

Aptima HPV analīze (Sistēma Panther)

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

Vispārīga informācija	2
Paredzētais lietojums	2
Testa kopsavilkums un skaidrojums	2
Procedūras principi	3
Drošuma un veiktspējas kopsavilkums	4
Brīdinājumi un piesardzības pasākumi	4
Reaģentu uzglabāšanas un apstrādes prasības	7
Paraugu ņemšana un uzglabāšana	8
Sistēma Panther	10
Komplektācijā iekļautie reaģenti un materiāli	10
Nepieciešamie materiāli, kas pieejami atsevišķi	11
Papildu materiāli	12
Sistēmas Panther testa procedūra	12
Piezīmes par procedūru	15
Kvalitātes kontroles procedūras	16
Testa interpretācija	17
Ierobežojumi	18
Gaidāmie sistēmas Panther rezultāti: augsta riska cilvēka papilomas vīrusa matrices ribonukleīnskābes (mRNS) izplatība	20
Testa veiktspēja sistēmā Panther	23
Bibliogrāfija	55
Kontaktinformācija un pārskatīto izdevumu vēsture	57

Vispārīga informācija

Paredzētais lietojums

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

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

Aptima CPV analīzi var izmantot šādu paraugu tipu testēšanai sistēmā Panther System: klīnicistu savāktie dzemdes kakla paraugi, kas savākti ThinPrep Pap Test flakonos, kas satur PreservCyt šķīdumu pirms vai pēc Pap apstrādes, dzemdes kakla paraugi, kas savākti ar Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit, vai SurePath konservanta šķīdumā savāktie dzemdes kakla paraugi, vai Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit pašsavāktie paraugi no vagīnas.

Testa kopsavilkums un skaidrojums

Dzemdes kakla vēzis ir viena no visbiežāk sastopamajām vēža formām sievietēm visā pasaulē. Cilvēka papilomas vīruss ir cēlonisks aģents, kas izraisa vairāk nekā 99% no visiem dzemdes kakla vēža gadījumiem.^{1, 2, 3} Cilvēka papilomas vīruss ir plaši izplatīts DNS vīruss, kas tiek pārnesti seksuāli transmisīvā ceļā un sastāv no vairāk nekā 100 genotipiem.⁴

Cilvēka papilomas vīrusa genoms ir gredzenveida dubultspirāles DNS, kuras garums ir aptuveni 7900 bāzu pāri. Genomam ir astoņi daļēji pārklājošies atvērtie nolasīšanas rāmji. Ir seši agrīnie (E) gēni, divi vēlīnie (L) gēni un viens netranslēts garš kontroles reģions. L1 un L2 gēni kodē primārās un sekundārās apvalka olbaltumvielas. Agrīnie gēni regulē cilvēka papilomas vīrusa replikāciju. E6 un E7 gēni no augsta riska cilvēka papilomas vīrusa genotipiem ir zināmi kā onkogēni. Olbaltumvielas, kas ekspresētas no E6/E7 policistroniskas matricas ribonukleīnskābes, izmaina šūnu p53 un retinoblastomas olbaltumvielu funkcijas, izraisot šūnas cikla kontrolpunktu destrukciju un šūnas genoma nestabilitāti.^{1, 4}

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

Cilvēka papilomas vīrusa infekcijas ir ļoti bieži sastopamas, un lielākā daļa sieviešu pārslimo cilvēka papilomas vīrusa infekciju 6–12 mēnešu laikā.^{2, 9} Cilvēka papilomas vīrusa nukleīnskābju klātbūtne neliecina par dzemdes kakla displāzijas vai dzemdes kakla vēža klātbūtni. Tomēr efektīva dzemdes kakla vēža noteikšanas metode ir vērsta uz šiem onkogēnajiem cilvēka papilomas vīrusa elementiem, kas veicina hronisku vīrusu infekciju un šūnu transformāciju.¹⁰

Aptima HPV testa klīniskā veikspēja dzemdes kakla vēža primārajā skrīningā

Aptima HPV analīzes klīniskā veikspēja, izmantojot primārā skrīninga metodē, ir pētīta vairākos pētījumos, kurus veica neatkarīgi pētnieki. Vismaz 25 recenzētās publikācijās^{11–35} par 15 dažādiem klīniskajiem pētījumiem aprakstīta Aptima HPV analīzes veikspēja primārā skrīninga ietvaros sievietēm no vienpadsmit valstīm (Ķīnas, Kanādas, Francijas, Meksikas, Anglijas, Dānijas, Nīderlandes, Amerikas Savienotajām Valstīm, Vācijas, Zviedrijas un Taizemes). Šajos pētījumos iegūtie dati liecina, ka Aptima HPV analīzes klīniskā veikspēja ir pielīdzināma citu klīniski validētu HPV testu veikspējai, testu izmantojot dzemdes kakla priekšvēža un vēža primārajā skrīningam.

Procedūras principi

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

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

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

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

Iekšējo kontrolšķīdumu katrai reakcijai pievieno, izmantojot mērķa tveršanas reaģentu. Iekšējais kontrolšķīdums palīdz pārraudzīt analīzes mērķa tveršanas, amplifikācijas un noteikšanas darbības. Iekšējā kontrolšķīduma signāls katrā reakcijā tiek atšķirts no cilvēka papilomas vīrusa signāla, ņemot vērā no zondēm ar dažādiem marķieriem izstarotās gaismas atšķirīgo kinētiku.⁴⁴ Iekšējam kontrolšķīdumam specifiskais amplikons tiek noteikts, izmantojot zondi, kas gaismu izstaro ātri (mirgo). Cilvēka papilomas vīrusam atbilstošais amplikons tiek noteikts, izmantojot zondes, kurām ir salīdzinoši lēnāka gaismas izstarojuma kinētika (spīdošas). Duālā kinētiskā analīze (DKA) ir metode, kas tiek lietota, lai atšķirtu mirgojošo un spīdošo marķieru signālus.⁴⁴

Drošuma un veiktspējas kopsavilkums

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

Brīdinājumi un piesardzības pasākumi

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

Saistībā ar laboratoriju

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

Saistībā ar paraugiem

- I. Lai nodrošinātu parauga integritāti, paraugu pārvadāšanas un glabāšanas laikā nodrošiniet atbilstošu temperatūru. Paraugu stabilitāte nav novērtēta transportēšanas un uzglabāšanas apstākļos, kas atšķiras no ieteicamajiem.

- J. Uz paraugu ņemšanas/pārņemšanas komplekta norādītais derīguma termiņš attiecas uz paraugu ņemšanas/pārņemšanas vietu, nevis uz testēšanas iestādi. Ja paraugi, kuri ir ņemti/pārņemti pirms šī derīguma termiņa, tiek transportēti un uzglabāti atbilstoši lietošanas instrukcijā sniegtajiem norādījumiem, tie ir derīgi testēšanai pat tad, ja derīguma termiņš ir pagājis.
- K. Ievērojiet vispārīgos piesardzības pasākumus un noteiktos laboratorijas protokolus attiecībā uz drošu rīcību, utilizāciju un savstarpējas piesārņošanas novēršanu. Paraugu apstrādi drīkst veikt tikai darbinieki, kuriem ir atbilstošas zināšanas par rīkošanos ar infekcioziem materiāliem.
- L. Ja cimdi nonāk saskarē ar paraugu, tie tūlīt ir jāmaina. Lai novērstu savstarpēju piesārņojumu, izmetiet izlietotos materiālus un novērsiet pārņemšanu uz citiem konteineriem.
- M. Dažkārt pēc caurduršanas šķidrums var izplūst no mēģenes vāciņa. Lai no tā izvairītos, ievērojiet norādījumus, kas ir sniegti šeit: *Sistēmas Panther testa procedūra*.
- N. ThinPrep šķidrie citoloģiskie paraugi un cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas komplekta paraugi ir jānoraida, ja parauga mēģenē ir atstāta paraugu savākšanas ierīce.
- O. SurePath šķidrie citoloģiskie paraugi ir jānoraida, ja flakonā nav paraugu savākšanas ierīces.
- P. Ja laboratorija saņem Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit transportēšanas mēģeni bez uztriepes, ar divām uztriepēm, tīrīšanas uztriepi vai uztriepi, ko nav piegādājis uzņēmums Hologic, paraugs ir nederīgs.

