq \text{CIN}3$)	Женщины без заболевания ($< \text{CIN}3$)	Женщины с неизвестным статусом заболевания (% женщин с неизвестным статусом)
Положительный	Положительный	Положительный	313	13	189	9	193	111 (35,5 %)
Положительный	Положительный	Отрицательный	37	1	18	1	18	18 (48,6 %)
Положительный	Положительный	Без результата**	22	0	13	0	13	9 (40,9 %)
Положительный	Отрицательный	Положительный	70	0	34	0	34	36 (51,4 %)
Положительный	Отрицательный	Отрицательный	60	0	1	0	1	59 (98,3 %)
Положительный	Отрицательный	Без результата**	10	0	0	0	0	10 (100 %)
Отрицательный	Положительный	Положительный	46	0	33	0	33	13 (28,3 %)
Отрицательный	Положительный	Отрицательный	113	1	41	0	42	71 (62,8 %)
Отрицательный	Положительный	Без результата**	8	0	4	0	4	4 (50,0 %)
Отрицательный	Отрицательный	Положительный	236	3	144	1	146	89 (37,7 %)
Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	9 354	1	321	0	322	9 032 (96,6 %)
Отрицательный	Отрицательный	Без результата**	591	1	0	0	1	590 (99,8 %)
Всего			10 860	20	798	11	807	10 042 (92,5 %)

*Все пробы имели окончательные результаты (после первоначального тестирования или после исправления изначально недействительных результатов в соответствии с процедурой).

**у 631 женщины с результатами Aptima HPV Assay отсутствовали результаты теста ДНК на ВПЧ, в первую очередь из-за недостаточного объема образца цитологии.

Скорректированная распространенность дисплазии $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 среди женщин с результатами цитологии NILM составила 0,9 % и 0,4 % соответственно. Скорректированные оценки абсолютных и относительных рисков для выявления заболеваний $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 в начале исследования приведены в Таблице 10. Скорректированный относительный риск $\geq$ CIN2 составил 7,5 (ДИ 95 %: 2,1, 26,3), что указывает на то, что у женщины с положительным результатом Aptima HPV Assay вероятность $\geq$ CIN2 в 7,5 раза выше, чем у женщины с отрицательным результатом Aptima HPV Assay. Скорректированный относительный риск $\geq$ CIN3 составил 24,9 (ДИ 95 %: 2,0, 307,0). Скорректированные оценки абсолютных и относительных рисков для выявления заболеваний $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 в начале исследования в целом приведены в Таблице 11, а с разбивкой по возрастным группам приведены в Таблице 12.

Таблице 10: Группа NILM $\geq$ 30 лет: абсолютные и относительные риски наличия $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 для результатов Aptima HPV Assay и теста ДНК на ВПЧ (оценки со скорректированным отклонением проверки) в начале исследования

	Результат анализа	Aptima HPV assay		Тест ДНК на ВПЧ	
		Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)	Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)
≥ CIN2	Положительный	4,5 (2,7, 7,4)	7,5 (2,1, 26,3)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Отрицательный	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Распространенность (%)		0,9	0,9	
≥ CIN3	Положительный	3,0 (1,6, 5,5)	24,9 (2,0, 307,0)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Отрицательный	0,1 (0,0, 1,7)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Распространенность (%)		0,4	0,4	

Таблице 11: Группа NILM $\geq$ 30 лет: абсолютные и относительные риски наличия $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 для результатов Aptima HPV Assay и теста ДНК на ВПЧ (нескорректированные оценки) в начале исследования

		Aptima HPV assay N=818		Тест ДНК на ВПЧ N=800*	
Результат анализа		Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)	Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)
≥ CIN2	Положительный	5,2 (14/269) (3,5, 6,6)	4,8 (1,9, 12,3)	3,8 (16/416) (2,9, 4,5)	4,9 (1,4, 16,8)
	Отрицательный	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Распространенность (%)		2,4 (20/818)		2,4 (19/800)
≥ CIN3	Положительный	3,7 (10/269) (2,5, 4,3)	20,4 (2,6, 159)	2,4 (10/416) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,8)
	Отрицательный	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Распространенность (%)		1,3 (11/818)		1,4 (11/800)

*у 18 женщин с результатами Aptima HPV Assay отсутствовали результаты теста ДНК на ВПЧ, в первую очередь из-за недостаточного объема образца цитологии.

Таблице 12: Группа NILM ≥ 30 лет: абсолютные и относительные риски наличия $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 для результатов Aptima HPV Assay и теста ДНК на ВПЧ с разделением по возрастным группам (нескорректированные оценки) в начале исследования

		Aptima HPV Assay N=818		Тест ДНК на ВПЧ N=800*		
Возраст	Результат анализа	Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)	Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)	
≥ CIN2		N=383		N=376		
	от 30 до 39 лет	Положительный	4,6 (7/153) (2,5, 5,9)	5,3 (1,1, 25,0)	3,3 (7/215) (1,8, 4,1)	2,6 (0,6, 12,4)
		Отрицательный	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
	Распространенность (%)		2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
		N=435		N=424		
	≥ 40 Лет	Положительный	6,0 (7/116) (3,2, 8,5)	4,8 (1,4, 16,1)	4,5 (9/201) (2,9, 5,3)	10,0 (1,3, 78,1)
Отрицательный		1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0,4 (1/223) (0,0, 1,8)			
Распространенность (%)		2,5 (11/435)		2,4 (10/424)		
≥ CIN3		N=383		N=376		
	от 30 до 39 лет	Положительный	3,3 (5/153) (1,6, 4,1)	7,5 (0,9, 63,7)	2,3 (5/215) (1,1, 2,9)	3,7 (0,4, 31,7)
		Отрицательный	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)		0,6 (1/161) (0,0, 2,2)	
	Распространенность (%)		1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
		N=435		N=424		
	≥ 40 Лет	Положительный	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Не вычисляемый	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Не вычисляемый
Отрицательный		0,0 (0/319) (0,0, 0,8)	0,0 (0/223) (0,0, 1,1)			
Распространенность (%)		1,1 (5/435)		1,2 (5/424)		

*у 18 женщин с результатами Aptima HPV Assay отсутствовали результаты теста ДНК на ВПЧ, в первую очередь из-за недостаточного объема образца цитологии.

Скорректированные оценки клинической эффективности Aptima HPV Assay, включая чувствительность, специфичность, прогностичность положительного результата (ППР), и прогностичность отрицательного результата (ПОР) для выявления дисплазии $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 на начальном этапе исследования, показаны в Таблице 13, как и оценки для коммерчески доступного теста ДНК для ВПЧ. Нескорректированные оценки клинической эффективности приведены в Таблице 14. Aptima HPV Assay и коммерчески доступный тест ДНК ВПЧ имеют схожую чувствительность, в то время как специфичность Aptima HPV Assay была значительно выше, чем специфичность теста ДНК (неперекрывающиеся доверительные интервалы 95 %). Оценки прогнозных значений для Aptima HPV Assay являлись клинически значимыми и схожими с оценками для коммерчески доступного теста ДНК для ВПЧ. Значения ПОР были схожими, но для выявления дисплазии $\geq$ CIN2, значение ППР для Aptima HPV Assay было несколько выше, чем значение ППР для коммерчески доступного теста ДНК на ВПЧ (4,5 % против 3,7 %).

