

Aptima HPV Assay analüüs (süsteem Panther System)

Kasutusjuhend
In vitro diagnostikaks
USA-s vaid ekspordiks.

Üldine teave	2
Ettenähtud kasutus	2
Analüüsi kokkuvõte ja selgitus	2
Protseduuri põhimõtted	3
Ohutuse ja toimivuse kokkuvõte	4
Hoiatused ja ettevaatusabinõud	4
Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitlemisele	7
Proovimaterjali kogumine ja säilitamine	7
Süsteem Panther System	10
Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid	10
Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi	11
Valikulised materjalid	12
Süsteemi Panther analüüsimenetlus	12
Märkused protseduuri kohta	15
Kvaliteedikontrolli protseduurid	16
Analüüsi tõlgendamine	17
Piirangud	18
Süsteemi Panther System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus	20
Süsteemi Panther System analüüsi toimivus	23
Bibliograafia	53
Kontaktandmed ja muudatuste ajalugu	55

Üldine teave

Ettenähtud kasutus

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

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

Analüüsi Aptima HPV Assay saab kasutada süsteemiga Panther järgmiste proovitüüpide analüüsimiseks: viaalidesse ThinPrep Pap Test kliiniliselt kogutud emakakaelaproovid, mis sisaldavad lahust PreservCytenne või pärast Pap-testi, toodetega Aptima Cervical Specimen Collection ja Transport Kit kogutud emakakaelaproovid või tootega SurePath Preservative Fluid kogutud emakakaelaproovid või tootega Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit ise kogutud tupe-tampooniproovid.

Analüüsi kokkuvõte ja selgitus

Emakakaelavähk on ülemaailmselt üks sagedasemaid naiste vähkkasvajaid. HPV on etioloogiline tegur, mis põhjustab üle 99% kõigist emakakaelavähkidest.^{1, 2, 3} HPV on sage seksuaalsel teel leviv DNA-viirus, mis hõlmab enam kui 100 genotüüpi.⁴

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

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

HPV-infektsioonid on väga sagedased ja enamik naistest vabaneb HPV-infektsioonist 6 kuni 12 kuu jooksul.^{2, 9} HPV nukleiinhappe olemasolu ei tähenda emakakaela düsplaasia või emakakaelavähi olemasolu. Tõhus viis tuvastamiseks emakakaelahaigust on aga sihtida neid HPV onkogeenilisi elemente, mis soodustavad olemasolevat viirusinfektsiooni ja rakkude transformatsiooni.¹⁰

Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus emakakaelavähi esmases sõeluuringus

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

Protseduuri põhimõtted

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

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

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

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

Sihtmärgi isoleerimise reaktiivi abil lisatakse igale reaktsioonile IC. IC seirab analüüsi sihtmärgi isoleerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise etappe. Iga reaktsiooni IC signaal eristub HPV signaalist erinevate siltidega sondide valgusemissiooni kineetika järgi.⁴⁴ IC suhtes spetsiifilised amplikonid tuvastatakse kiire valgusemissiooniga sondi (flasher – vilkuja) abil. HPV suhtes spetsiifilised amplikonid tuvastatakse suhteliselt aeglasema valgusemissiooni kineetikaga sondidega (glower – hõõguja). Vilkuja ja hõõguja sildiga sondide signaalide eristamiseks kasutatakse kahe signaali kineetilise analüüsi meetodit (Dual Kinetic Assay, DKA).⁴⁴

Ohutuse ja toimivuse kokkuvõte

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

Laboriga seotud teave

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

Proovimaterjalidega seotud teave

- I. Säilitage proovimaterjalide tarnimise ja ladustamise ajal sobivaid temperatuuritingimusi, et tagada proovide rikkumatus. Proovimaterjalide stabiilsust soovitatutest erinevate tarnimis- ja ladustamistingimuste juures pole hinnatud.
- J. Proovimaterjalide kogumise/ülekandmise komplektidel ja katsutitel toodud aegumiskuupäevad viitavad kogumis-/ülekandmiskohale, mitte analüüsivale asutusele. Enne neid aegumiskuupäevi võetud / üle kantud proovimaterjalid sobivad testimiseks, kui neid on transporditud ja ladustatud vastava pakendi infolehe juhiste järgi, isegi siis, kui aegumiskuupäev on möödunud.

- K. Järgige ohutu käsitlemise, kõrvaldamise ning ristsaastumise vältimise üldisi ettevaatusabinõusid ja kehtestatud laboriprotokolle. Proove tohivad käsitseda vaid nakkusohtlike materjalide käsitlemise asjakohase koolituse läbinud töötajad.
- L. Kui kindad puutuvad proovimaterjaliga kokku, vahetage need kohe välja. Ristsaastumise vältimiseks visake kasutatud materjalid ära ja vältige nende ulatamist üle muude mahutite ja anumate.
- M. Teatud tingimustel võib vedelik läbistamisel katsutikorkide vahelt välja pääseda. Selle vältimiseks järgige jaotise *Süsteemi Panther analüüsimenetlus* juhiseid.
- N. Kui proovikatsutisse on jäänud materjali kogumisvahend, ei tohi vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep ning emakakaela proovimaterjalide kogumise ja transportimise komplekti (Cervical Specimen Collection and Transport, CSCT) proovimaterjali kasutada.
- O. Kui viaalis materjali kogumisvahendit ei ole, tuleb vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjal tagasi lükata.
- P. Kui labor saab ilma tampoonita, kahe tampooniga, puhastustampooniga või mitte Hologic'i tarnitud tampooniga toote Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit transpordikatsuti, siis tuleb proov tagasi lükata.

Analüüsiga seotud teave

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

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

EL-i ohutusteave	
 	Selection Reagent <i>Boorhape 1– 5%</i> <i>Triton X-100 1–5%</i> <i>Naatriumhüdrokksiid < 1%</i> — OHT H315 – Põhjustab nahaärritust. H360FD – Võib kahjustada viljakust. Võib kahjustada loodet. P264 – Pärast käitlemist pesta hoolega nägu, käsi ja ainega kokku puutunud nahka. P280 – Kanda kaitsekindaid/kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski. P302 + P352 – NAHALE SATTUMISE KORRAL: pesta rohke vee ja seebiga. P332 + P313 – Nahaärrituse korral: pöörduda arsti poole. P362 + P364 – Võtta seljast saastunud rõivad ja pesta enne korduskasutust. P201 – Enne kasutamist tutvuda erijuhistega. P202 – Mitte käidelda enne ohutusnõuetega tutvumist ja nendest arusaamist. P308 + P313 – Kokkupuute või kokkupuutekahtluse korral: pöörduda arsti poole. P405 – Hoida lukustatult. P501 – Sisu/mahuti kõrvaldada kinnitatud jäätmekäitlusettevõttes.
	Target Capture Reagent <i>HEPES 5–10%</i> <i>EDTA 1–5%</i> <i>Lithium Hydroxide, Monohydrate 1–5%</i> — — H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime. P273 – Vältida sattumist keskkonda. P501 – Sisu/mahuti kõrvaldada kinnitatud jäätmekäitlusettevõttes.
—	Amplification Reagent <i>HEPES 25–30%</i> — — H402 – Ohtlik veeorganismidele. H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime. P273 – Vältida sattumist keskkonda. P501 – Sisu/mahuti kõrvaldada kinnitatud jäätmekäitlusettevõttes.
—	Enzyme Reagent <i>HEPES 1–5%</i> <i>Triton X-100 1–5%</i> — — H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime. P273 – Vältida sattumist keskkonda. P501 – Sisu/mahuti kõrvaldada kinnitatud jäätmekäitlusettevõttes.
—	Probe Reagent <i>LAURYL SULFATE LITHIUM SALT 35–40%</i> <i>SUCCINIC ACID 10–15%</i> — — H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime. P273 – Vältida sattumist keskkonda. P501 – Sisu/mahuti kõrvaldada kinnitatud jäätmekäitlusettevõttes.
—	Enzyme Reconstitution Solution <i>Glütseriin 20–25%</i> <i>Triton X-100 5–10%</i> <i>HEPES 1–5%</i> — — H412 – Kahjulik veeorganismidele, pikaajaline toime. P273 – Vältida sattumist keskkonda. P501 – Sisu/mahuti kõrvaldada kinnitatud jäätmekäitlusettevõttes.

Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitlemisele

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

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

Proovimaterjali kogumine ja säilitamine

Märkus. Käsitsege kõiki proove nii, nagu need sisaldaksid potentsiaalseid nakkustekitajaid. Järgige üldisi ettevaatusabinõusid.

- A. Proovimaterjali kogumine ja töötlemine

Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalid

1. Koguge emakakaela proovimaterjal PreservCyti lahust sisaldavatesse ThinPrepi Pap-testi viaalidesse harjatüüpi või tsütoharja/spaatli kogumisvahendiga järgides tootja juhiseid.

2. Enne või pärast töötlemist ThinPrep 2000 protsessoriga, ThinPrep 5000 protsessoriga, automaatlaaduriga ThinPrep 5000 protsessoriga või ThinPrep Genesise protsessoriga, viige 1 mL ThinPrepi vedelikupõhist tsütoloogiat Aptima proovimaterjalide ülekandekatsutisse vastavalt Aptima proovimaterjalide ülekandmise komplekti ja Aptima ülekandelahuse pakendi infolehel toodud juhiste.