Saistībā ar testu

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

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

Informācija par bīstamību atbilstoši ES klasifikācijai	
 	Izlasses reaģents Borskābe 1–5% Triton X-100 1–5% Nātrija hidroksīds <1% — BĪSTAMI H315 — izraisa ādas kairinājumu. H360FD — var negatīvi ietekmēt auglību. Var nodarīt kaitējumu nedzimušam bērnam. P264 — pēc apstrādes rūpīgi nomazgājiet seju, rokas un visu pakļauto ādu. P280 — valkājiet aizsargcimdus/aizsargapģērbu/aizsargbrilles/sejas aizsarglīdzekļus. P302 + P352 — SASKARĒ AR ĀDU: Nomazgāt ar lielu ūdens daudzumu un ziepēm. P332 + P313 — ja rodas ādas iekaisums: Lūdziet palīdzību mediķiem. P362 + P364 — novilkt piesārņoto apģērbu un pirms atkārtotas lietošanas izmazgāt to. P201 — pirms lietošanas jāiegūst īpaši norādījumi. P202 — nelietot, kamēr nav izlasīti un izprasti visi drošības brīdinājumi. P308 + P313 — JA saskaras vai saistīts ar: Lūdziet palīdzību mediķiem. P405 — glabāt slēgtā veidā. P501 — Atbrīvoties no satura/tvertnes sertificētās atkritumu iznīcināšanas iekārtās.
—	Mērķa tveršanas reaģents HEPES 5–10% EDTA 1–5% Litija hidroksīds, monohidrāts 1–5% — H412 — kaitīgs ūdens organismiem, ar ilgstošu iedarbību. P273 — izvairīties no izplatīšanas apkārtējā vidē. P501 — atbrīvoties no satura/tvertnes sertificētās atkritumu iznīcināšanas iekārtās.
—	Amplifikācijas reaģents HEPES 25–30% — H402 — kaitīgs ūdens organismiem. H412 — kaitīgs ūdens organismiem, ar ilgstošu iedarbību. P273 — izvairīties no izplatīšanas apkārtējā vidē. P501 — atbrīvoties no satura/tvertnes sertificētās atkritumu iznīcināšanas iekārtās.
—	Fermentu reaģents HEPES 1–5% Triton X-100 1–5% — H412 — kaitīgs ūdens organismiem, ar ilgstošu iedarbību. P273 — izvairīties no izplatīšanas apkārtējā vidē. P501 — atbrīvoties no satura/tvertnes sertificētās atkritumu iznīcināšanas iekārtās.
—	Zondes reaģents LAURILSULFĀTA LITIJA SĀLS 35–40% DZINTARSKĀBE 10–15% — H412 — kaitīgs ūdens organismiem, ar ilgstošu iedarbību. P273 — izvairīties no izplatīšanas apkārtējā vidē. P501 — atbrīvoties no satura/tvertnes sertificētās atkritumu iznīcināšanas iekārtās.
—	Fermentu atšķaidīšanas šķīdums Glicerīns 20–25% Triton X-100 5– 10% HEPES 1–5% — H412 — kaitīgs ūdens organismiem, ar ilgstošu iedarbību. P273 — izvairīties no izplatīšanas apkārtējā vidē. P501 — atbrīvoties no satura/tvertnes sertificētās atkritumu iznīcināšanas iekārtās.

Reaģentu uzglabāšanas un apstrādes prasības

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

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

Paraugu ņemšana un uzglabāšana

Piezīme. Rīkojieties ar visiem paraugiem tā, it kā tie saturētu iespējamus infekcijas ierosinātājus. Ievērojiet vispārējos piesardzības pasākumus.

A. Paraugu ņemšana un apstrāde

ThinPrep šķidrie citoloģiskie paraugi

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

SurePath šķidrums citoloģijas paraugi

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

Aptima cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas komplekta paraugi

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

Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit paraugi

1. Savāciet paraugus atbilstoši Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit lietošanas instrukcijām.

B. Transportēšana un uzglabāšana pirms testēšanas

ThinPrep šķidrie citoloģiskie paraugi

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

SurePath šķidrie citoloģiskie paraugi

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

Aptima cervikālo paraugu savākšanas un transportēšanas komplekta paraugi

1. Paraugus var transportēt un uzglabāt 2–30 °C temperatūrā ne ilgāk kā 60 dienas.

2. Ja ir nepieciešama ilgāka uzglabāšana, transportēšanas komplekta paraugus var uzglabāt -20 °C temperatūrā vai zemākā temperatūrā līdz pat 24 mēnešiem.

Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit paraugi

1. Paraugu transportēšana
 - a. Transportējiet paraugus 2–30 °C temperatūrā.
 - b. Paraugi jānogādā laboratorijā 5 dienu laikā pēc savākšanas.
2. Paraugu uzglabāšana pirms testēšanas
 - a. 1. izvēles iespēja. Paraugus var glabāt līdz 30 dienām 2–8 °C temperatūrā.
 - b. 2. izvēles iespēja. Paraugus var glabāt līdz 30 dienām 15–30 °C temperatūrā.

C. SurePath šķidro citoloģisko paraugu apstrāde

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

1. Aptima pārvešanas šķīdums

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

D. Paraugu uzglabāšana pēc testēšanas

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

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

Sistēma Panther

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

Komplektācijā iekļautie reaģenti un materiāli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nepieciešamie materiāli, kas pieejami atsevišķi

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

Materiāls	Kat. Nr.
Sistēma Panther	303095
Sistēma Panther Fusion System	PRD-04172
Sistēma Panther ar nepārtrauktu šķidrumu un atkritumu aizvadīšanu (Panther Plus)	PRD-06067
Panther izpildes cikla komplekts	303096
Analīzes šķīdumu komplekts Aptima (Aptima mazgāšanas šķīdums, Aptima deaktivēšanas buferšķīdums un Aptima eļļas reaģents)	303014
Aptima automātiskās noteikšanas komplekts	303013
Vairāku mēģeņu bloki (MTU)	104772-02
Panther atkritumu maisu komplekts	902731
Panther atkritumu tvertnes pārsegs	504405
Uzgaļi, 1000 µl, ar filtru, vadītspējīgi, šķidrumu uztveroši un vienreizlietojami	901121 (10612513 Tecan)
Ne visi izstrādājumi ir pieejami visos reģionos. Lai iegūtu informāciju par attiecīgo reģionu, sazinieties ar savu pārstāvi	903031 (10612513 Tecan)
	MME-04134 (30180117 Tecan)
	MME-04128
Aptima paraugu pārvešanas komplekts	301154C
Aptima paraugu pārvešanas komplekts — apdrukājams	PRD-05110
Aptima dzemdes kakla paraugu savākšanas un transportēšanas komplekts	302657
Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit	PRD-03546
Aptima caurduramie vāciņi	105668
Necaurdurami rezerves vāciņi	103036A
Rezerves vāciņi 250 testu komplektiem:	—
Šķīdumi amplifikācijas reaģentu un zondes reaģentu atšķaidīšanai	CL0041
Šķīdums enzīmu reaģenta atšķaidīšanai	501616
Mērķa tveršanas reaģents (TCR) un selekcijas reaģents	CL0040
Rezerves vāciņi 100 testu komplektiem:	—
Šķīdumi amplifikācijas reaģentu un zondes reaģentu atšķaidīšanai	CL0041
Šķīdums enzīmu reaģenta atšķaidīšanai	CL0041
Mērķa tveršanas reaģents (TCR) un selekcijas reaģents	501604
Balinātājs, no 5,0% līdz 8,25% (no 0,7 M līdz 1,16 M) nātrija hipohlorīta šķīdums	—
Vienreizlietojamie cimdi	—