Таблице 13: Группа NILM $\geq$ 30 лет: эффективность Aptima HPV Assay и теста ДНК на ВПЧ для обнаружения заболевания $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 (оценки со скорректированным отклонением проверки) в начале исследования

	Aptima HPV assay		Тест ДНК на ВПЧ	
	Эффективность	Оценка (ДИ 95 %)	Оценка (ДИ 95 %)	
$\geq$ CIN2	Чувствительность (%)	28,4 (4,9, 51,8)	35,4 (3,8, 66,9)	
	Специфичность (%)	95,5 (95,1, 95,9)	93,7 (93,2, 94,2)	
	ППР (%)	4,5 (2,7, 7,4)	3,7 (2,3, 6,1)	
	ПОР (%)	99,4 (98,1, 99,8)	99,5 (97,9, 99,9)	
	Распространенность (%)	0,9 (0,0, 1,9)	0,9 (0,0, 1,9)	
$\geq$ CIN3	Чувствительность (%)	54,0 (3,6, 100)	56,4 (0,4, 100)	
	Специфичность (%)	95,4 (95,0, 95,8)	93,6 (93,1, 94,1)	
	ППР (%)	3,0 (1,6, 5,5)	2,3 (1,3, 4,1)	
	ПОР (%)	99,9 (98,3, 100)	99,9 (97,6, 100)	
	Распространенность (%)	0,4 (0,0, 1,2)	0,4 (0,0, 1,3)	

Таблице 14: Группа NILM $\geq$ 30 лет: эффективность Aptima HPV Assay и теста ДНК на ВПЧ для обнаружения заболевания $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 (нескорректированные оценки) в начале исследования

	Aptima HPV assay N=818		Тест ДНК на ВПЧ N=800*		
	Эффективность	Оценка (ДИ 95 %)	Оценка (ДИ 95 %)		
≥ CIN2	Чувствительность (%)	70,0 (14/20)	(48,1, 85,5)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	Специфичность (%)	68,0 (543/798)	(64,7, 71,2)	48,8 (381/781)	(45,3, 52,3)
	ППР (%)	5,2 (14/269)	(3,5, 6,6)	3,8 (16/416)	(2,9, 4,5)
	ПОР (%)	98,9 (543/549)	(98,1, 99,5)	99,2 (381/384)	(98,1, 99,8)
	Распространенность (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
≥ CIN3	Чувствительность (%)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	Специфичность (%)	67,9 (548/807)	(64,6, 71,0)	48,5 (383/789)	(45,1, 52,0)
	ППР (%)	3,7 (10/269)	(2,5, 4,3)	2,4 (10/416)	(1,6, 2,7)
	ПОР (%)	99,8 (548/549)	(99,2, 100)	99,7 (383/384)	(98,9, 100)
	Распространенность (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

*у 18 женщин с результатами Aptima HPV Assay отсутствовали результаты теста ДНК на ВПЧ, в первую очередь из-за недостаточного объема образца цитологии.

Прямое сравнение Aptima HPV Assay в Panther System и коммерчески доступного теста ДНК на ВПЧ демонстрирует схожую чувствительность и статистически значимую улучшенную специфичность Aptima HPV Assay по сравнению с коммерчески доступным тестом ДНК на ВПЧ для выявления заболевания $\geq$ CIN2, как показывают соотношения истинно положительных и ложноположительных результатов (Таблице 15 и Таблице 16, соответственно).

Таблице 15: Группа NILM $\geq$ 30 лет: соотношение истинно положительных результатов (Aptima HPV Assay/Тест ДНК на ВПЧ) для женщин с $\geq$ CIN2 (нескорректированные оценки) в начале исследования

		Тест ДНК на ВПЧ		Всего
		Положительный	Отрицательный	
Aptima HPV assay	Положительный	13	1	14 (73,7 %)
	Отрицательный	3	2	5
Всего		16 (84,2 %)	3	19
Соотношение истинно положительных результатов = 0,88 (14/16) (ДИ 95 %: 0,65, 1,10)				

Таблице 16: Группа NILM $\geq$ 30 лет: Соотношение ложноположительных результатов (Aptima HPV Assay/Тест ДНК на ВПЧ) для женщин с $<$ CIN2 (нескорректированные оценки) в начале исследования

		Тест ДНК на ВПЧ		Всего
		Положительный	Отрицательный	
Aptima HPV assay	Положительный	223	19	242 (31,0 %)
	Отрицательный	177	362	539
Всего		400 (51,2 %)	381	781
Соотношение ложноположительных результатов = 0,61 (242/400) (ДИ 95 %: 0,55, 0,66)				

Группа NILM $\geq$ 30 лет: клиническая эффективность Aptima HPV Assay в Panther System после трех лет наблюдения

Было 10843 женщины в возрасте 30 лет и старше с результатами цитологии NILM и действительными результатами Aptima HPV Assay на системе Panther System в начале исследования, которые были допущены к этапу наблюдения. Из женщин без $\geq$ CIN2 67,0 % (7 247/10 823) женщин в течение первого года провели мазок по Папаниколау, 60,3 % (6 517/10 814) в течение года 2 и 58,7 % (6 339/10 807) в год 3. Всего 58,8 % (6 375/10 843) женщин полностью прошли исследование (имели статус заболевания $\geq$ CIN2 в начале исследования или в контрольной фазе и/или выполнили требуемые посещения).

Из 10 843 оцениваемых женщин у 511 (4,7 %) были положительные результаты Aptima HPV Assay в Panther System в начале исследования. Из этих 511 женщин 255 (49,9 %) имели либо положительный, либо отрицательный статус заболевания на протяжении трех лет на основании результатов цитологии или кольпоскопии/биопсии. Оставшиеся 10 322 женщины имели отрицательные результаты Aptima HPV Assay в Panther System на начало исследования. Из этих 10 322 женщин 5 946 (57,5 %) имели либо положительный, либо отрицательный статус заболевания после трех лет. Из 6 201 женщины с трехлетним

заболеванием 47 женщин имели $\geq$ CIN2, в том числе 23 - $\geq$ CIN3; 6 154 женщины имели нормальный / CIN1 по данным Консенсусной гистологической обзорной комиссии. Исходные результаты Aptima HPV Assay на Panther System и коммерчески доступного анализа ДНК ВПЧ и статус заболевания 3 года (Таблице 17 включает в себя базовую и последующую оценку) Группой по рассмотрению Консенсус гистологии представлены в.

Таблице 17: Группа NILM $\geq$ 30 лет: Классификация женщин, имеющих право на контрольную фазу, по результатам Aptima HPV Assay в начале исследования, результатам теста ДНК на ВПЧ в начале исследования, и статусу заболевания ($\geq$ CIN2, $\geq$ CIN3, неподтвержденный), определенному в начале исследования и во время контрольной фазы

Результат Aptima HPV assay	Тест ДНК на ВПЧ	Всего женщин	Подтвержденный статус заболевания: $\geq$ CIN2		Подтвержденный статус заболевания: $\geq$ CIN3		Неподтвержденный статус заболевания	
			Женщины с заболеванием ($\geq$ CIN2)	Женщины без заболевания (<CIN2)	Женщины с заболеванием ($\geq$ CIN3)	Женщины без заболевания (<CIN3)	Утеряны из-за Последующее наблюдение	Неопределенный*
Положительный	Положительный	382	23	171	16	178	167	21
Положительный	Отрицательный	97	1	48	1	48	44	4
Положительный	Без результата**	32	2	10	1	11	17	3
Отрицательный	Положительный	281	5	129	2	132	130	17
Отрицательный	Отрицательный	9 452	15	5 476	3	5 488	3 756	205
Отрицательный	Без результата**	599	1	320	0	321	264	14
Всего		10 843	47	6 154	23	6 178	4 378	264

*Женщины, для которых были получены аномальные результаты цитологического исследования при последующем наблюдении, и которые не получили последующий результат от консенсусной группы экспертов по гистологии, и женщины с неадекватным качеством цитологии при их последнем визите. 174 женщины с неопределенным статусом болезни завершили свое наблюдение в соответствии с протоколом.

**у 631 женщины с результатами Aptima HPV Assay отсутствовали результаты теста ДНК на ВПЧ, в первую очередь из-за недостаточного объема образца цитологии.

3-летний совокупный риск заболевания ($\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3) основан на оценке Каплана-Мейера (таблица времени жизни) и включает заболевание, выявленное в начале исследования или в контрольной фазе. Женщины, у которых были некоторые признаки заболевания (ASC-US или более серьезные результаты цитологии), но не было результатов консенсусной группы экспертов по гистологии, были включены в анализ с использованием метода множественной подстановки для прогнозирования числа женщин с заболеванием, которое было бы выявлено, если бы женщины прошли кольпоскопию.

Трехлетние совокупные оценки абсолютных и относительных рисков для выявления заболеваний $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 в начале исследования приведены в Таблице 18.