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjalid

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

Aptima emakakaela proovimaterjali kogumise ja transpordikomplekti proovimaterjalid

1. Koguge proovimaterjal Aptima CSCT komplekti kasutusjuhiste järgi.

Komplekti Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit proovid

1. Koguge proovimaterjal toote Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit kasutusjuhiste järgi.

B. Testimiseelne transportimine ja säilitamine

Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalid

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

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjalid

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

Aptima emakakaela proovimaterjali kogumise ja transpordikomplekti proovimaterjalid

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

Komplekti Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit proovid

1. Proovide transportimine
 - a. Transportige proove temperatuuril 2–30 °C.
 - b. Proovid tuleks laborisse toimetada 5 päeva jooksul pärast kogumist.
 2. Proovide säilitamine enne analüüsimist
 - a. Variant 1. Proove saab säilitada temperatuuril 2–8 °C kuni 30 päeva.
 - b. Variant 2. Proove saab säilitada temperatuuril 15–30 °C kuni 30 päeva.
- C. Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjali töötlemine
- Märkus:** Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale tuleb enne Aptima HPV analüüsiga analüüsimist töödelda Aptima ülekandmislahusega.
1. Aptima ülekandmislahus

Töödeldud proove võib enne Aptima HPV analüüsiga analüüsimist säilitada temperatuuril 2–8 °C kuni 17 päeva. Lisateavet vt Aptima proovimaterjali ülekandmise komplekti ja Aptima ülekandelahuse pakendi infolehel.
- D. Proovimaterjali säilitamine pärast analüüsimist
1. Analüüsitud proovimaterjale tuleb alusel hoida püstiselt.
 2. Proovimaterjaliga katsutid tuleb katta uue puhta plast- või fooliumbarjääriga.
 3. Kui analüüsitud proove on vaja külmutada või transportida, eemaldage läbistatav kork ja asetage proovimaterjali katsutitele uus mitteläbistatav kork. Kui proovid tuleb analüüsimiseks teise asutusse transportida, peab neid säilitama kindlaksmääratud temperatuurivahemikes. Enne eelnevalt analüüsitud ja uuesti korgiga suletud proovide avamist tuleb proovimaterjali katsuteid tsentrifuugida 5 minutit suhtelise tsentrifugaaljõuga 420 RCF, et kogu vedelik katsuti põhja viia.
- Märkus:** Proove tuleb transportida kohalduvate riiklike ja rahvusvaheliste transpordimääruste kohaselt.

Süsteem Panther System

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

Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid

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

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

Kalibraatoreid müüakse eraldi. Vt altpoolt vastavaid katalooginumbreid.

Aptima HPV külmkarp

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

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

Aptima HPV analüüsi toatemperatuuril karp

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

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

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

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

Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi

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

Materjal	Kataloogi nr
Süsteem Panther System	303095
Panther Fusion System	PRD-04172
Panther System Continuous Fluid and Waste (Panther Plus)	PRD-06067
Pantheri analüüsitsükli komplekt	303096
Aptima analüüsivedelike komplekt	303014
(Aptima pesulahus, Aptima inaktiveerimisvedeliku puhver ja Aptima õlireaktiiv)	
Aptima automaattuvastuse komplekt	303013
Mitme katsutiga elemendid (Multi-tube Units, MTU)	104772-02
Jäätmekottide komplekt Panther Waste Bag Kit	902731
Jäätmekastikate Panther Waste Bin Cover	504405
Otsikud, 1000 µL, filtreeritud, elektrijuhtivusega, vedelikutundlikud ja ühekordselt kasutatavad	901121 (10612513 Tecan) 903031 (10612513 Tecan)
Kõik tooted ei ole kõigis piirkondades saadaval. Piirkondliku teabe saamiseks võtke ühendust oma esindajaga	MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima Specimen Transfer Kit (Aptima proovide ülekandmise komplekt)	301154C
Aptima Specimen Transfer Kit (Aptima proovide ülekandmise komplekt) – trükitav	PRD-05110
Aptima emakakaela proovimaterjalide kogumise ja transportimise komplekt	302657
Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit	PRD-03546
Aptima läbistatavad korgid	105668
Läbistamatud asenduskorgid	103036A
250 analüüsikomplekti varukorgid:	—
Amplifikatsioonireaktiivi ja sondireaktiivi taastamise lahused	CL0041
Ensüümreaktiivi taastamislahus	501616
TCR ja selektsioonireaktiiv	CL0040
100 analüüsikomplekti varukorgid:	—
Amplifikatsioonireaktiivi ja sondireaktiivi taastamise lahused	CL0041
Ensüümreaktiivi taastamislahus	CL0041
TCR ja selektsioonireaktiiv	501604
Pleegiti 5,0% kuni 8,25% (0,7 M kuni 1,16 M) naatriumhüpokloriti lahus	—
Ühekordsed kindad	—
Aptima ülekandmislahuse komplekt (vaid SurePathi proovimaterjalidele)	303658

Valikulised materjalid

Materjali	kat. nr
Hologic Valgenditugevdaja puhastamiseks	302101
Kuumustõke	—
Katsutiloksutaja	—

Süsteemi Panther analüüsimenetlus

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

A. Tööpiirkonna ettevalmistamine

1. Puhastage tööpinnad, kus reaktiive ette valmistama hakatakse. Pühkige tööpinnad üle 2,5% kuni 3,5% (0,35 M kuni 0,5 M) naatriumhüpokloriti lahusega. Laske naatriumhüpokloriti lahusel pindadega vähemalt 1 minuti kokku puutuda ning seejärel loputage deioniseeritud (DI) veega. Ärge laske naatriumhüpokloriti lahusel kuivada. Katke tööpind, millel reaktiive ja proove ette valmistama hakkate, laborilaua puhaste imavate kilealusel katetega.
2. Puhastage eraldiasuv tööpind, kus proove ette valmistama hakatakse. Kasutage ülalkirjeldatud protseduuri (samm A.1).
3. Puhastage pipeteerijad. Kasutage ülalkirjeldatud puhastusprotseduuri (samm A.1).

B. Uue komplekti reaktiivide ettevalmistamine

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

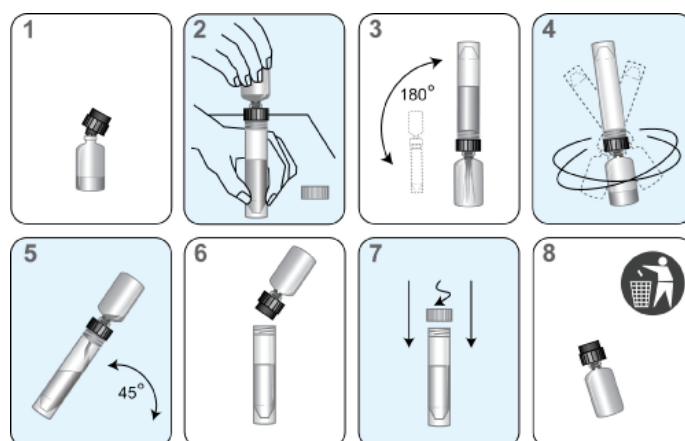
1. Enne analüüsimist tuleb amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondi reaktiivide rekonstitueerimiseks ühendada lüofiliseeritud reaktiivide pudelid asjakohase rekonstitueerimislahusega.
 - a. Enna kasutamist laske lüofiliseeritud reaktiividel saavutada toatemperatuur (15 °C kuni 30 °C).
 - b. Paaristage iga lahusti sobiva lüofiliseeritud reaktiiviga. Enne rekonstitueerimisrõnga paigaldamist veenduge, et rekonstitueerimislahuse ja reaktiivi siltide sümbolid ühtiksid.
 - c. Kontrollige partiinumbreid partiide vötkoodide põhilehelt, et veenduda, et paaristate sobivad reaktiivid. Märgistage rekonstitueerimislahuse pudelite korgid.
 - d. Avage lüofiliseeritud reaktiivi klaasviaal ja sisestage rekonstitueerimisrõnga sälguga ots kindlalt klaasviaali avasse (Joonis 1, 1. etapp).
 - e. Avage ühtiva lahusti pudel ja asetage kork puhtale kaetud tööpinnale.
 - f. Hoidke lahusepudelit töölaual ja sisestage taastamise muhvi teine ots kindlalt pudeli avausse (Joonis 1, 2. samm).
 - g. Pöörake kokkupandud pudelid aeglaselt ümber. Laske lahusel pudelist klaasviaali voolata (Joonis 1, 3. samm).
 - h. Võtke kokkupandud pudelid kätte ja keerutage neid, et sisu hoolikalt segada. Vältige pudeli keerutamise ajal vahu teket (Joonis 1, 4. samm).
 - i. Veenduge, et lüofiliseeritud reaktiiv lahustuks täielikult lahuses. Keerutage pudeleid uuesti ja seejärel loksutage lahust klaasviaalis kergelt edasi-tagasi, et see põhjalikult seguneks.

- j. Kontrollige visuaalselt, kas reaktiiv on täielikult lahusesse lahustunud ning pole märgata pulbrit, tükke ega lainelisi jooni.
- k. Kallutage kokkupandud pudelid aeglaselt uuesti, et kogu lahus tagasi rekonstitueerimislahuse pudelisse voolaks (Joonis 1, 5. samm).
- l. Eemaldage taastamise muhv ja klaasviaal (Joonis 1, 6. samm).
- m. Korkige plastpudel kas alleshoitud ja reaktiivile vastava märgistusega korgiga või uue korgiga. Ärge korre segamini ajage. Märkige sildile kasutaja nimetähed ja taastamise kuupäev (Joonis 1, 7. samm).
- n. Visake taastatismuhv ja klaasviaal ära (Joonis 1, 8. etapp).
- o. Enne süsteemi Panther sisestamist segage kõiki reaktiive põhjalikult, pöörates neid õrnalt ümber.