Aptima pārvešanas šķīdumu komplekts (tikai SurePath paraugiem) 303658

Papildu materiāli

Materiāls	Kataloga Nr.
Hologic balinātāja pastiprinātājs tīrīšanai	302101
Siltuma bloks	—
Mēģeņu kratītājs	—

Sistēmas Panther testa procedūra

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

A. Darba vietas sagatavošana

1. Notīriet darba virsmas, uz kurām tiks sagatavoti reaģenti. Noslaukiet darba virsmas ar 2,5–3,5% (0,35–0,5 M) nātrija hipohlorīta šķīdumu. Atstādiet nātrija hipohlorīta šķīdumu uz virsmām vismaz vienu minūti un pēc tam noskalojiet ar dejonizētu ūdeni. Neļaujiet nātrija hipohlorīta šķīdumam izžūt. Pārklājiet galda virsmu, uz kuras tiks sagatavoti reaģenti un paraugi, ar tīriem absorbējošiem laboratorijas galda pārsegumiem, kuriem ir plastmasas apakšslānis.
2. Notīriet atsevišķu darba virsmu, uz kuras tiks sagatavoti paraugi. Izmantojiet iepriekš norādīto procedūru (A.1. punkts).
3. Notīriet dozēšanas pipetes. Izmantojiet iepriekš minēto tīrīšanas procedūru (A.1. punkts).

B. Jauna komplekta reaģentu sagatavošana

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

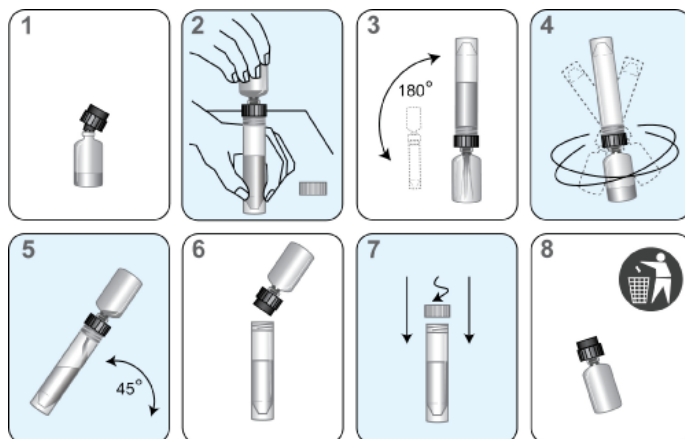
1. Pirms analīzes veikšanas amplifikācijas, fermentu un zondēšanas reaģenti ir jāizšķīdina, kombinējot liofilizēta reaģenta pudeli saturu ar atbilstošu atšķaidīšanas šķīdumu.
 - a. Pirms lietošanas ļaujiet liofilizētajiem reaģentiem sasniegt istabas temperatūru (15–30 °C).
 - b. Nodrošiniet, lai katram rekonstitūcijas šķīdumam būtu atbilstošs liofilizētais reaģents. Pirms atšķaidīšanas manšetes uzlikšanas nodrošiniet, lai atšķaidīšanas šķīdumam un reaģentam būtu atbilstoši marķējuma simboli.
 - c. Pārbaudiet partiju numurus galvenās partijas svītrkodu lapā, lai kopā tiktu izmantoti atbilstošie reaģenti. Marķējiet atšķaidīšanas šķīduma pudeli vāciņus.
 - d. Atveriet liofilizētā reaģenta stikla flakonu un cieši ievietojiet atšķaidīšanas manšetes roboto galu stikla flakona atverē (1.att., 1. darbība).
 - e. Atveriet atbilstošo atšķaidīšanas šķīduma pudeli un novietojiet tās vāciņu uz tīras un pārklātas darba virsmas.
 - f. Turot šķīduma pudeli uz galda, otru atšķaidīšanas manšetes galu cieši ievietojiet pudeles atverē (1.att., 2. darbība).
 - g. Lēni apgrieziet savienotās pudeles otrādi. Uzgaidiet, līdz šķīdums no pudeles ieplūst stikla flakonā (1.att., 3. darbība).
 - h. Paņemiet savienotās pudeles un saskaliniet tās ar virpuļveida kustību, lai rūpīgi samaisītu. Saskalinot pudeli, uzmanieties, lai neveidotos putas (1.att., 4. darbība).

- i. Pārbaudiet, vai liofilizētais reaģents ir pilnībā nonācis šķīdumā. Vēlreiz saskaliniet pudeles un pēc tam viegli sakratiet šķīdumu stikla flakonā uz priekšu un atpakaļ, lai to rūpīgi samaisītu.
- j. Vizuāli pārbaudiet, vai reaģents ir pilnībā izšķīdināts, tajā nav pulvera, kunkuļu vai viļņotu līniju.
- k. Vēlreiz lēnām sagāziet savienotās pudeles, lai viss šķīdums ieplūstu atpakaļ atšķaidīšanas šķīduma pudelē (1. attēls, 5. darbība).
- l. Noņemiet atšķaidīšanas manšeti un stikla flakonu (1.att., 6. darbība).
- m. Aizvākojiet plastmasas pudeli vai nu ar saglabāto, marķēto vāciņu, kas atbilst reaģentam, vai ar jaunu vāciņu. Neizmantojiet nesaderīgus vāciņus. Uz etiķetes uzrakstiet operatora iniciāļus un izšķīdināšanas datumu (1.att., 7. darbība).
- n. Izmetiet atšķaidīšanas manšeti un stikla flakonu (1.att., 8. darbība).
- o. Pirms ievietošanas sistēmā Panther System rūpīgi samaisiet katru reaģentu, uzmanīgi apgriežot otrādi reaģentu pudeles.

Izvēles iespēja. Papildu amplifikācijas, enzīmu un zondes reaģentu sajaukšana ir atļauta, novietojot aizvāktas plastmasas pudeles uz mēģeņu kratītāja, kas iestatīts mērenā ātrumā un slīpumā, vismaz 5 minūtes. Pārliecinieties, vai reaģenti ir rūpīgi samaisīti.

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

Brīdinājums. Lai iegūtu sagaidāmos analīzes rezultātus, reaģenti ir atbilstoši jā sajauc.