Таблице 18: Группа NILM ≥ 30 лет: трехлетние совокупные абсолютные и относительные риски* наличия $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 для результатов Aptima HPV Assay и теста ДНК на ВПЧ на начальном этапе

	Результат анализа	Aptima HPV assay		Тест ДНК на ВПЧ	
		Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)	Абсолютный риск (ДИ 95 %)	Относительный риск (ДИ 95 %)
≥ CIN2	Положительный	7,90 (5,50, 11,27)	24,45 (13,85, 43,15)	6,43 (4,50, 9,14)	22,71 (12,20, 42,30)
	Отрицательный	0,32 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Распространенность (%)		0,68	0,68	
≥ CIN3	Положительный	5,23 (3,34, 8,13)	57,11 (21,09, 154,62)	4,14 (2,62, 6,52)	51,34 (17,74, 148,58)
	Отрицательный	0,09 (0,04, 0,23)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Распространенность (%)		0,34	0,35	

*Совокупные риски в 3й год, скорректированные с учетом других возможных отклонений, были аналогичны рискам в этой таблице. Из-за ожидаемых различий в рисках в 1-й и 2-й год для двух групп женщин в последующем исследовании (с кольпоскопией на исходном уровне и без кольпоскопии на исходном уровне), сообщалось только о 3-летнем совокупном риске для комбинированных групп.

Совокупная распространенность $\geq$ CIN2 и $\geq$ CIN3 среди женщин с результатами цитологии NILM на начальном этапе исследования составила 0,68 % и 0,34 % соответственно. Относительный риск $\geq$ CIN2 составлял 24,45 (95 % ДИ 13,85, 43,15), что указывает на то, что у женщины с положительным результатом Aptima HPV Assay в системе Panther System в 24,45 раза выше вероятность иметь $\geq$ CIN2, чем у женщины с отрицательным результатом Aptima HPV Assay. Относительный риск $\geq$ CIN3 составил 57,11 (ДИ 95 %: 21,09, 154,62).

Клиническая эффективность Aptima HPV Assay с образцами, полученными с помощью жидкостной цитологии SurePath

Образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии SurePath были взяты у канадских женщин (n = 1350), которые были направлены для последующего наблюдения из-за одного или нескольких ненормальных мазков по Папаниколау, инфекции ВПЧ или по какой-либо другой причине. Аликвоту (0,5 мл) каждого образца перенесли в пробирку для переноса образцов Aptima и затем обработали с использованием раствора для переноса Aptima. Один экземпляр каждого образца был протестирован с помощью Aptima HPV Assay. Отдельную аликвоту (1 мл) каждого образца удаляли для оценки с помощью коммерчески доступного теста ВПЧ ПЦР. Клиническая чувствительность для выявления заболевания, определяемая как результат гистологии $\geq$ CIN3, была рассчитана как для Aptima HPV Assay, так и для теста ВПЧ ПЦР, как показано в Таблице 19, с положительными и отрицательными прогностическими значениями.

Таблице 19: Эффективность Aptima HPV Assay и теста ВПЧ ПЦР для обнаружения $\geq$ CIN3

Эффективность	Aptima HPV assay N=1326		Тест ВПЧ ПЦР N=1351	
	Оценка	(ДИ 95 %)	Оценка	(ДИ 95 %)
Чувствительность (%)	89,6 (69/77)	(80,8 - 94,6)	94,8 (73/77)	(87,4 - 98,0)
Специфичность (%)	57,3 (716/1249)	(54,6 - 60,0)	52,0 (663/1274)	(49,3 - 54,8)
ППР (%)	11,5 (69/602)	(10,3 - 12,4)	10,7 (73/684)	(9,8 - 11,4)
ПОР (%)	98,9 (716/724)	(98,0 - 99,5)	99,4 (663/667)	(98,6 - 99,8)
Распространенность (%)	5,8 (77/1326)		5,7 (77/1351)	

Эффективность тест-системы Аптима ВПЧ со сбором образцов с шейки матки и образцами для транспортировки

Парные образцы для жидкостной цитологии СинПреп и образцы, полученные с помощью комплекта для сбора и транспортировки образцов Аптима были собраны у 735 женщин. Один миллилитр (1,0 мл) каждого образца для жидкостной цитологии СинПреп был разведен в 2,9 мл среды для транспортировки образцов Аптима, и одна реплика проверялась с помощью тест-системы Аптима ВПЧ в системе Тигрис DTS. Одна реплика каждого образца, полученного с помощью комплекта для сбора и транспортировки образцов, была также испытана с помощью тест-системы Аптима ВПЧ. Был определен процент согласованности тест-системы Аптима ВПЧ между образцами для жидкостной цитологии СинПреп и образцами, полученными с помощью комплекта для сбора и транспортировки образцов, и результаты показаны в Таблице 20.

Положительная согласованность в процентах составила 95,9 % (ДИ 95 %: 92,6-97,8); отрицательная согласованность в процентах составила 95,5 % (ДИ 95 %: 93,3-97,0); и общая согласованность составила 95,6 % (ДИ 95 %: 93,9-96,9). Наблюдалась сильная корреляция между образцами для жидкостной цитологии и образцами, полученными с помощью комплекта для транспортировки (каппа = 0,90).

Таблица 20. Общая согласованность результатов тест-системы Аптима ВПЧ, полученных с помощью образцов для жидкостной цитологии СинПреп и образцов с шейки матки, полученных с помощью комплекта для сбора и транспортировки, испытанных в системе Тигрис DTS

		Образцы для жидкостной цитологии СинПреп		Всего
		Положительный	Отрицательный	
Образцы, полученные с помощью комплекта для сбора и транспортировки Аптима	Положительный	234	22	256
	Отрицательный	10	469	479
	Всего	244	491	735

Положительная согласованность = 95,9 % (92,6-97,8)

Отрицательная согласованность = 95,5 % (93,3-97,0)

Общая согласованность = 95,6 % (93,9-96,9)

Коэффициент каппа = 0,90

ВПЧ-позитивные и ВПЧ-отрицательные клинические образцы с высоким риском, взятые как из скрининговых (обычное посещение), так и направленных (кольпоскопическое посещение) групп с помощью набора Aptima CSCT, были протестированы с помощью Aptima HPV Assay в системах Panther и Tigris DTS с использованием двух партий реагентов. Соответствие между системами Panther и Tigris DTS для образцов CSCT показано в Таблице 21.

Для образцов CSCT общее соответствие между системами Panther и Tigris DTS составило >98 %, как показано в Таблице 21. Из 632 протестированных клинических образцов 69 были CIN2-положительными и 38 были CIN3-положительными. Чувствительность Aptima HPV Assay для выявления CIN2+ составила 97,1 % (95 % ДИ 90,0 %-99,2 %) в системе Panther System и 98,6 % (95 % ДИ: 92,2-99,7) в системе Tigris DTS. Чувствительность обнаружения CIN3+ составила 100 % (CI: 90,8 % -100 %) в системах Panther и Tigris DTS.

Таблице 21: Соответствие результатов Aptima HPV Assay на образцах Aptima CSCT, протестированных в системах Tigris DTS и Panther System

		Система Tigris DTS		Всего
		Положительный	Отрицательный	
Panther System	Положительный	490	3	493
	Отрицательный	9	130	139
Всего		499	133	632

Общее соответствие = 98,1 % (CI 96,7-98,9)

Положительное соответствие = 98,2 % (CI 96,6-99,0)

Отрицательная согласованность = 97,7 % (CI 93,6-99,2)

Клиническая эффективность Aptima HPV Assay с образцами на тампонах Aptima Multitest Specimen Swab

Клиническая эффективность в отношении вагинальных образцов, собранных с помощью набора Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit, была продемонстрирована в исследовании, проведенном в Англии с участием женщин в возрасте 24–64 лет.⁴⁵ В число подходящих женщин (соответствовавших критериям включения и имевших достоверные результаты тестирования на ВПЧ, полученные как при заборе проб врачом, так и при самостоятельном заборе) вошли пациентки, направленные на кольпоскопию для дальнейшего обследования после получения положительного или неинформативного результата теста на ВПЧ, взятого врачом в ходе первичного скрининга или при повторном обследовании не позднее чем за 8 недель (≤ 56 дней) до кольпоскопии ($n = 78$), а также женщины в возрасте 24–64 года, которым предстояло пройти плановое обследование на рак шейки матки или срок которого уже истек ($n = 903$).