Valik. Lubatud on amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondi reaktiivide täiendav segamine, asetades korgiga kaetud plastpudelid vähemalt 5 minutiks mõõdukal kiirusel ja kaldega töötavasse katsutiloksutajasse. Veenduge, et reaktiivid oleksid korralikult segunenud.

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

Hoiatus: Täpsete analüüsitulemuste saavutamiseks tuleb reaktiivid põhjalikult segada.



Joonis 1. Süsteemi Panther System taastamise protseduur

2. Valmistage ette sihtmärgi isoleerimise tööreaktiiv (wTCR) järgmiselt.
 - a. Viige kokku sobivad TCR-i ja IC pudelid.
 - b. Kontrollige reaktiivide partii numbreid põhipartii vötkoodide lehel, et tagada komplekti õigete reaktiivide kokkuviimine.
 - c. Avage TCR-i pudel ja asetage kork puhtale kaetud tööpinnale.
 - d. Avage IC pudel ja kallake kogu selle sisu TCR-i pudelisse. Väike kogus vedelikku võib IC pudelisse jääda.
 - e. Sulgege TCR-i pudel korgiga ja loksutage ettevaatlikult lahust, et sisu seguneks. Vältige selle sammu ajal vahu teket.
 - f. Märkige sildile kasutaja nimetähed ja tänane kuupäev.
 - g. Visake IC pudel ja kork ära.

- h. wTCR-i põhja võib tekkida sadet, mis võib mahu kontrollimise vea tõttu väärade tulemusi põhjustada. Sademe lahustamiseks soojendage wTCR-i temperatuuril 42–60 °C kuni 90 minutit. Enne kasutamist laske wTCR-il toatemperatuurini jõuda. Sademe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.
- 3. Seleksioonireaktiivi ettevalmistamine
 - a. Kontrollige reaktiivi partiinumbrit põhipartii vötkoodide lehel, et veenduda selle kuulumises komplekti.
 - b. Kui seleksioonireaktiiv sisaldab sadet, soojendage seleksioonireaktiivi temperatuuril 60 °C ± 1 °C kuni 45 minutit, et soodustada sademe lahustumist. Segage pudelit aeglaselt iga 5–10 minuti järel. Enne kasutamist laske seleksioonireaktiivil toatemperatuurini jõuda. Sademe või hägususe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.

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

C. Varasemalt taastatud reaktiivide ettevalmistamine

- 1. Varasemalt taastatud amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondireaktiivid peavad enne analüüsi algust olema jõudnud toatemperatuurile (15–30 °C).

Valik. Reaktiivide toatemperatuuri saavutamise ja põhjaliku segamise tagamiseks on lubatud rekonstitueeritud amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondi reaktiivide korgiga kaetud pudelite asetamine vähemalt 25 minutiks mõõdukal kiirusel ja kaldega töötavasse katsutiloksutajasse.

- 2. Kui taastatud sondireaktiivis on sadet, mis toatemperatuuril taas ei lahustu, soojendage seda kuni 60 °C juures 1–2 minutit. Sademe või hägususe esinemisel ärge reaktiivi kasutage.
- 3. Kui wTCR-is on sadet, soojendage seda temperatuuril 42–60 °C kuni 90 minutit. Enne kasutamist laske wTCR-il toatemperatuurini jõuda. Sademe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.
- 4. Kui seleksioonireaktiiv sisaldab sadet, soojendage seleksioonireaktiivi temperatuuril 60 °C ± 1 °C kuni 45 minutit, et soodustada sademe lahustumist. Segage pudelit aeglaselt iga 5–10 minuti järel. Enne kasutamist laske seleksioonireaktiivil toatemperatuurini jõuda. Sademe või hägususe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.
- 5. Enne süsteemi sisestamist segage kõiki reaktiive põhjalikult, pöörates neid aeglaselt üles-alla. Vältige reaktiivide pööramise ajal vahu teket.
- 6. Ärge reaktiivipudelite ääreni täitmiseks nendesse reaktiivi juurde kallake. Süsteem Panther System tunneb ära ja lükkab tagasi pudelid, millesse on reaktiivi juurde kallatud.

D. Proovide käsitlemine

- 1. Iga komplektiga Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit kogutud prooviga tuleb teha järgmised toimingud.
 - a. Kontrollige visuaalselt, kas kogumiskatsutis on üks roosa tampoon Aptima Multitest Swab.
 - b. Enne analüüsimist kuumutage Aptima Multitest Swab proove temperatuuril 90 °C 75 minutit. Selle protsessi ajal peavad proovid olema korgiga kaetud.
- 2. Enne töötlemist laske proovidel (kalibraatorid ja uuritavad proovid) toatemperatuurini jõuda.
- 3. **Ärge segage proove vorteksil.**
- 4. Kontrollige proovikatsuteid enne alusele paigutamist. Kui proovikatsutis on mulle või kui selle maht on tüüpiliselt nähtavast väiksem, tsentrifuugige katsutit 420 RCF-i juures 5 minutit, et tagada vedeliku väljumine korgist.

Märkus: 4. sammu tegemata jätmisel võib vedelik proovimaterjali katsuti korgist erituda.

E. Süsteemi ettevalmistamine

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

Märkused protseduuri kohta**A. Kalibraatorid**

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

B. Temperatuur

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

C. Kinnaste puuder

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

Kvaliteedikontrolli protseduurid

A. Analüüsiseeria kehtivuskriteeriumid

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

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

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

Kehtetut analüüsiseeriat peab kordama.

B. Kalibraatori vastuvõtukriteeriumid

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

Negatiivne kalibraator

Analüüt ≥ 0 ja $\leq 45\,000$ RLU

IC $\geq 75\,000$ ja $\leq 400\,000$ RLU

Positiivne kalibraator

Analüüt $\geq 480\,000$ ja $\leq 1\,850\,000$ RLU

IC $\leq 450\,000$ RLU

C. IC piirväärtuse arvutamine

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

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

D. Analüüdi piirväärtuse arvutamine

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

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

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

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

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

Analüüsi tõlgendamine

Analüüsitarkvara määrab analüüsitulemused automaatselt. Analüüsitulemus võib olla analüüdi IC RLU ja S/CO kohaselt negatiivne, positiivne või kehtetu. Esimene kehtiv tulemus on see tulemus, mis tuleb esitada. Analüüsitulemus võib olla kehtetu ka muude parameetrite oodatavast normivahemikust välja jäämise tõttu (nt ebanormaalse kujuga kineetiline kõver). Kehtetu tulemusega analüüse peab kordama. Kui tulemus on ka kordusanalüüsi järel kehtetu, siis tuleb koguda uus proov.

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

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

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

Piirangud

- A. Ettenähtud kasutuse jaotises nimetamata proovimaterjali tüüpe pole hinnatud.
- B. Aptima HPV analüüsi toimivust HPV vastu vaktsineeritud patsientidel pole hinnatud.
- C. Aptima HPV analüüsi pole hinnatud seksuaalse väärkohtlemise kahtlusega patsientidel.
- D. HPV-infektsiooni levimus populatsioonis võib mõjutada analüüsi tulemuslikkust. Madala levimusega populatsioonide või ilma infektsiooniriskita patsientide analüüsimisel on positiivsed ennustusväärtused väiksemad.
- E. Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale, mis sisaldavad pärast Pap-testi ThinPrep alusklaaside ettevalmistamist alla 1 mL materjali, peetakse Aptima HPV analüüsi jaoks ebapiisavaks.
- F. Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath 1 mL proovimaterjali eemaldamist enne tsütoloogilist töötlemist pole tsütoloogia tulemuse mõju suhtes hinnatud.
- G. Analüüsitulemusi võivad mõjutada proovimaterjali väär kogumine, säilitamine või töötlemine.
- H. Sisemine kontroll seirab analüüsi sihtmärgi isoleerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise samme, kuid see pole mõeldud hindama emakakaela proovimaterjali kogumise adekvaatsust.
- I. Aptima HPV genotüübi analüüsi negatiivne tulemus ei välistada tsütoloogiliste kõrvalekallete esinemist ega CIN2, CIN3 või vähirakkude teket tulevikus või olemasolu praegu.
- J. Libestid, mis sisaldavad analüüsitavas proovis polükvaternium-15 suuremas kontsentratsioonis kui 0,025% (massi- või mahuprotsenti), võivad häirida analüüsi toimivust.
- K. Seenevastased ravimid, mis sisaldavad analüüsitavas proovis tiokonasooli suuremas kontsentratsioonis kui 0,075% (massiprotsenti), võivad häirida analüüsi toimivust.
- L. Kui tsinkoksiidi sisaldavat päikesekaitsekreemi on analüüsitavas proovis suuremas kontsentratsioonis kui 2,5% (massiprotsenti), võib see häirida analüüsi toimivust.
- M. Kui tsinkoksiidi, vismutoksiidi ja Peruu palsamit sisaldavat hemorroidikreemi on analüüsitavas proovis suuremas kontsentratsioonis kui 1% (massiprotsenti), võib see häirida analüüsi toimivust.
- N. Kui lima on analüüsitavas proovis suuremas kontsentratsioonis kui 2,5% (massiprotsenti), võib see häirida analüüsi toimivust.
- O. Analüüs Aptima HPV annab kvalitatiivseid tulemusi. Seega ei saa korreleerida positiivse analüüsi signaali suurusjärku proovis oleva mRNA ekspressiooni tasemega.
- P. Suure riskiga HPV mRNA tuvastamine sõltub proovis olevate koopiate arvust ning seda võivad mõjutada proovikogumismeetodid, patsiendiga seotud tegurid, nakkuse staadium ja segavate ainete juuresolek.
- Q. HPV-infektsioon ei ole tsütoloogilise HSIL-i ega olemasoleva kõrge astme CIN-i indikaator ega viita CIN2, CIN3 või vähirakkude tekkimisele tulevikus. Enamikul naistel, kes on nakatunud ühe või mitme suure riskiga HPV tüübiga, ei teki CIN2, CIN3 ega vähirakke.
- R. Teiste potentsiaalsete häirivate tegurite, nagu tupeeritis, tampoonide kasutamine, veega loputamine jne, ning proovi kogumisega seotud muutujate mõju ei ole hinnatud.