1.attēls Sistēmas Panther atšķaidīšanas process

2. Sagatavojiet darba mērķa tveršanas reaģentu (wTCR).
 - a. Nosakiet savstarpēji atbilstošās mērķa tveršanas reaģenta (TCR) un iekšējā kontrolšķīduma pudeles.
 - b. Pārbaudiet reaģentu partiju numurus galvenās partijas svītrkodu lapā, lai kopā tiktu izmantoti atbilstošie komplektā iekļautie reaģenti.
 - c. Atveriet mērķa tveršanas reaģenta (TCR) pudeli un novietojiet vāciņu uz tīras, pārsegtas darba virsmas.
 - d. Atveriet iekšējā kontrolšķīduma pudeli un ielejiet visu tās saturu mērķa tveršanas reaģenta (TCR) pudelē. Iekšējā kontrolšķīduma pudelē paliks nedaudz šķidruma.
 - e. Uzlieciet mērķa tveršanas reaģenta (TCR) pudeles vāciņu un viegli saskaliniet šķīdumu, lai samaisītu saturu. Šīs darbības laikā uzmanieties, lai neveidotos putas.

- f. Uz etiķetes uzrakstiet operatora iniciāļus un datumu.
 - g. Izmetiet iekšējā kontrolšķīduma pudeli un vāciņu.
 - h. Darba mērķa tveršanas reaģentā (wTCR) var izveidoties nogulsnes, kuru dēļ rezultāti var kļūt nederīgi tilpuma pārbaudes kļūdu dēļ. Nogulsnes var izšķīdināt, darba mērķa tveršanas reaģentu (wTCR) sildot 42–60 °C temperatūrā ne ilgāk kā 90 minūtes. Pirms lietošanas uzgaidiet, līdz darba mērķa tveršanas reaģenta (wTCR) temperatūra kļūst vienāda ar istabas temperatūru. Nelietojiet, ja joprojām ir nogulsnes.
3. Izlases reaģenta sagatavošana
- a. Pārbaudiet reaģentu partijas numuru galvenās partijas svītrkodu lapā, lai pārliecinātos, vai tas ietilpst komplektā.
 - b. Ja izlases reaģentā ir nogulsnes, sildiet izlases reaģentu 60 °C ±1 °C temperatūrā ne ilgāk kā 45 minūtes, lai veicinātu nogulšņu izšķīšanu. Uzmanīgi samaisiet pudeli ik pēc 5–10 minūtēm. Pirms lietošanas uzgaidiet, līdz izlases reaģenta temperatūra kļūst vienāda ar istabas temperatūru. Nelietojiet, ja joprojām ir nogulsnes vai saduļķojums.

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

C. Iepriekš atšķaidītu reaģentu sagatavošana

1. Pirms testa sākšanas iepriekš atšķaidītu amplifikācijas, fermentu un zondēšanas reaģentu temperatūrai ir jākļūst vienāda ar istabas temperatūru (15–30 °C).

Izvēles iespēja. Izšķīdināto amplifikācijas, enzīmu un zondes reaģentu plastmasas pudeles ar vāciņiem var novietot uz mēģeņu kratītāja, kas iestatīts mērenā ātrumā un slīpumā, vismaz uz 25 minūtēm, lai nodrošinātu to, ka reaģenti sasniedz istabas temperatūru un tiek rūpīgi sajaukti.

2. Ja atšķaidītā zondēšanas reaģentā ir nogulsnes, kas neizšķīst istabas temperatūrā, sildiet to temperatūrā līdz 60 °C 1–2 minūtes. Nelietojiet, ja ir nogulsnes vai saduļķojums.
3. Ja darba mērķa tveršanas reaģentā (wTCR) ir nogulsnes, sildiet to 42–60 °C temperatūrā ne ilgāk kā 90 minūtes. Pirms lietošanas uzgaidiet, līdz darba mērķa tveršanas reaģenta (wTCR) temperatūra kļūst vienāda ar istabas temperatūru. Nelietojiet, ja joprojām ir nogulsnes.
4. Ja izlases reaģentā ir nogulsnes, sildiet izlases reaģentu 60 °C ±1 °C temperatūrā ne ilgāk kā 45 minūtes, lai veicinātu nogulšņu izšķīšanu. Uzmanīgi samaisiet pudeli ik pēc 5–10 minūtēm. Pirms lietošanas uzgaidiet, līdz izlases reaģenta temperatūra kļūst vienāda ar istabas temperatūru. Nelietojiet, ja joprojām ir nogulsnes vai saduļķojums.
5. Pirms ievietošanas sistēmā rūpīgi samaisiet katru reaģentu, uzmanīgi apgriežot otrādi reaģentu pudeles. Apgriežot otrādi reaģentu pudeles, uzmanieties, lai neveidotos putas.
6. Nepiepildiet reaģentu pudeles līdz malām. Sistēma Panther atpazīst un noraida pudeles, kas ir piepildītas līdz malām.

D. Darbs ar paraugiem

1. Katram komplektā Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit savāktajam paraugam izpildiet tālāk norādītās darbības.
 - a. Vizuāli pārbaudiet, vai savākšanas stobriņā ir viens rozā Aptima Multitest Swab.
 - b. Pirms testēšanas sildiet Aptima Multitest Swab paraugus 75 minūtes līdz 90 °C. Šī procesa laikā paraugiem jāpaliek aizvākotiem.
2. Pirms apstrādes uzgaidiet, līdz paraugu (kalibrēšanas šķīdumi un paraugi) temperatūra kļūst vienāda ar istabas temperatūru.
3. **Nemaisiet paraugus virpuļmaisītājā.**

4. Pārbaudiet paraugu mēģenes pirms to ievietošanas statīvā. Ja paraugu mēģenē ir burbuļi vai tilpums tajā ir mazāks par parasto, centrifugējiet mēģeni piecas minūtes ar 420 relatīvo centrālās spēku, lai nodrošinātu, ka vāciņā nav palicis šķidrums.

Piezīme. Ja netiek izpildīta 4. darbība, caur parauga mēģenes vāciņu var izplūst šķidrums.

E. Sistēmas sagatavošana

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

Piezīmes par procedūru

A. Kalibrēšanas šķīdumi

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

B. Temperatūra

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

C. Cimdu talka

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

Kvalitātes kontroles procedūras

A. Izpildes cikla derīguma kritēriji

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

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

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

Nederīgs izpildes cikls ir jāatkārto.

B. Kalibrēšanas šķīduma akceptēšanas kritēriji

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

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

C. Iekšējā kontrolšķīduma robežvērtības aprēķins

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

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

D. Analīta robežvērtības aprēķins

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

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

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

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

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

Testa interpretācija

Testa rezultātus automātiski nosaka analīzes programmatūra. Testa rezultāts var būt negatīvs, pozitīvs vai nederīgs, kā to nosaka analīta iekšējā kontrolšķīduma RLU un signāla robežvērtības attiecība. Ir jāziņo par katru pirmo derīgo rezultātu. Testa rezultāts var būt nederīgs arī, ja citi parametri (nenormāla kinētiskās līknes forma) neatbilst normāliem gaidāmajiem diapazoniem. Nederīgi testa rezultāti ir jāatkārto. Ja atkārtotas pārbaudes rezultāts nav derīgs, ir jāņem jauns paraugs.