У каждой участницы исследования были взяты образцы, собранные самостоятельно и врачом. Влагиальные образцы, взятые с помощью набора для сбора образцов Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit, предварительно нагревали при температуре 90 °C в течение 75 мин., а затем давали им остыть перед обработкой на системе Panther System.

Условная относительная чувствительность для образцов, взятых самостоятельно, определялась как доля случаев CIN2+, выявленных на основании положительного результата анализа образца, взятого врачом, которые также дали положительный результат теста на ВПЧ при анализе образца, взятого самостоятельно во время планового посещения для кольпоскопии.

Для оценки условной относительной специфичности у женщин без CIN2+ было проведено сравнение числа пациенток, прошедших первичный скрининг и получивших отрицательный результат анализа образца, взятого самостоятельно во время планового скринингового визита, с числом пациенток, у которых отрицательный результат был получен при анализе парного образца, взятого врачом.

Расчетная условная относительная чувствительность для цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени (CIN2+) составила 0,92 (0,86–0,96), а для CIN3+ — 1 (0,92–1,00). Расчетная относительная специфичность для CIN2+ составила 0,87 (0,85–0,89).

Предел обнаружения (LoD) в образцах из шейки матки на уровне клинического порога

Пределом обнаружения (LoD) на клинической границе является концентрация РНК ВПЧ, которая дает положительный результат (выше клинической границы) в 95 % случаев. Предел обнаружения (LoD) анализа Aptima HPV Assay определялся путем тестирования панелей разведений транскриптов *in vitro* (IVT) для всех 14 генотипов высокого риска, а также 4 клеточных линий, инфицированных ВПЧ: SiHa, HeLa, MS751 и ME180 (ATCC, Манассас, Вирджиния). Для панелей IVT в среду для транспортировки образцов перед тестированием добавляли IVT в различных концентрациях, а затем разбавляли отдельными отрицательными образцами, полученными с помощью жидкостной цитологии ThinPrep. Для панелей клеток, инфицированных ВПЧ, в резервуары ВПЧ-отрицательных образцов, полученных с помощью жидкостной цитологии ThinPrep вводили ВПЧ-инфицированные клетки в различных концентрациях, а затем перед тестированием разбавляли средой для транспортировки образцов. По тридцать реплик каждого уровня копирования были протестированы с помощью каждой из двух партий реагентов (всего 60 реплик). Тестирование проводилось в течение 17 дней, от 1 по 12 прогонов в день и 5 копий с данным генотипом и концентрацией, протестированных в каждом прогоне. Предел обнаружения 95 % рассчитывали на основе регрессионного пробит-анализа положительных результатов для каждой панели разбавления.

Результаты пробит-анализа в Таблице 22 показывают, что HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59 и 68 имели пределы обнаружения 95 % при менее чем 100 копий/реакция; и типы 52, 58 и 66 имели 95 % пределы обнаружения при от 100 до 500 копий/реакция. Четыре протестированных клеточных линии имели пределы обнаружения 95 % для менее 1 клетки/реакция.

Таблице 22: Предел обнаружения в образцах шейки матки, собранных врачом, при клиническом пороговом значении

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

* Число копий на реакцию для IVT и число клеток на реакцию для клеточных линий

Предел обнаружения (LoD) в вагинальных образцах на уровне клинического порога

Предел обнаружения (LoD) анализа Aptima HPV Assay определялся путем тестирования панелей разведений транскриптов in vitro (IVT) для всех 14 генотипов высокого риска и 4 клеточных линий, инфицированных ВПЧ (SiHa, HeLa, ME180 и MS751), в матрице пулов самостоятельно собранных вагинальных образцов с отрицательным результатом на ВПЧ. В каждый отрицательный пул матрицы вагинальных мазков добавляли целевые концентрации ниже, на уровне и выше LoD. Каждую концентрацию тестировали в 20 повторностях с использованием 2 серий реагентов на 2 системах Panther/Panther Fusion. Предел обнаружения (LoD) при клиническом пороге определяли как концентрацию РНК ВПЧ, при которой положительный результат получали не менее чем в 95 % случаев.

В Таблице 2 указаны значения LoD, установленные для серии реагентов с наиболее консервативным (наивысшим) LoD, с двусторонним 95 % доверительным интервалом. ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 66 и 68 имели 95%-е пределы обнаружения менее 100 копий на реакцию; ВПЧ типов 52, 56, 58 и 59 — 95 % пределы обнаружения в диапазоне 100–600 копий на реакцию. Для 4 клеточных линий 95%-й предел обнаружения составлял 1 или менее 1 клетки на реакцию.

Таблица 23. Предел обнаружения (LoD) в самостоятельно собранных вагинальных образцах на уровне клинического порога

Цель	Предел обнаружения*	95 % ДИ
ВПЧ 16	50	76,4–99,1 %
ВПЧ 18	75	83,9–100 %
ВПЧ 31	30	76,4–99,1 %
ВПЧ 33	30	76,4–99,1 %
ВПЧ 35	5	76,4–99,1 %
ВПЧ 39	5	83,9–100 %
ВПЧ 45	30	76,4–99,1 %
ВПЧ 51	30	76,4–99,1 %
ВПЧ 52	600	76,4–99,1 %
ВПЧ 56	100	83,9–100 %
ВПЧ 58	100	83,9–100 %
ВПЧ 59	100	76,4–99,1 %
ВПЧ 66	50	76,4–99,1 %
ВПЧ 68	10	76,4–99,1 %
SiHa	1	83,9–100 %
HeLa	0.2	76,4–99,1 %
ME180	0.03	83,9–100 %
MS751	0.1	76,4–99,1 %

* Число копий на реакцию для IVT и число клеток на реакцию для клеточных линий

Точность анализа

Точность Aptima HPV Assay была оценена в двух исследованиях с использованием одной и той же выборки из 20 участников. Исследование 1 проводилось на 3 участках, 2 внешних и 1 внутреннем, а исследование 2 проводилось на месте. Выборка включала 13 ВПЧ-положительных членов с концентрациями на уровне или выше предела обнаружения анализа (ожидаемая положительность: $\geq 95\%$), 3 HPV-положительных члена с концентрациями ниже предела обнаружения анализа (ожидаемая положительность: $>0\%$ до $<25\%$) и 4 ВПЧ-отрицательных члена. ВПЧ-положительных членов выборки готовили путем вливания *in vitro* РНК-транскриптов (IVT) в раствор PreservCyt, разведенный средой для транспортировки образцов (STM) или HPV-инфицированными культивируемыми клетками (SiHa, HeLa и MS751; ATCC, Манассас, Вирджиния) в объединенные отрицательные образцы, полученные с помощью жидкостной цитологии ThinPrep, разведенные STM. ВПЧ-отрицательных членов готовили с использованием раствора PreservCyt или объединенных отрицательных образцов, полученных с помощью жидкостной цитологии негативнThinPrep, разведенных STM.

В исследовании 1, 2 оператора на каждом из 3 мест проведения исследования (по 1 инструменту на каждое место) выполняли по 2 рабочих листа Aptima HPV Assay в день (по 1 на каждую партию реагентов) в течение 3 дней. Каждый рабочий лист содержал по 3 реплики каждого из членов панели воспроизводимости. Сто восемь (108) отдельных пробирок с пробами были испытаны для каждого члена выборки (3 лаборатории $\times$ 1 прибор $\times$ 2 оператора $\times$ 2 партии $\times$ 3 рабочих листа $\times$ 3 реплики). В исследовании 2 испытание проводилось внутри компании в течение 13 дней, всего для каждого члена панели было проверено 162 реакции (1 лаборатория $\times$ 3 прибора $\times$ 3 оператора $\times$ 3 партии $\times$ 2 рабочих листа $\times$ 3 реплики).

Члены панели описаны в Таблице 24a (члены панели с ожидаемыми положительными результатами) и Таблице 24b (члены панели с ожидаемыми отрицательными результатами), а также приведена суммарная оценка согласованности с ожидаемыми результатами и значениями S/CO аналита на 2,5-м, 50-м и 97,5-м процентилях распределения S/CO. Вариабельность значений S/CO аналита для членов панели с ожидаемыми положительными результатами представлена в Таблице 25 для исследования 1 и Таблице 26 для исследования 2.