- S. Selle toote kasutamine on lubatud vaid Aptima HPV analüüsi kasutamise alal koolitatud töötajatele.
- T. Proovide ristsaastumine võib viia valepositiivsete tulemusteni. Aptima HPV analüüsi ülekandumise määr süsteemis Panther System on mittekliinilise uuringu kohaselt 0,7%.
- U. Aptima HPV analüüsi peab tõlgendama koos muude klinitsistile saadaolevate laboratoorsete ja kliiniliste andmetega.
- V. See analüüs võib anda valepositiivseid tulemusi. *In vitro* transkriptid väikese riskiga HPV genotüüpidel 26, 67, 70 ja 82 ilmnes Aptima HPV analüüsiga ristreaktiivsus.
- W. Ise kogutud vaginaalsete proovide ja arsti kogutud emakakaela proovide puhul võib täheldada toimivuse erinevusi. Patsiendid, kelle ise kogutud vaginaalsete proovide tulemused on positiivsed, tuleks suunata järelkontrolliks arsti juurde.

Süsteemi Panther System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus

Suure riskiga HPV-infektsiooni levimus on väga erinev ja seda mõjutavad mitmed tegurid, kõige rohkem vanus.^{36,37} Paljudes uuringutes on hinnatud HPV levimust HPV DNA tuvastamise alusel, kuid vähestes on levimust hinnatud HPV onkogeense mRNA tuvastamise alusel. Laia geograafilise jaotusega ja mitmekülgse populatsiooniga (10 USA osariiki) erinevatest kliinilistest keskustest värvati naised (n = 18) osalema prospektiivses kliinilises uuringus CLEAR. Kliinilises uuringus süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi tulemusel täheldatud HPV mRNA-positiivsete proovide levimus kategoriseeriti üldiselt, vanuserühma järgi ja analüüsikeskuse järgi. Tabel 1 esitab tulemused kindlaks määramata tähendusega atüüpiliste lameepiteeli rakkude (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) ja intraepiteliaalsele kahjustuse või maliigsuse suhtes negatiivsete (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) populatsioonide kohta.

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

	Positiivsuse määr % (x/n)	
	ASC-US-i populatsioon (≥ 21-aastased)	NILM-i populatsioon (≥ 30-aastased)
Kõik	42,3 (404/956)	4,7 (512/10 860)
Vanuserühm (aastad)		
21–29	60,0 (251/418)	N/A
30–39	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
≥ 40	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
Testimiskeskus		
1	41,5 (134/323)	3,7 (304/8286)
2	43,1 (137/318)	9,2 (118/1285)
3	42,2 (133/315)	7,0 (90/1289)

N/A = ei kohaldu

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

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

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

Uuring CLEAR – esialgne hindamine

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

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

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

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

Haiguse seisundi määras kindlaks konsensuslik histoloogiliste proovide hindamiskomisjon, kus tulemusega nõustusid vähemalt 2 kogenud patoloogi. Ekspertpatoloogid pimendati naise HPV seisundi suhtes. Samuti pimendati nad tsütoloogilise uuringu tulemuste ja üksteise määratud histoloogilise diagnoosi suhtes. Kui kõik 3 patoloogi polnud samal arvamusel, vaatasid kõik 3 patoloogi klaasid üle mitmikmikroskoobi all, et jõuda konsensusele. Valikunihke vältimiseks pimendati uurijad, klinitsistid ja naised HPV analüüsi tulemuste suhtes kuni kolposkoopiavisiidil käimiseni.

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

Uuring CLEAR – järelhindamine

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

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

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

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

Süsteemi Panther System analüüsi toimivus

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 3: ASC-US-i $\geq$ 21-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi toimivus $\geq$ CIN2 ja $\geq$ CIN3 tuvastamisel

		Aptima HPV analüüs N = 937		HPV DNA analüüs N = 863*		
Toimivus		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)	
≥ CIN2	Kõik biopsiad					
	Tundlikkus (%)	84,6 (77/91)	(75,8, 90,6)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)	
	Spetsiifilisus (%)	62,1 (525/846)	(58,7, 65,3)	55,8 (432/774)	(52,3, 59,3)	
	PPV (%)	19,3 (77/398)	(17,3, 21,2)	18,8 (79/421)	(17,0, 20,4)	
	NPV (%)	97,4 (525/539)	(96,0, 98,5)	97,7 (432/442)	(96,2, 98,8)	
	Levimus (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)		
	Suunatud biopsiad**					
	Tundlikkus (%)	90,0 (54/60)	(79,9, 95,3)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)	
	Spetsiifilisus (%)	60,8 (531/874)	(57,5, 63,9)	54,5 (437/802)	(51,0, 57,9)	
	PPV (%)	13,6 (54/397)	(12,0, 15,0)	13,1 (55/420)	(11,7, 14,2)	
	NPV (%)	98,9 (531/537)	(97,8, 99,6)	99,1 (437/441)	(97,9, 99,7)	
	Levimus (%)	6,4 (60/934)		6,9 (59/861)		
	≥ CIN3	Kõik biopsiad				
		Tundlikkus (%)	90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
Spetsiifilisus (%)		59,7 (535/896)	(56,5, 62,9)	53,3 (439/824)	(49,9, 56,7)	
PPV (%)		9,3 (37/398)	(8,0, 10,3)	8,6 (36/421)	(7,4, 9,4)	
NPV (%)		99,3 (535/539)	(98,3, 99,8)	99,3 (439/442)	(98,3, 99,8)	
Levimus (%)		4,4 (41/937)		4,5 (39/863)		
Suunatud biopsiad**						
Tundlikkus (%)		93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)	
Spetsiifilisus (%)		59,1 (535/906)	(55,8, 62,2)	52,8 (440/834)	(49,4, 56,1)	
PPV (%)		6,8 (27/398)	(5,7, 7,5)	6,4 (27/421)	(5,5, 7,0)	
NPV (%)		99,6 (535/537)	(98,8, 100)	99,8 (440/441)	(98,9, 100)	
Levimus (%)		3,1 (29/935)		3,2 (28/862)		

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

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

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

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

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

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

	Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 937		HPV DNA analüüs N = 863*	
		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
21–29-aastased		N = 415		N = 389	
	Tundlikkus (%)	88,5 (54/61)	(78,2, 94,3)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Spetsiifilisus (%)	44,9 (159/354)	(39,8, 50,1)	35,5 (117/330)	(30,5, 40,8)
	PPV (%)	21,7 (54/249)	(19,3, 23,9)	20,8 (56/269)	(19,0, 22,5)
	NPV (%)	95,8 (159/166)	(92,3, 98,1)	97,5 (117/120)	(93,6, 99,4)
	Levimus (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
30–39-aastased		N = 261		N = 238	
	Tundlikkus (%)	85,0 (17/20)	(64,0, 94,8)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Spetsiifilisus (%)	66,4 (160/241)	(60,2, 72,1)	61,9 (135/218)	(55,3, 68,1)
	PPV (%)	17,3 (17/98)	(13,1, 21,1)	16,2 (16/99)	(11,8, 19,8)
	NPV (%)	98,2 (160/163)	(95,7, 99,6)	97,1 (135/139)	(94,1, 99,1)
	Levimus (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
≥ 40 aastat		N = 261		N = 236	
	Tundlikkus (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Spetsiifilisus (%)	82,1 (206/251)	(76,9, 86,3)	79,6 (180/226)	(73,9, 84,4)
	PPV (%)	11,8 (6/51)	(5,6, 17,7)	13,2 (7/53)	(6,9, 18,7)
	NPV (%)	98,1 (206/210)	(96,6, 99,4)	98,4 (180/183)	(96,6, 99,6)
	Levimus (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	

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

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

	Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 937		HPV DNA analüüs N = 863*	
		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
21–29-aastased		N = 415		N = 389	
	Tundlikkus (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Spetsiifilisus (%)	42,5 (165/388)	(37,7, 47,5)	33,0 (120/364)	(28,3, 38,0)
	PPV (%)	10,4 (26/249)	(9,0, 11,5)	9,3 (25/269)	(8,2, 10,0)
	NPV (%)	99,4 (165/166)	(97,2, 100)	100 (120/120)	(97,5, 100)
	Levimus (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
30–39-aastased		N = 261		N = 238	
	Tundlikkus (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Spetsiifilisus (%)	64,3 (162/252)	(58,2, 69,9)	59,8 (137/229)	(53,4, 66,0)
	PPV (%)	8,2 (8/98)	(5,0, 10,1)	7,1 (7/99)	(4,0, 9,2)
	NPV (%)	99,4 (162/163)	(97,6, 100)	98,6 (137/139)	(96,4, 99,8)
	Levimus (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
≥ 40 aastat		N = 261		N = 236	
	Tundlikkus (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Spetsiifilisus (%)	81,3 (208/256)	(76,0, 85,6)	78,8 (182/231)	(73,1, 83,6)
	PPV (%)	5,9 (3/51)	(1,6, 9,7)	7,5 (4/53)	(2,9, 10,7)
	NPV (%)	99,0 (208/210)	(98,0, 99,9)	99,5 (182/183)	(98,2, 100)
	Levimus (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