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

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

Aptima HPV testa rezultāts	Kritērijs
Negatīvs	Analīta signāla un robežvērtības attiecība ir $<0,50$ Iekšējais kontrolšķīdums $\geq$ iekšējā kontrolšķīduma robežvērtība Iekšējais kontrolšķīdums $\leq 2\,000\,000$ RLU
Pozitīvs	Analīta signāla un robežvērtības attiecība ir $\geq 0,50$ Iekšējais kontrolšķīdums $\leq 2\,000\,000$ RLU Analīts $\leq 13\,000\,000$ RLU
Nederīgs	Iekšējais kontrolšķīdums $> 2\,000\,000$ RLU vai Analīta signāla un robežvērtības attiecība ir $<0,50$, un iekšējais kontrolšķīdums $<$ iekšējā kontrolšķīduma robežvērtība vai Analīts $> 13\,000\,000$ RLU

Ierobežojumi

- A. Nav novērtēti paraugu veidi, kas atšķiras no paredzētajam lietojumam norādītajiem.
- B. Aptima HPV testa veikspēja nav novērtēta attiecībā uz personām, kas ir vakcinētas pret cilvēka papilomas vīrusu.
- C. Aptima HPV nav novērtēts attiecībā uz gadījumiem, kad pastāv aizdomas par seksuālu vardarbību.
- D. Cilvēka papilomas vīrusa infekcijas izplatība populācijā var ietekmēt veikspēju. Pozitīvās prediktīvās vērtības samazinās, veicot testēšanu populācijās ar zemu izplatību vai personām, kurām nepastāv inficēšanās risks.
- E. ThinPrep šķidrie citoloģiskie paraugi, kas satur mazāk nekā 1 ml pēc ThinPrep dzemdes kakla citoloģiskās pārbaudes plāksnītes sagatavošanas, tiek uzskatīti par neatbilstošiem Aptima HPV testiem.
- F. Nav novērtēts, kā 1 ml SurePath šķidrā citoloģiskā parauga noņemšana pirms citoloģiskās apstrādes ietekmē citoloģijas rezultātu.
- G. Testa rezultātus var ietekmēt nepareiza paraugu savākšana, uzglabāšana vai apstrāde.
- H. Iekšējais kontrolšķīdums palīdz pārraudzīt testa mērķa tveršanas, amplifikācijas un noteikšanas darbības. Tas nav paredzēts cervikālo paraugu ņemšanas atbilstības kontrolei.
- I. Negatīvs Aptima HPV testa rezultāts neizslēdz citoloģisku anomāliju iespējamību, cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II pakāpes, cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas III pakāpes vai vēža iespējamību tagad vai nākotnē.
- J. Lubrikanti, kuru sastāvā ir polikvanteriums 15, var traucēt testa darbībai, ja to koncentrācija testa paraugā pārsniedz 0,025% (t/t vai s/t).
- K. Pretsēnīšu medikamenti, kuru sastāvā ir tiokonazols, var traucēt testa darbībai, ja to koncentrācija testa paraugā pārsniedz 0,075% (s/t).
- L. Saules aizsargkrēms, kura sastāvā ir cinka oksīds, var traucēt testa darbībai, ja tā koncentrācija analīzes paraugā pārsniedz 2,5% (s/t).
- M. Hemoroīdu krēms, kura sastāvā ir cinka oksīds, bismuta oksīds un Peru balzams, var traucēt testa darbībai, ja tā koncentrācija analīzes paraugā pārsniedz 1% (s/t).
- N. Gļotas var traucēt testa darbībai, ja to koncentrācija analīzes paraugā pārsniedz 2,5% (s/t).
- O. Aptima HPV tests nodrošina kvalitatīvus rezultātus. Tāpēc nevar noteikt sakarību starp pozitīva testa signāla apmēru un mRNS ekspresijas līmeni paraugā.
- P. Augsta riska HPV mRNS noteikšana ir atkarīga no paraugā esošā kopiju skaita un to var ietekmēt paraugu ņemšanas metodes, pacienta faktori, infekcijas pakāpe un traucējošu vielu klātesamība.

- Q. HPV infekcija nelielina par citoloģisku HSIL vai esošas augstas cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) pakāpes, kā arī nelielina, ka notiks cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) II pakāpes, III pakāpes vai vēža attīstība. Lielākajai daļai sieviešu, kuras inficētas ar vienu vai vairākiem augsta riska HPV, neattīstās II vai III pakāpes cervikāla intraepiteliāla neoplāzija (CIN) vai vēzis.
- R. Citu iespējamo mainīgo faktoru, piemēram, vaginālo izdalījumu, tamponu lietošanas un mazgāšanās, kā arī paraugu ņemšanas mainīgo faktoru ietekme nav novērtēta.
- S. Šo produktu drīkst izmantot tikai darbinieki, kas saņēmuši apmācību par Aptima HPV testa lietošanu.
- T. Paraugu savstarpēja piesārņošanās var izraisīt kļūdaini pozitīvus rezultātus. Aptima HPV analīzes pārneses rādītājs neklīniskā pētījumā sistēmā Panther ir noteikts kā 0,7%.
- U. Aptima HPV testa rezultāti ir jāinterpretē kopā ar citiem laboratoriskajiem un klīniskajiem datiem, kas ir pieejami klīnikas speciālistam.
- V. Šim testam ir iespējami kļūdaini pozitīvi rezultāti. *In vitro* transkripti no zema riska cilvēka papilomas vīrusa genotipiem 26, 67, 70 un 82 demonstrēja šķērsreaktivitāti ar Aptima HPV testu.
- W. Salīdzinot pašsavāktus dzemdes kakla paraugus ar klīnicista savāktiem dzemdes kakla paraugiem, var novērot atšķirības veiktspējā. Pacientes, kuru pašsavāktajiem dzemdes kakla paraugiem ir pozitīvi rezultāti, ir jānosūta pie ārsta uz sekojošu novērtēšanu.

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

Augsta riska cilvēka papilomas vīrusa infekcijas izplatība ir ļoti mainīga, un to ietekmē vairāki faktori, no kuriem visnozīmīgākais ir vecums.^{36,37} Daudzos pētījumos tika pētīta cilvēka papilomas vīrusa izplatība, kā to nosaka cilvēka papilomas vīrusa DNS noteikšana, bet tikai dažos pētījumos ir uzrādīta izplatība, balstoties uz cilvēka papilomas vīrusa onkogēnās mRNS noteikšanu. Sievietes no dažādām medicīnas iestādēm (n=18) dažādās ģeogrāfiskajās vietās un populācijās (10 ASV štatos) piedalījās perspektīvajā klīniskajā pētījumā, kura nosaukums ir CLEAR. Kā tika noteikts, izmantojot Aptima HPV testu sistēmā Panther, klīniskajā pētījumā novērotā cilvēka papilomas vīrusa mRNS pozitīvo paraugu izplatība tika kategorizēta vispārīgi, pēc vecuma grupas un pēc testēšanas vietas. Rezultāti ir norādīti 1. tabulā attiecībā uz ASC-US (atipiskas zvīņojošas šūnas ar nenoteiktu nozīmīgumu) un NILM (negatīvs rezultāts attiecībā uz intraepiteliāliem bojājumiem vai ļaundabīgām izmaiņām) pētījumu populācijām.