Таблице 24а: Исследования 1 и 2 для определения точности Aptima HPV Assay: Описание панели, положительная согласованность и процентное распределение значений соотношения сигнал/порог аналита для членов панели с ожидаемыми положительными результатами

Описание панели (копии или клетки на реакцию)	Исследование 1 (3 испытательные лаборатории)				Исследование 2 (1 испытательная лаборатория)			
	% положительной согласованности (ДИ 95 %)	Соотношение сигнал/ порог для аналита Перцентиль			% положительной согласованности (ДИ 95 %)	Соотношение сигнал/ порог для аналита Перцентиль		
		2,5 ^{-й}	50 ^{-й}	97,5 ^{-й}		2,5 ^{-й}	50 ^{-й}	97,5 ^{-й}
Высоко позитивный клинический образец ВПЧ 1	100 (107/107) (96,5, 100)	21,16	29,64	33,63	100 (161/161) (97,7, 100)	22,50	26,84	30,67
Высоко позитивный клинический образец ВПЧ 2	100 (107/107) (96,5, 100)	25,98	29,77	36,03	100 (162/162) (97,7, 100)	25,00	28,61	33,99
IVT ВПЧ 16 типа (1830 копии)	100 (107/107) (96,5, 100)	10,45	11,18	12,40	100 (161/161) (97,1, 100)	10,40	11,07	11,75
IVT ВПЧ 18 типа (1550 копий)	100 (107/107) (96,5, 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7, 100)	11,26	13,47	15,63
Низко позитивный клинический образец ВПЧ 1	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	0,00	9,93	11,03	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)	0,00	9,53	10,95
Низко позитивный клинический образец ВПЧ 2	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	0,00	7,30	16,63	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)	0,00	7,56	19,67
Низко позитивный клинический образец ВПЧ 3	100 (108/108) (96,6, 100)	2,80	10,19	17,08	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)	1,14	9,53	15,38
Низко позитивный клинический образец ВПЧ 4	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	0,00	4,48	11,16	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)	0,00	4,66	12,00
IVT ВПЧ 16 типа (183 копии)	100 (102/102) (96,4, 100)	10,03	11,14	11,97	100 (162/162) (97,7, 100)	10,24	11,05	11,85
IVT ВПЧ 18 типа (155 копий)	100 (108/108) (96,6, 100)	4,87	12,01	15,21	100 (159/159) (97,6, 100)	7,82	11,59	13,84
Клетки MS751 (0,63 клеток)	100 (108/108) (96,6, 100)	5,90	10,99	14,00	100 (162/162) (97,7, 100)	5,61	10,14	12,26
Клетки HeLa (0,35 клеток)	100 (108/108) (96,6, 100)	1,43	6,19	13,28	100 (162/162) (97,7, 100)	3,24	7,88	12,58
Клетки SiHa (0,90 клетки)*	87,9 (94/107) (80,3, 92,8)	0,00	9,80	11,04	89,5 (145/162) (83,8, 93,3)	0,00	9,19	10,94

IVT = транскрипт in vitro

*Ожидаемый % положительной согласованности ~ 95 %; наблюдается более низкое значение, возможно, из-за производственной вариабельности члена панели.

Таблице 24b: Исследования 1 и 2 для определения точности Aptima HPV Assay: Описание панели, отрицательная согласованность и процентное распределение значений соотношения сигнал/порог аналита для членов панели с ожидаемыми отрицательными результатами

Описание панели (копии или клетки на реакцию)	Исследование 1 (3 испытательные лаборатории)				Исследование 2 (1 испытательная лаборатория)			
	% отрицательной согласованности (ДИ 95 %)	Соотношение сигнал/ порог для аналита Перцентиль			% отрицательной согласованности (ДИ 95 %)	Соотношение сигнал/ порог для аналита Перцентиль		
		2,5 ^{-й}	50 ^{-й}	97,5 ^{-й}		2,5 ^{-й}	50 ^{-й}	97,5 ^{-й}
Клетки MS751 (0,005 клеток)	87,0 (94/108) (79,4, 92,1)	0,00	0,00	4,37	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)	0,00	0,00	2,25
Клетки SiHa (0,008 клеток)	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,53	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)	0,00	0,00	7,56
Клетки HeLa (0,02 клеток)	70,4 (76/108) (61,2, 78,2)	0,00	0,00	3,95	67,3 (109/162) (59,8, 74,0)	0,00	0,12	6,35
ВПЧ-отрицательный клинический образец 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,33	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,07
ВПЧ-отрицательный клинический образец 2	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,21	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,05
Раствор ПрезервЦит 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,15	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,06
Раствор ПрезервЦит 2	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,22	100 (161/161) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,09

Таблица 25: Исследование точности Aptima HPV Assay 1 Изменчивость сигнала для членов выборки с ожидаемыми положительными результатами

Описание панели (копии или клеток/реакция)	n	Среднее соотношение сигнал/порог	Между инструме- нтами		Между операторами		Между партиями		Между рабочими листами		В пределах рабочих листов		Всего	
			CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)
Высоко положительный ВПЧ клинический образец 1	107*	29,34	0,00	0,0	0,00	0,0	1,43	4,9	1,87	6,4	1,49	5,1	2,79	9,5
Высоко положительный ВПЧ клинический образец 2	107*	30,09	0,55	1,8	0,00	0,0	1,06	3,5	0,73	2,4	2,21	7,3	2,61	8,7
IVT ВПЧ 16 типа (1830 копий)	107*	11,20	0,09	0,8	0,16	1,4	0,03	0,3	0,14	1,3	0,46	4,1	0,52	4,6
IVT ВПЧ 18 типа (1550 копий)	107*	14,89	0,18	1,2	0,00	0,0	0,20	1,3	0,14	0,9	1,53	10,3	1,56	10,5
Низко положительный ВПЧ клинический образец 1	107*	8,24	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,23	39,2	3,23	39,2
Низко положительный ВПЧ клинический образец 2	108	7,07	0,00	0,0	0,41	5,8	0,00	0,0	0,00	0,0	4,57	64,7	4,59	65,0
Низко положительный ВПЧ клинический образец 3	108	10,23	0,26	2,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,32	12,9	3,23	31,6	3,49	34,2
Низко положительный ВПЧ клинический образец 4	108	4,68	0,50	10,7	0,20	4,2	0,00	0,0	0,99	21,1	3,02	64,6	3,22	68,9
IVT ВПЧ 16 типа (183 копии)	102*	11,09	0,08	0,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	2,3	0,54	4,9	0,61	5,5
IVT ВПЧ 18 типа (155 копий)	108	11,78	0,00	0,0	0,43	3,7	0,00	0,0	1,12	9,5	1,97	16,7	2,30	19,6
Клетки MS751 (0,63 клетки)	108	10,73	0,00	0,0	0,59	5,5	0,72	6,7	0,82	7,6	1,86	17,3	2,23	20,8
Клетки HeLa (0,35 клеток)	108	6,78	0,00	0,0	0,56	8,3	0,00	0,0	1,23	18,2	3,08	45,5	3,37	49,7
Клетки SiHa (0,90 клеток)	107*	7,74	0,37	4,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,85	49,8	3,87	50,1

KB = коэффициент вариации; IVT = транскрипт in vitro; CO = стандартное отклонение

*Двенадцать образцов имели недействительные результаты Aptima HPV Assay (1 для HPV с высоко положительным клиническим образцом 1, 1 для HPV с высоко положительным клиническим образцом 2, 1 для IVT ВПЧ 16 типа (1830 копий), 1 для IVT ВПЧ 18 типа (1550 копий), 1 для низко положительного HPV клинического образца 1, 6 для IVT ВПЧ 16 типа (183 копии) и 1 для клеток SiHa (0,90 клеток)).

Вариабельность от некоторых факторов может быть численно отрицательной. Это может произойти, если вариабельность из-за этих факторов очень мала. В этих случаях, KB и CO отображаются как 0.