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

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

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

		Aptima HPV analüüs N = 937		HPV DNA analüüs N = 863*	
Analüüsi tulemus		Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
≥ CIN2	Positiivne	19,3 (77/398) (17,3, 21,2)	7,4 (4,3, 13,0)	18,8 (79/421) (17,0, 20,4)	8,3 (4,4, 15,8)
	Negatiivne	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)		2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Levimus (%)		9,7 (91/937)	10,3 (89/863)	
≥ CIN3	Positiivne	9,3 (37/398) (8,0, 10,3)	12,5 (4,5, 34,9)	8,6 (36/421) (7,4, 9,4)	12,6 (3,9, 40,6)
	Negatiivne	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)		0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Levimus (%)		4,4 (41/937)	4,5 (39/863)	

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

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

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

		Aptima HPV analüüs N = 937		HPV DNA analüüs N = 863*		
Vanus	Analüüsi tulemus	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	
≥ CIN2	21–29-aastased	N = 415		N = 389		
		Positiivne	21,7 (54/249) (19,3, 23,9)	5,1 (2,4, 11,0)	20,8 (56/269) (19,0, 22,5)	8,3 (2,7, 26,1)
		Negatiivne	4,2 (7/166) (1,9, 7,7)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
		Levimus (%)	9,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
	30–39-aastased	N = 261		N = 238		
		Positiivne	17,3 (17/98) (13,1, 21,1)	9,4 (2,8, 31,3)	16,2 (16/99) (11,8, 19,8)	5,6 (1,9, 16,3)
		Negatiivne	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
		Levimus (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
	≥ 40-aastased	N = 261		N = 236		
		Positiivne	11,8 (6/51) (5,6, 17,7)	6,2 (1,8, 21,1)	13,2 (7/53) (6,9, 18,7)	8,1 (2,2, 30,1)
		Negatiivne	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)		1,6 (3/183) (0,4, 3,4)	
		Levimus (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	
≥ CIN3	21–29-aastased	N = 415		N = 389		
		Positiivne	10,4 (26/249) (9,0, 11,5)	17,3 (2,4, 127)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Pole arvatav (0,0, 2,5)
		Negatiivne	0,6 (1/166) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
		Levimus (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
	30–39-aastased	N = 261		N = 238		
		Positiivne	8,2 (8/98) (5,0, 10,1)	13,3 (1,7, 105)	7,1 (7/99) (4,0, 9,2)	4,9 (1,0, 23,2)
		Negatiivne	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
		Levimus (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
	≥ 40-aastased	N = 261		N = 236		
		Positiivne	5,9 (3/51) (1,6, 9,7)	6,2 (1,1, 36,0)	7,5 (4/53) (2,9, 10,7)	13,8 (1,6, 121)
		Negatiivne	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)		0,5 (1/183) (0,0, 1,8)	
		Levimus (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs N = 818		HPV DNA analüüs N = 800*	
	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
≥ CIN2	Positiivne	5,2 (14/269) (3,5, 6,6)	3,8 (16/416) (2,9, 4,5)	4,9 (1,4, 16,8)
	Negatiivne	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Levimus (%)	2,4 (20/818)	2,4 (19/800)	
≥ CIN3	Positiivne	3,7 (10/269) (2,5, 4,3)	2,4 (10/416) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,8)
	Negatiivne	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)	0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Levimus (%)	1,3 (11/818)	1,4 (11/800)	

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

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

		Aptima HPV analüüs N = 818		HPV DNA analüüs N = 800*		
Vanus	Analüüsi tulemus	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	
≥ CIN2	30–39-aastased	N = 383		N = 376		
		Positiivne	4,6 (7/153) (2,5, 5,9)	5,3 (1,1, 25,0)	3,3 (7/215) (1,8, 4,1)	2,6 (0,6, 12,4)
		Negatiivne	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
		Levimus (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
	≥ 40 aastat	N = 435		N = 424		
		Positiivne	6,0 (7/116) (3,2, 8,5)	4,8 (1,4, 16,1)	4,5 (9/201) (2,9, 5,3)	10,0 (1,3, 78,1)
		Negatiivne	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)		0,4 (1/223) (0,0, 1,8)	
		Levimus (%)	2,5 (11/435)		2,4 (10/424)	
	≥ CIN3	30–39-aastased	N = 383		N = 376	
			Positiivne	3,3 (5/153) (1,6, 4,1)	7,5 (0,9, 63,7)	2,3 (5/215) (1,1, 2,9)
Negatiivne			0,4 (1/230) (0,0, 1,6)	0,6 (1/161) (0,0, 2,2)		
Levimus (%)			1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
≥ 40 aastat		N = 435		N = 424		
		Positiivne	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Pole arvatav	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Pole arvatav
		Negatiivne	0,0 (0/319) (0,0, 0,8)		0,0 (0/223) (0,0, 1,1)	
		Levimus (%)	1,1 (5/435)		1,2 (5/424)	

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

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

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

	Toimivus	Aptima HPV analüüs		HPV DNA analüüs	
		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
$\geq$ CIN2	Tundlikkus (%)	28,4	(4,9, 51,8)	35,4	(3,8, 66,9)
	Spetsiifilisus (%)	95,5	(95,1, 95,9)	93,7	(93,2, 94,2)
	PPV (%)	4,5	(2,7, 7,4)	3,7	(2,3, 6,1)
	NPV (%)	99,4	(98,1, 99,8)	99,5	(97,9, 99,9)
	Levimus (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
$\geq$ CIN3	Tundlikkus (%)	54,0	(3,6, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Spetsiifilisus (%)	95,4	(95,0, 95,8)	93,6	(93,1, 94,1)
	PPV (%)	3,0	(1,6, 5,5)	2,3	(1,3, 4,1)
	NPV (%)	99,9	(98,3, 100)	99,9	(97,6, 100)
	Levimus (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	

Tabel 14: NILM-i ≥ 30 -aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi toimivus $\geq$ CIN2 ja $\geq$ CIN3 tuvastamisel (korregeerimata hinnangulised näitajad) uuringu algfaasis

	Aptima HPV analüüs N = 818		HPV DNA analüüs N = 800*	
	Toimivus	Hinnanguline (95% CI)	Hinnanguline (95% CI)	
$\geq$ CIN2	Tundlikkus (%)	70,0 (14/20)	(48,1, 85,5)	84,2 (16/19) (62,4, 94,5)
	Spetsiifilisus (%)	68,0 (543/798)	(64,7, 71,2)	48,8 (381/781) (45,3, 52,3)
	PPV (%)	5,2 (14/269)	(3,5, 6,6)	3,8 (16/416) (2,9, 4,5)
	NPV (%)	98,9 (543/549)	(98,1, 99,5)	99,2 (381/384) (98,1, 99,8)
	Levimus (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)
$\geq$ CIN3	Tundlikkus (%)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)	90,9 (10/11) (62,3, 98,4)
	Spetsiifilisus (%)	67,9 (548/807)	(64,6, 71,0)	48,5 (383/789) (45,1, 52,0)
	PPV (%)	3,7 (10/269)	(2,5, 4,3)	2,4 (10/416) (1,6, 2,7)
	NPV (%)	99,8 (548/549)	(99,2, 100)	99,7 (383/384) (98,9, 100)
	Levimus (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)

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

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

Tabel 15: NILM-i ≥ 30 -aastaste populatsioon: tõeselt positiivsete tulemuste suhtarv (Aptima HPV analüüs / HPV DNA analüüs) naiste puhul, kellel oli $\geq$ CIN2 (korregeerimata hinnangulised näitajad) uuringu algfaasis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale koguti Kanada naistelt (n = 1350), kes suunati uuringule ühe või mitme kõrvalekaldega Pap-testi, HPV-infektsiooni või muu põhjuse tõttu. Igast proovist kanti alikvoot (0,5 mL) Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse ja seejärel töödeldi Aptima ülekandmise lahusega. Igast proovimaterjalist analüüsiti üht paralleeli Aptima HPV analüüsiga. Igast proovimaterjalist võeti veel eraldi alikvoot (1 mL) hindamiseks kaubanduslikult kättesaadava HPV PCR-analüüsiga. Haiguse tuvastamise kliiniline tundlikkus määratletuna ≥ CIN3 histoloogilise tulemusena arvutati nii Aptima HPV analüüsi kui ka HPV PCR-analüüsi kohta (Tabel 19) koos positiivsete ja negatiivsete prognoosväärtustega.