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

	Pozitīvu rezultātu īpatsvars % (x/n)	
	ASC-US pētījuma populācija (≥ 21 gads)	NILM pētījuma populācija (≥ 30 gads)
Viss	42,3 (404/956)	4,7 (512/10 860)
Vecuma grupa (gadi)		
No 21 līdz 29	60,0 (251/418)	Nav piemērojams
No 30 līdz 39	38,1 (101/265)	6,8 (286/4192)
≥40	19,0 (52/273)	3,4 (226/6668)
Testēšanas vieta		
1	41,5 (134/323)	3,7 (304/8286)
2	43,1 (137/318)	9,2 (118/1285)
3	42,2 (133/315)	7,0 (90/1289)

N/A = nav attiecināms

Aptima HPV testa klīniskais pētījums ar ThinPrep šķidrajiem citoloģiskajiem paraugiem

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

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

Pētījums CLEAR — bāzes stadijas novērtēšana

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

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

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

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

Slimības statusa noteikšanā tika izmantots konsensa histoloģijas pārskata panelis, pamatojoties uz vismaz divu patoloģiju ekspertu vienošanos. Patoloģiju ekspertiem bija maskēts sieviešu HPV statuss. Viņiem bija maskēts citoloģijas statuss un citu ekspertu histoloģijas diagnozes. Ja visu trīs patologu viedokļi atšķīrās, visi trīs patologi pārskatīja plāksnītes ar daudzgalvu mikroskopu, lai

panāktu vienprātību. Lai novērstu nobīdes rašanos, pētniekiem, klīnikas speciālistiem un sievietēm HPV testa rezultāti bija maskēti līdz kolposkopijas pabeigšanai.

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

Pētījums CLEAR — apsekojuma novērtēšana

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

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

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

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

Testa veikspēja sistēmā Panther

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

		Aptima HPV tests N=937		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=863*		
Veiktspēja	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)		
≥CIN2	Visas biopsijas					
	Jutība (%)	84,6 (77/91)	(75,8, 90,6)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)	
	Specifiskums (%)	62,1 (525/846)	(58,7, 65,3)	55,8 (432/774)	(52,3, 59,3)	
	PPV (%)	19,3 (77/398)	(17,3, 21,2)	18,8 (79/421)	(17,0, 20,4)	
	NPV (%)	97,4 (525/539)	(96,0, 98,5)	97,7 (432/442)	(96,2, 98,8)	
	Izplatība (%)	9,7 (91/937)		10,3 (89/863)		
	Vadāmas biopsijas**					
	Jutība (%)	90,0 (54/60)	(79,9, 95,3)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)	
	Specifiskums (%)	60,8 (531/874)	(57,5, 63,9)	54,5 (437/802)	(51,0, 57,9)	
	PPV (%)	13,6 (54/397)	(12,0, 15,0)	13,1 (55/420)	(11,7, 14,2)	
	NPV (%)	98,9 (531/537)	(97,8, 99,6)	99,1 (437/441)	(97,9, 99,7)	
	Izplatība (%)	6,4 (60/934)		6,9 (59/861)		
	≥CIN3	Visas biopsijas				
		Jutība (%)	90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
Specifiskums (%)		59,7 (535/896)	(56,5, 62,9)	53,3 (439/824)	(49,9, 56,7)	
PPV (%)		9,3 (37/398)	(8,0, 10,3)	8,6 (36/421)	(7,4, 9,4)	
NPV (%)		99,3 (535/539)	(98,3, 99,8)	99,3 (439/442)	(98,3, 99,8)	
Izplatība (%)		4,4 (41/937)		4,5 (39/863)		
Vadāmas biopsijas**						
Jutība (%)		93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)	
Specifiskums (%)		59,1 (535/906)	(55,8, 62,2)	52,8 (440/834)	(49,4, 56,1)	
PPV (%)		6,8 (27/398)	(5,7, 7,5)	6,4 (27/421)	(5,5, 7,0)	
NPV (%)		99,6 (535/537)	(98,8, 100)	99,8 (440/441)	(98,9, 100)	
Izplatība (%)		3,1 (29/935)		3,2 (28/862)		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

		Aptima HPV tests N=937		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=863*	
Veiktspēja		Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)
21–29 gadi		N=415		N=389	
	Jutība (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Specifiskums (%)	42,5 (165/388)	(37,7, 47,5)	33,0 (120/364)	(28,3, 38,0)
	PPV (%)	10,4 (26/249)	(9,0, 11,5)	9,3 (25/269)	(8,2, 10,0)
	NPV (%)	99,4 (165/166)	(97,2, 100)	100 (120/120)	(97,5, 100)
	Izplatība (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
30–39 gadi		N=261		N=238	
	Jutība (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Specifiskums (%)	64,3 (162/252)	(58,2, 69,9)	59,8 (137/229)	(53,4, 66,0)
	PPV (%)	8,2 (8/98)	(5,0, 10,1)	7,1 (7/99)	(4,0, 9,2)
	NPV (%)	99,4 (162/163)	(97,6, 100)	98,6 (137/139)	(96,4, 99,8)
	Izplatība (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
≥40 Gadi		N=261		N=236	
	Jutība (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Specifiskums (%)	81,3 (208/256)	(76,0, 85,6)	78,8 (182/231)	(73,1, 83,6)
	PPV (%)	5,9 (3/51)	(1,6, 9,7)	7,5 (4/53)	(2,9, 10,7)
	NPV (%)	99,0 (208/210)	(98,0, 99,9)	99,5 (182/183)	(98,2, 100)
	Izplatība (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

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

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

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

Testa rezultāts	Aptima HPV tests N=937		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=863*	
	Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)	Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)
≥CIN2	Pozitīvs	19,3 (77/398) (17,3, 21,2)	18,8 (79/421) (17,0, 20,4)	8,3 (4,4, 15,8)
	Negatīvs	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	2,3 (10/442) (1,2, 3,8)	
	Izplatība (%)	9,7 (91/937)	10,3 (89/863)	
≥CIN3	Pozitīvs	9,3 (37/398) (8,0, 10,3)	8,6 (36/421) (7,4, 9,4)	12,6 (3,9, 40,6)
	Negatīvs	0,7 (4/539) (0,2, 1,7)	0,7 (3/442) (0,2, 1,7)	
	Izplatība (%)	4,4 (41/937)	4,5 (39/863)	

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

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

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

		Aptima HPV tests N=937		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=863*	
Vecums	Testa rezultāts	Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)	Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)
21–29 gadi		N=415		N=389	
	Pozitīvs	21,7 (54/249) (19,3, 23,9)	5,1 (2,4, 11,0)	20,8 (56/269) (19,0, 22,5)	8,3 (2,7, 26,1)
	Negatīvs	4,2 (7/166) (1,9, 7,7)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
	Izplatība (%)	9,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
≥CIN2 30–39 gadi		N=261		N=238	
	Pozitīvs	17,3 (17/98) (13,1, 21,1)	9,4 (2,8, 31,3)	16,2 (16/99) (11,8, 19,8)	5,6 (1,9, 16,3)
	Negatīvs	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
	Izplatība (%)	7,7 (20/261)		8,4 (20/238)	
≥40 gadi		N=261		N=236	
	Pozitīvs	11,8 (6/51) (5,6, 17,7)	6,2 (1,8, 21,1)	13,2 (7/53) (6,9, 18,7)	8,1 (2,2, 30,1)
	Negatīvs	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)		1,6 (3/183) (0,4, 3,4)	
	Izplatība (%)	3,8 (10/261)		4,2 (10/236)	
21–29 gadi		N=415		N=389	
	Pozitīvs	10,4 (26/249) (9,0, 11,5)	17,3 (2,4, 127)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Nav aprēķināms
	Negatīvs	0,6 (1/166) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
	Izplatība (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
≥CIN3 30–39 gadi		N=261		N=238	
	Pozitīvs	8,2 (8/98) (5,0, 10,1)	13,3 (1,7, 105)	7,1 (7/99) (4,0, 9,2)	4,9 (1,0, 23,2)
	Negatīvs	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
	Izplatība (%)	3,4 (9/261)		3,8 (9/238)	
≥40 gadi		N=261		N=236	
	Pozitīvs	5,9 (3/51) (1,6, 9,7)	6,2 (1,1, 36,0)	7,5 (4/53) (2,9, 10,7)	13,8 (1,6, 121)
	Negatīvs	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)		0,5 (1/183) (0,0, 1,8)	
	Izplatība (%)	1,9 (5/261)		2,1 (5/236)	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