Таблице 26: Исследование точности Aptima HPV Assay 2: Изменчивость сигнала для членов выборки с ожидаемыми положительными результатами

Описание панели (копии или клеток/реакция)	n	Среднее соотношение сигнал/порог	Между инструмент ами		Между операторами		Между партиями		Между рабочими листами		В пределах рабочих листов		Всего	
			CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)	CO	KB (%)
Высоко положительный ВПЧ клинический образец 1	161*	26,81	0,75	2,8	0,00	0,0	0,91	3,4	0,48	1,8	1,84	6,9	2,24	8,3
Высоко положительный ВПЧ клинический образец 2	162	28,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,96	3,3	0,65	2,3	2,35	8,2	2,62	9,1
IVT ВПЧ 16 типа (1830 копий)	161*	11,07	0,14	1,2	0,00	0,0	0,05	0,5	0,16	1,4	0,32	2,9	0,39	3,5
IVT ВПЧ 18 типа (1550 копий)	162	13,34	0,14	1,1	0,12	0,9	1,00	7,5	0,31	2,3	0,75	5,6	1,31	9,8
Низко положительный ВПЧ клинический образец 1	162	7,57	0,56	7,5	0,55	7,3	0,63	8,3	0,00	0,0	3,61	47,7	3,75	49,5
Низко положительный ВПЧ клинический образец 2	162	7,59	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	5,25	69,2	5,25	69,2
Низко положительный ВПЧ клинический образец 3	161*	8,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	3,0	0,00	0,0	3,48	39,4	3,49	39,5
Низко положительный ВПЧ клинический образец 4	162	4,95	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	15,2	0,00	0,0	3,35	67,6	3,43	69,3
IVT ВПЧ 16 типа (183 копии)	162	11,02	0,13	1,2	0,11	1,0	0,12	1,1	0,13	1,2	0,54	4,9	0,59	5,4
IVT ВПЧ 18 типа (155 копий)	159*	11,40	0,16	1,4	0,17	1,5	1,21	10,6	0,23	2,0	1,17	10,3	1,72	15,0
Клетки MS751 (0,63 клетки)	162	9,87	0,76	7,7	0,00	0,0	0,65	6,6	0,65	6,6	1,41	14,3	1,85	18,7
Клетки HeLa (0,35 клеток)	162	7,80	0,55	7,0	0,00	0,0	0,85	10,9	0,00	0,0	2,44	31,3	2,65	33,9
Клетки SiHa (0,90 клеток)	162	7,30	0,32	4,3	0,00	0,0	0,93	12,7	1,04	14,3	3,49	47,8	3,77	51,7

KB = коэффициент вариации; IVT = транскрипт in vitro; CO = стандартное отклонение

*Шесть образцов имели недействительные результаты Aptima HPV Assay (1 для HPV с высоко положительным клиническим образцом 1, 1 для IVT ВПЧ 16 типа (1830 копий), 1 для HPV с низко положительным клиническим образцом 3, 3 для IVT ВПЧ 18 типа (155 копий))

Примечание: Вариабельность от некоторых факторов может быть численно отрицательной. Это может произойти, если вариабельность из-за этих факторов очень мала. В этих случаях, KB и CO отображаются как 0.

Перекрестная реактивность

Примечание. Тестирование с потенциально перекрестно-реактивными организмами для тест-системы Аптима ВПЧ проводили с использованием системы Тигрис DTS. Тест-систему Аптима ВПЧ начали использовать с системой Тигрис DTS в 2008 г. В 2011 г. были расширены показания к применению тест-системы Аптима ВПЧ на системе Пантер. Система Пантер — это альтернативная, более компактная платформа, которую можно использовать вместо системы Тигрис DTS. Обе системы обеспечивают полную автоматизацию исследования амплифицированных нуклеиновых кислот в рамках диагностического анализа. Ряд испытаний, проводившихся с целью проверки эксплуатационных характеристик тест-систем на системе Тигрис DTS, использовался и для аналогичной проверки на системе Пантер.

Аналитическую специфичность тест-системы Аптима ВПЧ оценивали с помощью растворителя ПрезервЦит, разведенного 1 к 2,9 в STM и помеченного культивируемыми бактериями, дрожжами или грибами; культивируемым вирусом; или транскриптами ВПЧ низкого риска *in vitro*. Организмы и тестовые концентрации указаны в Таблице 27. Критерии исследования для оценки влияния присутствия микроорганизма на специфичность анализа были основаны на позитивности. Перекрестная реактивность наблюдалась с генотипами ВПЧ низкого риска 26, 67, 70 и 82, любыми другими протестированными организмами.

Таблица 27. Панель аналитической специфичности: Организмы и концентрация без перекрестной реактивности

Микроорганизм	Тест Концентрация без перекрестной реактивности	Микроорганизм	Тест Концентрация без перекрестной реактивности
Бактерии			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Lactobacillus mucosae</i> *	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Leptotrichia buccalis</i> *	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Atopobium vaginae</i>	5x10 ⁷ КОЕ/мл	<i>Micrococcus luteus</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Bacillus cereus</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Mobiluncus curtisii</i>	2x10 ⁷ КОЕ/мл
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Mycoplasma fermentans</i>	5x10 ⁷ КОЕ/мл
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Mycoplasma genitalium</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Bifidobacterium breve</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Mycoplasma hominis</i>	x10 КОЕ/мл
<i>Bifidobacterium longum</i> *	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Campylobacter fetus-fetus</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Neisseria gonorrhoeae u</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>	2,5x10 ⁷ КОЕ/мл 2,3x10 ⁵ ЦПД ₅₀ /мл
<i>Campylobacter jejuni</i> *	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Neisseria meningitidis</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Chlamydia trachomatis</i>	x10 ЦПД ₅₀ /мл	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Clostridium difficile</i>	6x10 ⁷ КОЕ/мл	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Clostridium perfringens</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Prevotella bivia</i> *	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Proteus mirabilis</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Eggerthella lenta</i> *	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Providencia stuartii</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Ruminococcus productus</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Fingoldia magna</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Serratia marcescens</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Sneathia amnii</i> *	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл

Таблица 27. Панель аналитической специфичности: Организмы и концентрация без перекрестной реактивности (*продолжение*)

Микроорганизм	Тест Концентрация без перекрестной реактивности	Микроорганизм	Тест Концентрация без перекрестной реактивности
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Lactobacillus gasseri</i> *	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Ureaplasma parvum</i> *	1x10 ⁶ геномных копий/мл
<i>Lactobacillus iners</i> *	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл		
Дрожжи/простейшие			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁸ КОЕ/мл	<i>Pichia fermentans</i> *	1x10 ⁶ КОЕ/мл
<i>Cryptococcus neoformans</i> *	1x10 ⁶ КОЕ/мл	<i>Trichomonas tenax</i> *	1x10 ⁶ клеток/мл**
<i>Pentatrichomonas hominis</i> *	1x10 ⁶ клеток/мл	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1x10 ⁷ клеток/мл
Вирусы			
Аденовирус 2	1x10 ⁵ вч/мл	Вирус простого герпеса 1	2,5x10 ⁵ ЦПД ₅₀ /мл
Аденовирус 40*	1x10 ⁵ геномных копий/ мл	Вирус простого герпеса 2	5x10 ⁴ ЦПД ₅₀ /мл
Цитомегаловирус	ЦПД ₅₀ /мл	ВИЧ-1	1,0x10 ⁶ копий/мл
Вирус Эпштейна-Барр	x10 ⁵ вч/мл	SV40	1,2x10 ⁴ ЦПД ₅₀ /мл
Нецелевые генотипы ВПЧ			
ВПЧ 6	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 61	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 11	2,5x10 ⁶ копий/мл		1
			1
		ВПЧ 71	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 42	2,5x10 ⁶ копий/мл		
ВПЧ 43	2,5x10 ⁶ копий/мл	ВПЧ 81	2,5x10 ⁶ копий/мл
ВПЧ 44	2,5x10 ⁶ копий/мл		1
ВПЧ 53	2,5x10 ⁶ копий/мл		

вч = вирусные частицы; КОЕ = колониеобразующие единицы; ЦПД₅₀ = цитопатическая доза для культуры ткани 50. Жирным шрифтом указаны типы, в которых перекрестная реактивность (> 5 % позитивности) наблюдалась при испытаниях в концентрациях, превышающих указанные в таблице.