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

Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 1326		HPV PCR-analüüsi tulemused N = 1351	
	Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
Tundlikkus (%)	89,6 (69/77)	(80,8 - 94,6)	94,8 (73/77)	(87,4 - 98,0)
Spetsiifilisus (%)	57,3 (716/1249)	(54,6 - 60,0)	52,0 (663/1274)	(49,3 - 54,8)
PPV (%)	11,5 (69/602)	(10,3 - 12,4)	10,7 (73/684)	(9,8 - 11,4)
NPV (%)	98,9 (716/724)	(98,0 - 99,5)	99,4 (663/667)	(98,6 - 99,8)
Levimus (%)	5,8 (77/1326)		5,7 (77/1351)	

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

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

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

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

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

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

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

Üldine vastavus = 95,6% (93,9–96,9)

Kapa-koefitsient = 0,90

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

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

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

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

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

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

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

Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus Aptima Multitest Specimen Swab proovidega

Komplektiga Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit kogutud vaginaalsete proovide kliinilist toimivust näidati Inglismaal 24–64-aastaste naistega läbi viidud uuringus.⁴⁵ Sobilike naiste (kes vastasid kaasamiskriteeriumidele ja kellel olid kehtivad kliinitsisti kogutud ja ise kogutud HPV analüüsi tulemused) hulgas olid need, kes suunati kolposkoopiale edasiseks uurimiseks pärast positiivset või ebapiisavat kliinitsisti kogutud HPV analüüsi tulemust esmasest sõeluuringust või varasest tagasikutsumisest kuni 8 nädalat (≤ 56 päeva) enne kolposkoopiat ($n = 78$), ning need 24–64-aastased, kellel oli saabunud või ületatud aeg korraliseks emakakaelavähi sõeluuringuks ($n = 903$).

Igalt uuringus osalejalt koguti ise kogutud ja kliinitsisti kogutud proov. Komplektiga Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit kogutud vaginaalsed proove eelsoojendati temperatuuril 90 °C 75 minutit ja lasti enne süsteemis Panther töötlemist jahtuda.

Ise kogutud proovide tingimuslik suhteline tundlikkus defineeriti proportsioonina CIN2+ juhtudest, mis tuvastati positiivse kliinitsisti kogutud proovi abil, mis andis ka positiivse HPV analüüsi tulemuse korralise kolposkoopia visiidi käigus saadud ise kogutud proovis.

Ilma CIN2+ naiste tingimusliku suhtelise spetsiifilisuse määramiseks võrreldi korralise sõeluuringu visiidil negatiivse ise kogutud proovi analüüsi tulemuste arvu esmasest sõeluuringus paaristatud kliinitsisti kogutud proovi negatiivsete testide arvuga.

Kõrge astme emakakaela intraepiteliaalse neoplaasia (CIN2+) hinnanguline tingimuslik suhteline tundlikkus oli 0,92 (0,86–0,96) ja CIN3+ puhul 1 (0,92–1,00). CIN2+ suhtelise spetsiifilisuse hinnang oli 0,87 (0,85–0,89).

Emakakaela proovide tuvastuspiir (LoD) kliinilise piirväärtuse juures

Tuvastuspiir (Limit of Detection, LoD) kliinilise piirväärtuse juures on HPV RNA kontsentratsioon, mis annab positiivse tulemuse (üle kliinilise piirväärtuse) 95% juhtudest. Aptima HPV analüüsi tuvastuspiir (LoD) määrati kindlaks, analüüsides in vitro transkriptide (IVT-d) lahjenduspaneeli kõigi 14 suure riskiga genotüüpide ja 4 HPV-infektsiooniga rakuliini (SiHa, HeLa, MS751 ja ME180 (ATCC, Manassas, Virginia)) korral. IVT paneelide puhul rikastati proovimaterjali transpordisöödet erinevas kontsentratsioonis IVT-ga ja seejärel lahjendati enne analüüsimist üksikute negatiivsete vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalidega. HPV-infektsiooniga rakupaneelide puhul rikastati HPV-negatiivsete vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalide kogumeid erinevas kontsentratsioonis HPV-infektsiooniga rakkudega ja seejärel lahjendati enne analüüsimist proovimaterjali transpordisöötmega. Analüüsiti kolmekümnet paralleeli igalt koopiatasemelt kummagi kahe reaktiivpartiiga ehk kokku 60 paralleeli. Analüüsimine toimus 17 päeva jooksul, päevas tehti 1–12 analüüsiseeriat ning igal analüüsiseerial analüüsiti konkreetse genotüübi ja kontsentratsiooni 5 paralleeli. 95% tuvastuspiir arvutati iga lahjenduspaneeli positiivsete tulemuste probit-regressioanalüüsi alusel.

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

Tabel 22: Klinitisiti kogutud emakakaelaproovide tuvastuspiir kliinilise piirväärtuse juures

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

* Koopiaid reaktsiooni kohta IVT-de korral ja rakke reaktsiooni kohta rakuliinide korral

Vaginaalsete proovide tuvastuspiir (LoD) kliinilise piirväärtuse juures

Aptima HPV analüüsi LoD määrati kindlaks, analüüsides IVT-de lahjenduspaneele kõigi 14 suure riskiga genotüüpide ja 4 HPV-infektsiooniga rakuliini (SiHa, HeLa, ME180 ja MS751) korral HPV-negatiivsete ise kogutud vaginaalsete proovide kogumike maatriksis. Igale tupe kaapeproovi maatriksi negatiivsele kogumikule lisati sihtkontsentratsioonid alla LoD, sellel ja üle selle. Igast kontsentratsioonist testiti 20 kordust, kasutades 2 reaktiivipartiid ja 2 süsteemi Panther / Panther Fusion. LoD kliinilise piirväärtuse juures määratleti kui HPV RNA kontsentratsioon, mis andis positiivse tulemuse vähemalt 95% juhtudest.

Tabel 23 loetleb kõige konservatiivsema (kõrgeima) LoD andva reaktiivipartii põhjal määratud LoD koos kahepoolse 95% usaldusvahemikuga. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 66 ja 68 puhul oli 95% tuvastuspiir väiksem kui 100 koopiat reaktsiooni kohta, HPV 52, 56, 58 ja 59 puhul oli 95% tuvastuspiir vahemikus 100 kuni 600 koopiat reaktsiooni kohta. Kõigil 4 rakuliinil on 95% tuvastuspiir 1 või väiksem kui 1 rakk reaktsiooni kohta.

Tabel 23: Ise kogutud vaginaalsete proovide tuvastuspiir kliinilise piirväärtuse juures

Siht	Tuvastuspiir*	95% CI
HPV 16	50	76,4–99,1%
HPV 18	75	83,9–100%
HPV 31	30	76,4–99,1%
HPV 33	30	76,4–99,1%
HPV 35	5	76,4–99,1%
HPV 39	5	83,9–100%
HPV 45	30	76,4–99,1%
HPV 51	30	76,4–99,1%
HPV 52	600	76,4–99,1%
HPV 56	100	83,9–100%
HPV 58	100	83,9–100%
HPV 59	100	76,4–99,1%
HPV 66	50	76,4–99,1%
HPV 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%

* Koopiaid reaktsiooni kohta IVT-de korral ja rakke reaktsiooni kohta rakuliinide korral

Analüüsi kordustäpsus

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

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

Paneelipesasid kirjeldavad Tabel 24a (oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesad) ja Tabel 24b (oodatavalt negatiivsete tulemustega paneelipesad) koos oodatavate tulemuste vastavuse kokkuvõtte ning analüüdi S/CO väärtustega S/CO jaotuse 2,5., 50. ja 97,5. protsentiili juures. Analüüdi S/CO varieeruvust oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade puhul näitab Tabel 25 uuringu 1 ja Tabel 26 uuringu 2 puhul.

Tabel 24a: Aptima HPV analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus, positiivne vastavus ning analüüdi S/CO väärtuste protsentiiljaotus oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade puhul

Paneeli kirjeldus (koopiat või rakku reaktsiooni kohta)	Uuring 1 (3 testimiskeskust)				Uuring 2 (1 testimiskeskus)			
	Positiivse vastavuse % (95% CI)	Analüüdi S/CO Protsentiil			Positiivse vastavuse % (95% CI)	Analüüdi S/CO Protsentiil		
		2,5.	50.	97,5.		2,5.	50.	97,5.
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 1	100 (107/107) (96,5, 100)	21,16	29,64	33,63	100 (161/161) (97,7, 100)	22,50	26,84	30,67
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 2	100 (107/107) (96,5, 100)	25,98	29,77	36,03	100 (162/162) (97,7, 100)	25,00	28,61	33,99
HPV 16 IVT (1830 koopiat)	100 (107/107) (96,5, 100)	10,45	11,18	12,40	100 (161/161) (97,1, 100)	10,40	11,07	11,75
HPV 18 IVT (1550 koopiat)	100 (107/107) (96,5, 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7, 100)	11,26	13,47	15,63
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 1	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	0,00	9,93	11,03	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)	0,00	9,53	10,95
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 2	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	0,00	7,30	16,63	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)	0,00	7,56	19,67
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 3	100 (108/108) (96,6, 100)	2,80	10,19	17,08	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)	1,14	9,53	15,38
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 4	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	0,00	4,48	11,16	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)	0,00	4,66	12,00
HPV 16 IVT (183 koopiat)	100 (102/102) (96,4, 100)	10,03	11,14	11,97	100 (162/162) (97,7, 100)	10,24	11,05	11,85
HPV 18 IVT (155 koopiat)	100 (108/108) (96,6, 100)	4,87	12,01	15,21	100 (159/159) (97,6, 100)	7,82	11,59	13,84
MS751 rakud (0,63 rakku)	100 (108/108) (96,6, 100)	5,90	10,99	14,00	100 (162/162) (97,7, 100)	5,61	10,14	12,26
HeLa rakud (0,35 rakku)	100 (108/108) (96,6, 100)	1,43	6,19	13,28	100 (162/162) (97,7, 100)	3,24	7,88	12,58
SiHa rakud (0,90 rakku)*	87,9 (94/107) (80,3, 92,8)	0,00	9,80	11,04	89,5 (145/162) (83,8, 93,3)	0,00	9,19	10,94