		Aptima HPV tests N=818		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=800*	
Testa rezultāts		Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)	Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)
≥CIN2	Pozitīvs	5,2 (14/269) (3,5, 6,6)	4,8 (1,9, 12,3)	3,8 (16/416) (2,9, 4,5)	4,9 (1,4, 16,8)
	Negatīvs	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Izplatība (%)		2,4 (20/818)	2,4 (19/800)	
≥CIN3	Pozitīvs	3,7 (10/269) (2,5, 4,3)	20,4 (2,6, 159)	2,4 (10/416) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,8)
	Negatīvs	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Izplatība (%)		1,3 (11/818)	1,4 (11/800)	

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

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

		Aptima HPV tests N=818		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=800*		
Vecums	Testa rezultāts	Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)	Absolūtais risks (95% ticamības intervāls)	Relatīvais risks (95% ticamības intervāls)	
≥CIN2	30–39 gadi	N=383		N=376		
		Pozitīvs	4,6 (7/153) (2,5, 5,9)	5,3 (1,1, 25,0)	3,3 (7/215) (1,8, 4,1)	2,6 (0,6, 12,4)
		Negatīvs	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
		Izplatība (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
	≥40 Gadi	N=435		N=424		
		Pozitīvs	6,0 (7/116) (3,2, 8,5)	4,8 (1,4, 16,1)	4,5 (9/201) (2,9, 5,3)	10,0 (1,3, 78,1)
		Negatīvs	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)		0,4 (1/223) (0,0, 1,8)	
		Izplatība (%)	2,5 (11/435)		2,4 (10/424)	
	≥CIN3	30–39 gadi	N=383		N=376	
			Pozitīvs	3,3 (5/153) (1,6, 4,1)	7,5 (0,9, 63,7)	2,3 (5/215) (1,1, 2,9)
Negatīvs			0,4 (1/230) (0,0, 1,6)	0,6 (1/161) (0,0, 2,2)		
Izplatība (%)			1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
≥40 Gadi		N=435		N=424		
		Pozitīvs	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Nav aprēķināms	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Nav aprēķināms
		Negatīvs	0,0 (0/319) (0,0, 0,8)		0,0 (0/223) (0,0, 1,1)	
		Izplatība (%)	1,1 (5/435)		1,2 (5/424)	

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

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

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

	Aptima HPV tests			Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests	
	Veikspēja	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)
≥CIN2	Jutība (%)	28,4	(4,9, 51,8)	35,4	(3,8, 66,9)
	Specifiskums (%)	95,5	(95,1, 95,9)	93,7	(93,2, 94,2)
	PPV (%)	4,5	(2,7, 7,4)	3,7	(2,3, 6,1)
	NPV (%)	99,4	(98,1, 99,8)	99,5	(97,9, 99,9)
	Izplatība (%)	0,9 (0,0, 1,9)		0,9 (0,0, 1,9)	
≥CIN3	Jutība (%)	54,0	(3,6, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Specifiskums (%)	95,4	(95,0, 95,8)	93,6	(93,1, 94,1)
	PPV (%)	3,0	(1,6, 5,5)	2,3	(1,3, 4,1)
	NPV (%)	99,9	(98,3, 100)	99,9	(97,6, 100)
	Izplatība (%)	0,4 (0,0, 1,2)		0,4 (0,0, 1,3)	

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

Veiktspēja	Aptima HPV tests N=818		Cilvēka papilomas vīrusa DNS tests N=800*	
	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)
≥CIN2	Jutība (%)	70,0 (14/20)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	Specifiskums (%)	68,0 (543/798)	48,8 (381/781)	(45,3, 52,3)
	PPV (%)	5,2 (14/269)	3,8 (16/416)	(2,9, 4,5)
	NPV (%)	98,9 (543/549)	99,2 (381/384)	(98,1, 99,8)
	Izplatība (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)
≥CIN3	Jutība (%)	90,9 (10/11)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	Specifiskums (%)	67,9 (548/807)	48,5 (383/789)	(45,1, 52,0)
	PPV (%)	3,7 (10/269)	2,4 (10/416)	(1,6, 2,7)
	NPV (%)	99,8 (548/549)	99,7 (383/384)	(98,9, 100)
	Izplatība (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aptima HPV testa ar SurePath šķidrajiem citoloģiskajiem paraugiem klīniskā veikspēja

SurePath šķidrie citoloģiskie paraugi tika ņemti no sievietēm Kanādā (n=1350), kurām tika nozīmēta apsekošana viena vai vairāku anomālu dzemdes kakla citoloģiskās pārbaudes rezultātu, cilvēka papilomas vīrusa infekcijas vai cita iemesla dēļ. Katra parauga alikvotā daļa (0,5 ml) tika pārnesta uz Aptima paraugu pārvešanas mēģeni un pēc tam apstrādāta, izmantojot Aptima pārvešanas šķidrumu. Katra parauga viens replikāts tika testēts, izmantojot Aptima HPV testu. Atsevišķa katra parauga alikvotā daļa (1 ml) tika ņemta novērtēšanai, izmantojot tirdzniecībā pieejamu cilvēka papilomas vīrusa polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) testu. Klīniskais jutīgums attiecībā uz saslimšanas noteikšanu, definēts kā cervikālas intraepiteliālas neoplāzijas (CIN) III vai augstākas pakāpes histoloģijas rezultāts, tika aprēķināts Aptima HPV testam un cilvēka papilomas vīrusa polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) testam, kā norādīts 19. tabula, ar pozitīvajām un negatīvajām prediktīvajām vērtībām.

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

Veikspēja	Aptima HPV tests N=1326		Cilvēka papilomas vīrusa polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) tests N=1351	
	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)	Aprēķinātā vērtība	(95% ticamības intervāls)
Jutība (%)	89,6 (69/77)	(80,8 - 94,6)	94,8 (73/77)	(87,4 - 98,0)
Specifiskums (%)	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)
Izplatība (%)	5,8 (77/1326)		5,7 (77/1351)	

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

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

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

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

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

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

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

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

Kapa koeficients = 0,90

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

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

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

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

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

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

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

Aptima HPV analīzes klīniskā veikspēja, izmantojot Aptima Multitest Specimen Swab Specimens

Anglijā tika veikts pētījums, iesaistot sievietes vecumā no 24 līdz 64 gadiem, un tā laikā tika pierādīta Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit komplektā savākto vaginālo paraugu klīniskā veikspēja.⁴⁵ Starp atbilstošajām sievietēm (kuras atbilda iekļaušanas kritērijiem un kurām bija derīgi ārsta un pašsavākta HPV rezultāti) bija sievietes, kuras tika nosūtītas uz kolposkopiju tālākai izmeklēšanai pēc pozitīva vai nepietiekama klīnicista ievākta HPV testa rezultāta no primārās skrīninga vai agrīnas atsaukšanas ne ilgāk kā 8 nedēļas (≤ 56 dienas) pirms kolposkopijas ($n=78$), un sievietes, kuras bija vecumā no 24 līdz 64 gadiem un kurām bija jāveic vai jau bija nokavēts regulārais dzemdes kakla vēža skrīnings ($n=903$).