* Дополнительные микроорганизмы, проанализированные на перекрестную реактивность и микробиологические интерференции, в самостоятельно собранных вагинальных образцах. Панель, состоящая из 15 микроорганизмов, была протестирована с помощью STM в отсутствие или в присутствии клеток SiHa при 3-кратном пределе обнаружения. Никакой перекрестной реактивности или микробиологических интерференций не наблюдалось ни с одним из микроорганизмов в указанных концентрациях.

** Перекрестной реактивности с *Trichomonas tenax* не наблюдалось. В присутствии *Trichomonas tenax* сохранялся 100 % положительный результат по ВПЧ-мишени (клетки SiHa при 3xLoD), однако наблюдалось снижение значений S/CO, которое восстанавливалось при повторном тестировании при концентрации 1x10⁵ клеток/мл.

Аналитическая чувствительность тест-системы Аптима ВПЧ в присутствии микроорганизмов была оценена с помощью панели, описанной в Таблице 27, на которую также была добавлена низкая концентрация инфицированных ВПЧ клеток SiHa (1 клетка на реакцию). Критерии исследования для оценки влияния присутствия микроорганизма на чувствительность анализа были основаны на позитивности. На чувствительность тест-системы Аптима ВПЧ не влиял ни один из протестированных организмов.

Постороннее влияние

Примечание. Тестирование с потенциально интерферирующими веществами для анализа Aptima HPV Assay проводили с использованием системы Tigris DTS System. Анализ Aptima HPV Assay начали использовать с системой Tigris DTS System в 2008 г. В 2011 г. были расширены показания к применению анализа Aptima HPV Assay на системе Panther System. Panther System — это альтернативная, более компактная платформа по сравнению с системой Tigris DTS System. Обе системы обеспечивают полную автоматизацию исследования амплифицированных нуклеиновых кислот в рамках диагностического анализа. Отдельные испытания эффективности анализа, выполненные на системе Tigris DTS System, были использованы для подтверждения эффективности анализа на системе Panther System.

Вещества, описанные в Таблице 28, были отдельно добавлены в раствор ПрезервЦит в количестве 1 % и 10 % об./об. или вес/об., разведены STM и затем протестированы с помощью тест-системы Аптима ВПЧ. Все вещества были протестированы в присутствии и в отсутствие ВПЧ-инфицированных культивируемых клеток (SiHa, 3 клетки/реакция). Постороннее влияние наблюдалось с двумя из семи смазывающих веществ, содержащих Поликватерниум 15, и одним из пяти противогрибковых препаратов, содержащих тиоконазол. Постороннее влияние не наблюдалось ни в одном из других протестированных веществ.

Таблица 28. Вещества, проверенные на возможные интерференции с Aptima HPV Assay

Категория продукта	Марка или тип продукта	Самая высокая протестированная концентрация*, не влиявшая на эффективность анализа
Смазывающий материал	Чувствительный аэрозоль KY	10 % об./об.
	Разогревающее желе KY	10 % вес/об.
	Разогревающая жидкость KY	10 % об./об.
	Личная смазка марки CVS	10 % вес/об.
	Массажный лосьон для разогрева и индивидуальной смазки марки Target	10 % об./об.
	Интимный лубрикант Astroglide**	0,3 % (масс/об) (0,075% вес/об. тестового образца)
	Жидкий лубрикант марки Target**	0,1 % об/об (0,025% об./об. тестового образца)
Спермицид	Вагинальный контрацептив Гинол II, оригинальная формула	10 % вес/об.
	Вагинальный контрацептив Гинол II, усиленный	10 % вес/об.
	Вагинальная контрацептивная пена Делфен	10 % вес/об.
	Вагинальный контрацептив Энкер	10 % вес/об.
	Вагинальный контрацептив Концептрон	10 % вес/об.
Противогрибковые/противочесоточные препараты	Вагисил Максимальная сила	10 % вес/об.
	Успокаивающий уход Монистат	10 % вес/об.
	Комбинированный пакет Monistat 3	10 % вес/об.
	Тиоконазол 1 марки Target	0,3 % (масс/об) (0,075% вес/об. тестового образца)
	Миоконазол 3 марки Target	10 % вес/об.
Антибактериальный гель†	Метронидазол	123 мкг/мл
Противовирусный крем†	Зовиракс (ацикловир)	66 мкг/мл
	Крем от герпеса Abreva	5 % м/об
Противогеморродальный крем†	Крем от геморроя Anusol††	1 % м/об
	Крем от геморроя Preparation H	5 % м/об
Стероидный крем†	Крем от зуда Cortizone-10 Max Strength	5 % м/об
Средство для спринцевания†	Антисептический раствор повидон-йода Dynarex	5 % об/об
	Средство для спринцевания Summer's Eve Vaginal Douche, Extra Cleansing Vinegar and Water	5 % об/об
	Средство для спринцевания Summer's Eve Odor Reduction Douche	5 % м/об
Средство для женской интимной гигиены†	Summer's Eve Cleansing Wash	5 % об/об
	Vagisil Dry Wash	5 % об/об

Таблица 28. Вещества, проверенные на возможные интерференции с Aptima HPV Assay (продолжение)

Категория продукта	Марка или тип продукта	Самая высокая протестированная концентрация*, не влиявшая на эффективность анализа
Гель для устранения запахов†	RepHresh Odor Eliminating Gel	5 % об/об
Антисептик для рук†	Germ-X Hand Sanitizer	5 % м/об
Жидкое мыло для рук†	Жидкое антибактериальное мыло для рук Dial	5 % м/об
	Гель-мыло для рук Method	5 % м/об
Лосьон†	Лосьон для тела NIVEA	5 % м/об
	Увлажняющий лосьон CeraVe	5 % м/об
Солнцезащитное средство†	Солнцезащитный лосьон Neutrogena	5 % м/об
	Увлажняющий солнцезащитный лосьон NIVEA	5 % м/об
	Минеральный солнцезащитный лосьон Coppertone Sport††	2,5 % м/об
Безводная уксусная кислота	EMD M / N AX0073-11	10 % об./об.
Цельная кровь	Цельная кровь	10 % об./об.
Слизь†	Муцин свиньи††	2,5 % м/об
Внутривлагалищные гормональные препараты†	Эстрадиол (эстроген)	7,5 пг/мл
	Прогестерон	0,18 мг/мл
Семенная жидкость†	Семенная жидкость	5 % об/об
Лейкоциты†	Лейкоциты	1x10 ⁶ клеток/мл

*Концентрация в образце раствора PreservCyt; концентрация в тестируемом образце составляет 1/4 от концентрации, обусловленной переносом

образца раствора PreservCyt в пробирку для переноса, содержащую STM.

†† Интимные лубриканты, содержащие Поликватерниум 15.

†Была проведена оценка влияния дополнительных веществ на результаты анализа самостоятельно собранных вагинальных образцов. Панель, состоящая из 15 веществ, была протестирована с помощью STM в отсутствии или в присутствии клеток SiHa при 3-кратном пределе обнаружения.

†† Интерференцию наблюдали в присутствии следующих веществ при концентрациях, превышающих указанные значения: противогеморроидальный крем (содержащий оксид цинка, оксид висмута и перуанский бальзам) в концентрации 1 % м/об, солнцезащитное средство (содержащее оксид цинка) в концентрации 2,5 % м/об и слизь в концентрации 2,5 % м/об.