IVT = *in vitro* transkript

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

Tabel 24b: Aptima HPV analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus, negatiivne vastavus ning analüüdi S/CO väärtuste protsentiiljaotus oodatavalt negatiivsete tulemustega paneelipesade puhul

Paneeli kirjeldus (koopiat või rakku reaktsiooni kohta)	Uuring 1 (3 testimiskeskust)				Uuring 2 (1 testimiskeskus)			
	Negatiivse vastavuse % (95% CI)	Analüüdi S/CO Protsentiil			Negatiivse vastavuse % (95% CI)	Analüüdi S/CO Protsentiil		
		2,5.	50.	97,5.		2,5.	50.	97,5.
MS751 rakud (0,005 rakku)	87,0 (94/108) (79,4, 92,1)	0,00	0,00	4,37	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)	0,00	0,00	2,25
SiHa rakud (0,008 rakku)	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,53	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)	0,00	0,00	7,56
HeLa rakud (0,02 rakku)	70,4 (76/108) (61,2, 78,2)	0,00	0,00	3,95	67,3 (109/162) (59,8, 74,0)	0,00	0,12	6,35
HPV-negatiivne kliiniline proov 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,33	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,07
HPV-negatiivne kliiniline proov 2	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,21	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,05
PreservCyti lahus 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,15	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,06
PreservCyti lahus 2	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,22	100 (161/161) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,09

Tabel 25: Aptima HPV analüüsi kordustäpsuse uuring 1: oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade signaalide varieeruvus

Paneeli kirjeldus (koopaid või rakke reaktsiooni kohta)	n	Keskmine S/CO	Instrumenti- devaheline		Kasutajate- vaheline		Partiidevahe- line		Tööloendite- vaheline		Tööloendite- sisene		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 1	107*	29,34	0,00	0,0	0,00	0,0	1,43	4,9	1,87	6,4	1,49	5,1	2,79	9,5
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 2	107*	30,09	0,55	1,8	0,00	0,0	1,06	3,5	0,73	2,4	2,21	7,3	2,61	8,7
HPV 16 IVT (1830 koopiat)	107*	11,20	0,09	0,8	0,16	1,4	0,03	0,3	0,14	1,3	0,46	4,1	0,52	4,6
HPV 18 IVT (1550 koopiat)	107*	14,89	0,18	1,2	0,00	0,0	0,20	1,3	0,14	0,9	1,53	10,3	1,56	10,5
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 1	107*	8,24	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,23	39,2	3,23	39,2
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 2	108	7,07	0,00	0,0	0,41	5,8	0,00	0,0	0,00	0,0	4,57	64,7	4,59	65,0
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 3	108	10,23	0,26	2,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,32	12,9	3,23	31,6	3,49	34,2
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 4	108	4,68	0,50	10,7	0,20	4,2	0,00	0,0	0,99	21,1	3,02	64,6	3,22	68,9
HPV 16 IVT (183 koopiat)	102*	11,09	0,08	0,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	2,3	0,54	4,9	0,61	5,5
HPV 18 IVT (155 koopiat)	108	11,78	0,00	0,0	0,43	3,7	0,00	0,0	1,12	9,5	1,97	16,7	2,30	19,6
MS751 rakud (0,63 rakku)	108	10,73	0,00	0,0	0,59	5,5	0,72	6,7	0,82	7,6	1,86	17,3	2,23	20,8
HeLa rakud (0,35 rakku)	108	6,78	0,00	0,0	0,56	8,3	0,00	0,0	1,23	18,2	3,08	45,5	3,37	49,7
SiHa rakud (0,90 rakku)	107*	7,74	0,37	4,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,85	49,8	3,87	50,1

CV = variatsioonikordaja (Coefficient of Variation); IVT = *in vitro* transkript; SD = standardhälve (Standard Deviation)

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

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

Tabel 26: Aptima HPV analüüsi kordustäpsuse uuring 2: oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade signaalide varieeruvus

Paneeli kirjeldus (koopaid või rakke reaktsiooni kohta)	n	Keskmine S/CO	Instrumenti- devaheline		Kasutajate- vaheline		Partiidevahe- line		Tööloendite- vaheline		Tööloendite- sisene		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 1	161*	26,81	0,75	2,8	0,00	0,0	0,91	3,4	0,48	1,8	1,84	6,9	2,24	8,3
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 2	162	28,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,96	3,3	0,65	2,3	2,35	8,2	2,62	9,1
HPV 16 IVT (1830 koopiat)	161*	11,07	0,14	1,2	0,00	0,0	0,05	0,5	0,16	1,4	0,32	2,9	0,39	3,5
HPV 18 IVT (1550 koopiat)	162	13,34	0,14	1,1	0,12	0,9	1,00	7,5	0,31	2,3	0,75	5,6	1,31	9,8
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 1	162	7,57	0,56	7,5	0,55	7,3	0,63	8,3	0,00	0,0	3,61	47,7	3,75	49,5
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 2	162	7,59	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	5,25	69,2	5,25	69,2
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 3	161*	8,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	3,0	0,00	0,0	3,48	39,4	3,49	39,5
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 4	162	4,95	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	15,2	0,00	0,0	3,35	67,6	3,43	69,3
HPV 16 IVT (183 koopiat)	162	11,02	0,13	1,2	0,11	1,0	0,12	1,1	0,13	1,2	0,54	4,9	0,59	5,4
HPV 18 IVT (155 koopiat)	159*	11,40	0,16	1,4	0,17	1,5	1,21	10,6	0,23	2,0	1,17	10,3	1,72	15,0
MS751 rakud (0,63 rakku)	162	9,87	0,76	7,7	0,00	0,0	0,65	6,6	0,65	6,6	1,41	14,3	1,85	18,7
HeLa rakud (0,35 rakku)	162	7,80	0,55	7,0	0,00	0,0	0,85	10,9	0,00	0,0	2,44	31,3	2,65	33,9
SiHa rakud (0,90 rakku)	162	7,30	0,32	4,3	0,00	0,0	0,93	12,7	1,04	14,3	3,49	47,8	3,77	51,7

CV = variatsioonikordaja (Coefficient of Variation); IVT = *in vitro* transkript; SD = standardhälve (Standard Deviation)

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

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

Ristreaktiivsus

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

Aptima HPV analüüsi analüütilist spetsiifilisust hinnati lahuse PreservCyt söötmega, mida lahjendati suhtes 1 : 2,9 STM-iga ja rikastati kultiveeritud bakterite, pämi või seentega, kultiveeritud viirusega või väikese riskiga HPV *in vitro* transkriptidega. Organisme ja analüüsitavaid kontsentratsioone näitab Tabel 27. Uuringu kriteeriumid mikroorganismi esinemise mõju hindamiseks analüüsi spetsiifilisusele põhinesid positiivsusel.

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

Tabel 27: Analüütilise spetsiifilisuse paneel: ristreaktiivsuseta organismid ja kontsentratsioonid

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

Tabel 27: Analüütilise spetsiifilisuse paneel: ristreaktiivsuseta organismid ja kontsentratsioonid (jätkub)

Organism	Analüüsi kontsentratsioon ilma ristreaktiivsuseta	Organism	Analüüsi kontsentratsioon ilma ristreaktiivsuseta
<i>Lactobacillus gasseri</i> *	1 × 10 ⁶ KMÜ/ml	<i>Ureaplasma parvum</i> *	1 × 10 ⁶ genoomset koopiat/ml
<i>Lactobacillus iners</i> *	1 × 10 ⁶ KMÜ/ml	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/ml		
Pärmid/algloomad			
<i>Candida albicans</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/ml	<i>Pichia fermentans</i> *	1 × 10 ⁶ KMÜ/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i> *	1 × 10 ⁶ KMÜ/ml	<i>Trichomonas tenax</i> *	1 × 10 ⁶ rakku/ml**
<i>Pentatrichomonas hominis</i> *	1 × 10 ⁶ rakku/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 × 10 ⁷ rakku/ml
Viirused			
Adenoviirus 2	1 × 10 ⁷ vp/ml	Herpes simplex viirus 1	2,5 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml
Adenoviirus 40*	1 × 10 ⁵ genoomset koopiat / ml	Herpes simplex viirus 2	5 × 10 ⁴ TCID ₅₀ /ml
Tsütomegaloviirus	5,6 × 10 ² TCID ₅₀ /ml	HIV-1	1,0 × 10 ⁶ koopiat/ml
Epstein-Barri viirus	4,3 × 10 ⁶ vp/ml	SV40	1,2 × 10 ⁴ TCID ₅₀ /ml
HPV mittesiht-genotüübid			
HPV 6	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml	HPV 61	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml
HPV 11	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml	HPV 67	1 koopiat/ml
HPV 26	2,5 koopiat/ml	HPV 69	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml
HPV 30	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml	HPV 70	1 koopiat/ml
HPV 34	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml	HPV 71	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml
HPV 42	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml	HPV 73	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml
HPV 43	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml	HPV 81	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml
HPV 44	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml	HPV 82	1 koopiat/ml
HPV 53	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml	HPV 85	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml
HPV 54	2,5 × 10 ⁶ koopiat/ml		

vp = viirusepartiklid (Viral Particles); KMÜ = kolooniat moodustavad ühikud; TCID₅₀ = koekultuuri nakatav annus (Tissue Culture Infective Dose) 50

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

*Ise kogutud vaginaalsete proovide puhul hinnati ristreaktiivsuse ja mikroobse interferentsi suhtes täiendavaid organisme. 15 organismist koosnevat paneeli testiti STM-is SiHa rakkude olemasul või puudumisel kontsentratsioonil 3X LoD. Loetletud kontsentratsioonidel ei täheldatud ühegi organismi puhul ristreaktiivsust ega mikroobset interferentsi.