Список литературы

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., S. Franceschi, R. Howell-Jones, P. J. Snijders, G. M. Clifford. 2010. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, n/a. doi: 10.1002/ijc.25396.
8. Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie. 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol*. **73**(1): 65-70.
9. Baseman J.G., and L.A. Koutsky. 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. **32 Suppl 1**:S16-24.
10. Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell. 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer*. **64**(3):211-5.
11. Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, et al. Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010; **20**(8):1411-4.
12. Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al. Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; **49**(2):557-64.
13. Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer Journal international du cancer*. 2011;**129**:691-701.
14. Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Smith JS. Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecologic Oncology*. 2012;**125**:175-80.
15. Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al. Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;**23**(3):513-8.
16. Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer*. 2013;**108**:908-13.
17. Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Bonde J, Rygaard C, Lynge E. Prevalence of human papillomavirus infection in unselected SurePath samples using the APTIMA HPV mRNA assay. *The Journal of Molecular Diagnostics*:2013;**15**(5):670-7.
18. Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lynge E. A daunting challenge: human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *European Journal of Cancer*. 2015;**51**:1456-66.
19. Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lynge E. Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. *PLoS One*. 2016 Jan **20**;11(1):e0147326.
20. Preisler S, Rebolj M, Ejegod DM, Lynge E, Rygaard C, Bonde J. Cross-reactivity profiles of hybrid capture II, cobas, and APTIMA human papillomavirus assays: split-sample study. *BMC Cancer*. 2016;**16**:510.
21. Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lynge E. Differential Detection of Human Papillomavirus Genotypes and Cervical Intraepithelial Neoplasia by Four Commercial Assays. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016;**54**(11):2669-2675.
22. Rebolj M, Njor S, Lynge E, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Bonde J. Referral population studies underestimate differences between human papillomavirus assays in primary cervical screening. *Cytopathology*. 2017;**28**(5):419-428.
23. Heideman DAM, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al. The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;**51**(11):3653-7.
24. Pyne MT, Hamula CL, Tardif K, Law C, Schlager R. High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. *Journal of Virological Methods*. 2015;**221**:95-9.
25. Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, et al. Head-to-Head Comparison of the RNA368 Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;**53**:2509-16.

26. **Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, Holz B, Woll-Herrmann A, et al.** Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;57(1):e01177-18.
27. **Maggino T, Sciarrone R, Murer B, Dei Rossi MR, Fedato C, Maran M, et al.** Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program. *British Journal of Cancer* volume 115, pages 525-532(2016).
28. **Zorzi M, Del Mistro A, Giorgi Rossi P, Laurino L, Battagello J, Lorio M, et al.** Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPVmRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up. *International Journal of Cancer*. 2020 Jun 1;146(11):3114-3123.
29. **Cook DA, Smith LW, Law J, Mei W, van Niekerk DJ, Ceballos K, et al.** Aptima HPV Assay versus Hybrid Capture® 2 HPV test for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial. *Journal of clinical virology* 2017;87:23-29.
30. **Cook DA, Smith LW, Law JH, Mei W, Gondara L, van Niekerk DJ, et al.** Comparative performance of human papillomavirus messenger RNA versus DNA screening tests at baseline and 48 months in the HPV FOCAL trial. *Journal of Clinical Virology*. 2018;108:32-37.
31. **Huijsmans CJ, Geurts-Giele WR, Leeijen C, Hazenberg HL, van Beek J, de Wild C, et al.** HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer*. 2016;16(1):922.
32. **Loonen AJM, Huijsmans CJJ, Geurts-Giele WRR, Leeijen C, van der Linden JC, van den Brule, AJC.** Performance analysis of high-throughput HPV testing on three automated workflows. *APMIS* 2020; 128: 497- 505.
33. **Lindroth Y, Borgfeldt C, Thorn G, Bodelsson G, Forslund O.** Population-based primary HPV mRNA cervical screening compared with cytology screening. *Preventative Medicine*. 2019;124:61-66.
34. **Forslund O, Miriam Elfström K, Lamin H, Dillner J.** HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *International Journal of Cancer*. 2019 Mar 1;144(5):1073-1081.
35. **Sangrajrang S, Laowahutanont P, Wongsena M, Muwonge R, Imsamran W, Ploysawang P, Basu P.** Human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA primary cervical cancer screening: Evaluation and triaging options for HPV-positive women. *Journal of Medical Screening*. 2019 Dec;26(4):212-218.
36. **Datta, S. D., L. A. Koutsky, S. Ratelle, E. R. Unger, J. Shlay, T. McClain, B. Weaver, P. Kerndt, J. Zenilman, M. Hagensee, C. J. Suhr, and H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. *Annals Int Med*. **148**:493.
37. **Clifford, G.M., S. Gallus, R. Herrero, N. Muñoz, P. J. F. Snijders, S. Vaccarella, P. T. H. Anh, C. Ferreccio, N. T. Hieu, E. Matos, M. Molano, R. Rajkumar, G. Ronco, S. de Sanjosé, H. R. Shin, S. Sukvirach, J. O. Thomas, S. Tunsakul, C. J. L. M. Meijer, S. Franceschi, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. 2005. *The Lancet*. **366**, 991.
38. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** 2013. Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **208(2)**:144-145.
39. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D.** 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. 2007. *Am J Obstet Gynecol* **197 (4)**; 346-355.
40. **Pretorius R.G., W. H. Zhang, J. L. Belinson, et al.** Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. 2004. *Am J Obstet Gynecol*. **191**:430-434.
41. **Pretorius R.G., R. J. Kim, J. L. Belinson, P. Elson, Y-L Qiao.** Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. 2006. *J Low Genit Tract Dis*. **10(1)**:5-9.
42. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
43. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem*. **35**: 1588-1594.
44. **Nelson, N. C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem*. **35**:8429-8438.
45. **Mathews, C. S., Sargent, A., Cuschieri, K., Rebolj, M., Brentnall, A. R., Mackie, A., Mills, C., Martinelli, C., Wright, A. M., Hunt, K., Bird, A., Patel, H., Smith, D., Johnson, T., Ellis, K., Hunt, M., & Denton, K.** 2025. HPVValidate-human papillomavirus testing with DNA and mRNA assays on self-collected samples in cervical screening: comparison of test characteristics on three self-sampling devices. *British journal of cancer*, 133(5), 665–673.

Контактная информация и история редакций



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







Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

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

Адрес электронной почты и номер телефона службы технической поддержки и обслуживания клиентов для конкретной страны можно найти на сайте www.hologic.com/support.

О произошедших на территории Европейского союза серьезных инцидентах, связанных с данным изделием, следует сообщать производителю и в уполномоченный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, Panther Fusion, PreservCyt, ThinPrep, Tigris и связанные с ними логотипы являются товарными знаками или зарегистрированными товарными знаками компании Hologic, Inc. и/или ее дочерних компаний на территории США и/или других стран.

SurePath и PrepStain являются товарными знаками BD.

Все остальные товарные знаки, которые могут быть указаны в этом вкладыше, являются собственностью соответствующих владельцев.

Данное изделие может подлежать действию одного или нескольких патентов США, указанных по адресу www.hologic.com/patents.

© Hologic, Inc., 2016–2026. Все права защищены.

AW-22202-201 ред. 003
04.2026

История редакций	Дата	Описание
AW-22202-201 ред. 001	Март 2023 г.	- Создана инструкция по применению анализа Aptima™ HPV Assay (Panther™ System) IFU AW-22202, ред. 001 на основе AW-14517, ред. 007, для обеспечения соответствия нормативным требованиям Регламента ЕС о медицинских изделиях для диагностики in vitro (IVDR). - Обновлено предполагаемое использование путем удаления ссылки на использование в системе Тигрис DTS. - Добавлена краткая информация по безопасности и производительности. - Обновлена информация об опасных факторах для ЕС. - Обновлены разделы «Предупреждения и меры предосторожности», «Требования к хранению реагентов и обращению с ними», «Сбор и хранение образцов», «Предоставленные реагенты и материалы», «Необходимые, но доступные отдельно материалы», «Процедура тестирования системы Пантер», «Ограничения», «Таблицы точности анализа», «Перекрестная реактивность», «Интерференция» и «Библиография». - Обновлена контактная информация, включая следующее: Информация об уполномоченном представителе на территории ЕС, маркировке CE, уполномоченном представителе на территории Австралии и технической поддержке. - Различные обновления стиля и форматирования.
AW-22202-201 ред. 002	Август 2024 г.	Обновлена таблица клинических показателей образцов SurePath.

История редакций	Дата	Описание
AW-22202-201 ред. 003	Апрель 2026 г.	• Добавлена информация о безопасности, такая как надлежащие стандартные практики и универсальные меры предосторожности. • Таблица SDS обновлена. • Обновлена инструкция по приготовлению реагентов из нового набора • Обновлен раздел «Ограничения» • Добавлен раздел «Клиническая эффективность анализа Aptima HPV Assay с образцами на тампонах Aptima Multitest Specimen Swab» • Обновлена таблица, касающаяся интерференции веществ, а также микроорганизмов/концентрации • Удалены разделы по использованию процессора ThingPrep на этапах подготовки к цитологическому исследованию и последующей обработки образцов • Обновлен список используемой литературы