** *Trichomonas tenaxi* puhul ristreaktiivsust ei täheldatud. Kuigi *Trichomonas tenaxi* olemasolul säilis HPV sihi (SiHa rakud 3X LoD juures) 100% positiivsus, täheldati S/CO väärtuste vähenemist, mis taastus kordustestimisel kontsentratsioonil 1 × 10⁵ rakku/ml.

Aptima HPV analüüsi analüütilist spetsiifilisust mikroorganismide juuresolekul hinnati sama paneeliga, mida kirjeldab Tabel 27, kuid mida rikastati veel väikeses kontsentratsioonis HPV-ga nakatatud SiHa rakkudega (1 rakk reaktsiooni kohta). Kriteeriumid uuringule, millega hinnati mikroorganismi leidumise mõju analüüsi tundlikkusele, põhinesid positiivsusel. Aptima HPV analüüsi tundlikkust ei mõjutanud ükski analüüsitud organism.

Segav mõju

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

Aineid, mida kirjeldab Tabel 28, lisati üksikult lahusesse PreservCyt mahu- või massiprotsendiga 1% ja 10%, seejärel lahjendati STM-iga ja analüüsiti Aptima HPV analüüsiga. Kõiki aineid analüüsiti HPV-infektsiooniga kultiveeritud rakkude (SiHa, 3 rakku reaktsiooni kohta) olemasolul ja puudumisel. Segavat mõju täheldati seitsmest polükvaaternium-15 sisaldavast libestist kahega ja viiest tiokonasooli sisaldavast seenevastasest ravimist ühega. Segavat mõju ei täheldatud ühegi muu analüüsitud ainega.

Tabel 28: Ained, mida analüüsiti võimaliku segava mõju suhtes Aptima HPV analüüsile

Toote kategooria	Toote mark või tüüp	Suurim analüüsitud kontsentratsioon*, mis analüüsi toimivust ei seganud
Libesti	KY Sensual Mist	10% (mahu/mahu protsent)
	KY Warming Jelly	10% (massi/mahu protsent)
	KY Warming Liquid	10% (mahu/mahu protsent)
	Kaubamärgi CVS libesti	10% (massi/mahu protsent)
	Kaubamärgi Target soojendav massaažilosjoon ja libesti	10% (mahu/mahu protsent)
	Ettevõtte Astroglide personaalne libesti**	0,3% (massi/mahu protsent) (0,075% (massiprotsent) analüüsitava proovis)
	Kaubamärgi Target libestav Vedelik**	0,1% (mahu/mahu protsent) (0,025% (mahuprotsent) analüüsitava proovis)
Spermitsiid	Gynol II Vaginal Contraceptive Original Formula	10% (massi/mahu protsent)
	Gynol II Vaginal Contraceptive Extra Strength	10% (massi/mahu protsent)
	Delfen Vaginal Contraceptive Foam	10% (massi/mahu protsent)
	Encare Vaginal Contraceptive	10% (massi/mahu protsent)
	Conceptrol Vaginal Contraceptive	10% (massi/mahu protsent)
Seenevastane/ sügelusvastane ravim	Vagisil Maximum Strength	10% (massi/mahu protsent)
	Monistat Soothing Care	10% (massi/mahu protsent)
	Monistat 3 Combination Pack	10% (massi/mahu protsent)
	Kaubamärgi Target Tioconazole 1	0,3% (massi/mahu protsent) (0,075% (massiprotsent) analüüsitava proovis)
	Kaubamärgi Target Micoconazole 3	10% (massi/mahu protsent)
Antibiootikumigeel†	Metronidazole geel	123 µg/ml
Viirusevastane kreem†	Zovirax (Acyclovir) Cream	66 µg/ml
	Abreva Cold Sore Cream	5% (massi/mahu protsent)
Hemorroidikreem†	Anusol Hemorrhoid Cream††	1% (massi/mahu protsent)
	Preparation H Hemorrhoid Cream	5% (massi/mahu protsent)
Steroidikreem†	Cortizone-10 Max Strength Itch Relief Cream	5% (massi/mahu protsent)
Tupeloputusseade†	Dynarex Povidone-Iodine Prep Antiseptic Solution	5% (mahu/mahu protsent)
	Summer's Eve Vaginal Douche, Extra Cleansing Vinegar and Water	5% (mahu/mahu protsent)
	Summer's Eve Odor Reduction Douche	5% (massi/mahu protsent)
Naiste pesuvahend†	Summer's Eve Cleansing Wash	5% (mahu/mahu protsent)
	Vagisil Dry Wash	5% (mahu/mahu protsent)
Lõhnaeemaldusgeel†	RepHresh Odor Eliminating Gel	5% (mahu/mahu protsent)
Käte desinfitseerimisvahend†	Germ-X Hand Sanitizer	5% (massi/mahu protsent)
Käteseep†	Dial Antibacterial Liquid Hand Soap	5% (massi/mahu protsent)
	Method Gel Hand Soap	5% (massi/mahu protsent)

Tabel 28: Ained, mida analüüsiti võimaliku segava mõju suhtes Aptima HPV analüüsile (*jätkub*)

Toote kategooria	Toote mark või tüüp	Suurim analüüsitud kontsentratsioon*, mis analüüsi toimivust ei seganud
Kreem[†]	NIVEA Body Lotion	5% (massi/mahu protsent)
	CeraVe Moisturizing Lotion	5% (massi/mahu protsent)
Päikesekaitsekreem[†]	Neutrogena Sunscreen Lotion	5% (massi/mahu protsent)
	NIVEA Moisturizing Sun Lotion	5% (massi/mahu protsent)
	Coppertone Sport Mineral Sunscreen Lotion ^{**}	2,5% (massi/mahu protsent)
Jää-äädikhape	EMD M/N AX0073-11	10% (mahu/mahu protsent)
Täisveri	Täisveri	10% (mahu/mahu protsent)
Lima[†]	Sigade mutsiin ^{**}	2,5% (massi/mahu protsent)
Intravaginaalsed hormoonid[†]	Östradiol (östrogeen)	7,5 pg/ml
	Progesteron	0,18 mg/ml
Seemnevedelik[†]	Seemnevedelik	5% (mahu/mahu protsent)
Leukotsüüdid[†]	Leukotsüüdid	1 × 10 ⁶ rakku/ml

* Kontsentratsioon lahuses PreservCyt Solution olevas proovis; analüüsi proovi kontsentratsioon on 1/4 kontsentratsioonist lahuse PreservCyt Solution proovi ülekandmise tõttu STM-i sisaldavase katsutisse.

** Personaalsed libestid, mis sisaldab polükvaaternium-15-t.

[†]Ise kogutud vaginaalsetes proovides hinnati ka täiendavate ainete segavat mõju. 15 ainest koosnevat paneeli testiti STM-is SiHa rakkude olemasul või puudumisel kontsentratsioonil 3X LoD.

^{**}Häiringuid täheldati järgnevate ainetega, kui nende kontsentratsioon oli ettenähtust suurem: hemorroidikreem (mis sisaldab tsinkoksiidi, vismutoksiidi ja Peruu palsamit) 1 massi/mahu protsendi juures, päikesekaitsekreem (mis sisaldab tsinkoksiidi) 2,5 massi/mahu protsendi juures ja lima 2,5 massi/mahu protsendi juures.

Bibliograafia

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

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

Kontaktandmed ja muudatuste ajalugu



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

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

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

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

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

SurePath ja PrepStain on BD kaubamärgid.

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

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

©2016–2026 Hologic, Inc. All rights reserved.

AW-22202-2701 red. 003

04.2026

Muudatuste ajalugu	Kuupäev	Kirjeldus
AW-22202-2701 red. 001	Märts 2023	- Loodud Aptima™ HPV Assay (Panther™ System) IFU AW-22202 redaktsioon 001 põhineb AW-14517 redaktsioonil 007 ja vastab IVDR-i nõuetele. - Uuendati sihtotstarvet, eemaldades viite kasutamise kohta süsteemis Tigris DTS System. - Lisatud ohutuse ja toimivuse kokkuvõte. - Uuendatud EL-i ohutusteave. - Uuendatud jaotised Hoiatused ja ettevaatusabinõud, Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitlemisele, Proovimaterjali kogumine ja säilitamine, Kaasasolevad reaktiivid ja materjal, Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi, Süsteemiga Panther System analüüsimise protseduur, Piirangud, Analüüsi kordustäpsuse tabelid, Ristreaktiivsus, Häiringud ja Viitestik. - Uuendati kontaktandmeid, sh: EÜ esindaja, CE-märgise, Austraalia esindaja teave ja tehniline tugi. - Muud stiili ja vormistuse uuendused.
AW-22202-2701 red. 002	August 2024	Uuendatud kliinilise toimivuse SurePath'i proovide tabel.

Muudatuste ajalugu	Kuupäev	Kirjeldus
AW-22202-2701 red. 003	Aprill 2026	• Lisati ohutusteave, näiteks head standardtavad ja üldised ettevaatusabinõud • Uuendati SDS-tabelit • Uuendati uue komplekti juhistes reaktiivide ettevalmistamist • Uuendati jaotist Piirangud • Lisati Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus Aptima mitme analüüsi proovi tampooni jaotisega • Uuendati aine interferentsi ja organismi/kontsentratsiooni tabelit • Eemaldati tsütoloogiaeelset ja -järgsed ThingPrepi protsessori jaotised • Uuendati bibliograafiateavet