No katra pētījuma dalībnieka tika savākts pašsavākts paraugs un ārsta savākts paraugs. Vaginālie paraugi, kuru savākšanai izmantoja Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit, tika iepriekš sildīti 75 minūtes 90 °C temperatūrā, un pēc tam pirms apstrādes sistēmā Panther System tos atdzesēja.

Pašu savākto paraugu nosacītā relatīvā jutība tika definēta kā CIN2+ gadījumu īpatsvars, ko konstatēja, izmantojot pozitīvu klīnicista savāktu paraugu, kas arī uzrādīja pozitīvu HPV testa rezultātu pašsavāktajā paraugā, ko ieguva ikdienas kolposkopijas laikā.

Lai noteiktu nosacītu relatīvo specifiskumu sievietēm bez CIN2+, primārajā skrīninga vidē tika salīdzināts sieviešu skaits ar negatīvu pašnovērtējuma parauga testa rezultātu, kas iegūts regulāras skrīninga vizītes laikā, ar sieviešu skaitu, kurām pārī klīnicista savāktajā paraugā bija negatīvs tests.

Aprēķinātā nosacītā relatīvā jutība augstas pakāpes dzemdes kakla intraepiteliālas neoplāzijas (CIN2+) gadījumā bija 0,92 (0,86–0,96) un CIN3+ gadījumā — 1 (0,92–1,00). CIN2+ relatīvā specifiskuma novērtējums bija 0,87 (0,85–0,89).

Noteikšanas robeža (LoD) dzemdes kakla paraugos pie klīniskās robežvērtības

Kvalitatīvās noteikšanas robeža (LoD) pie klīniskās robežas ir cilvēka papilomas vīrusa RNS koncentrācija, kas nodrošina pozitīvu rezultātu (virs klīniskās robežas) 95% gadījumu. Aptima HPV analīzes kvalitatīvās noteikšanas robeža (Limit of Detection — LoD) tika noteikta, veicot *in vitro* transkriptu (IVT) atšķaidījumu paneļu testēšanu visiem 14 augsta riska genotipiem, kā arī 4 ar HPV inficētu šūnu līnijās: SiHa, HeLa, MS751 un ME180 (ATCC, Manasasa, Virdžīnija). *In vitro* transkriptu paneļiem paraugu transportēšanas videi tika pievienots *in vitro* transkripts dažādās koncentrācijās, un pēc tam pirms testēšanas tas tika atšķaidīts ar atsevišķiem negatīviem ThinPrep šķidrājiem citoloģiskajiem paraugiem. Ar cilvēka papilomas vīrusu inficētajiem šūnu paneļiem HPV negatīvajiem ThinPrep šķidrājiem citoloģiskajiem kopparaugiem tika pievienotas ar cilvēka papilomas vīrusu inficētas šūnas dažādās koncentrācijās un pēc tam atšķaidītas ar paraugu transportēšanas līdzekli pirms testēšanas. Trīsdesmit katra kopiju līmeņa replikāti tika testēti ar katru no divām reaģentu partijām, testējot kopā 60 replikātus. Testēšana tika veikta 17 dienu periodā, vienā dienā veicot 1–12 izpildes ciklus un katrā izpildes ciklā testējot piecus attiecīgā genotipa replikātus un koncentrācijas. 95% noteikšanas robeža tika aprēķināta, izmantojot katra atšķaidījuma paneļa pozitivitātes rezultātu Probit regresijas analīzi.

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

22.tabula Noteikšanas ierobežojums klienta savāktajos dzemdes kakla paraugos klīniskajā robeždatumā

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

* Kopijas uz reakciju attiecībā uz IVT un šūnas uz reakciju attiecībā uz šūnu līnijām

Noteikšanas robeža (LoD) vaginālajos paraugos pie klīniskās robežvērtības

Aptima HPV analīzes kvalitatīvās noteikšanas robeža (Limit of Detection — LoD) tika noteikta, veicot IVT atšķaidījumu paneļu testēšanu visiem 14 augsta riska genotipiem un 4 ar HPV inficētajām šūnu līnijām (SiHa, HeLa, ME180 un MS751) apkopoto HPV negatīvo pašsavāktu vaginālo paraugu matricā. Katrai negatīvajai vaginālo uztriepes paraugu matricas kopai tika pievienotas mērķa koncentrācijas, kas mazākas par LoD, vienādas ar LoD un lielākas par to. Katras koncentrācijas divdesmit replikāti tika testēti ar katru no 2 reaģentu partijām, izmantojot 2 sistēmas Panther/Panther Fusion. Kvalitatīvās noteikšanas robeža (LoD) pie klīniskās robežvērtības tika definēta kā cilvēka papilomas vīrusa RNS koncentrācija, kas nodrošināja pozitīvu rezultātu vismaz 95% gadījumā.

2. tabula norāda LoD, kas izveidota no reaģenta partijas, kura rada viskonservatīvāko (augstāko) LoD ar divpusējas 95% ticamības intervālu. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 66 un 68 bija 95% noteikšanas robežas, kas mazākas par 100 kopijām uz reakciju; HPV 52, 56, 58 un 59 bija 95% noteikšanas robežas no 100 līdz 600 kopijām uz reakciju. 4 šūnu līnijām ir 95% noteikšanas limits pie 1 vai mazāk nekā 1 šūnas uz reakciju.

23. tabula Noteikšanas robeža pašsavāktajos vaginālajos paraugos pie klīniskās robežvērtības

Mērķis	Noteikšanas robeža*	95% ticamības intervāls
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%

* Kopijas uz reakciju attiecībā uz IVT un šūnas uz reakciju attiecībā uz šūnu līnijām

Testa precizitāte

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

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

Paneļa elementu apraksti ir sniegti 24a. tabula (paneļa elementi ar gaidāmiem pozitīviem rezultātiem) un 24b. tabula (paneļa elementi ar gaidāmiem negatīviem rezultātiem) kopā ar sakritības kopsavilkumu, kā arī gaidāmiem rezultātiem un analīta signāla un robežvērtības attiecības (S/CO) vērtībām pie 2,5., 50. un 97,5. signāla un robežvērtības attiecības (S/CO) sadalījuma procentiles. Analīta signāla un robežvērtības attiecības variabilitāte attiecībā uz paneļa elementiem ar gaidāmajiem pozitīviem rezultātiem ir norādīta 25. tabula attiecībā uz 1. pētījumu un 26. tabula attiecībā uz 2. pētījumu.

24a tabula Aptima HPV testa precizitātes 1. un 2. pētījums: paneļa apraksts, pozitīvo rezultātu sakritība un analīta signāla un robežvērtības attiecības (S/CO) vērtību procentīšu sadalījums attiecībā uz paneļa elementiem ar gaidāmiem pozitīviem rezultātiem

Paneļa apraksts (kopijas vai šūnas uz reakciju)	1. pētījums (3 testēšanas centri)				2. pētījums (1 testēšanas centrs)			
	Pozitīvo rezultātu sakritība % (95% ticamības intervāls)	Analīta signāla un robežvērtības attiecība (S/CO) Procentile			Pozitīvo rezultātu sakritība % (95% ticamības intervāls)	Analīta signāla un robežvērtības attiecība (S/CO) Procentile		
		2,5	50	97,5		2,5	50	97,5
HPV augsti pozitīvs klīniskais paraugs 1	100 (107/107) (96,5, 100)	21,16	29,64	33,63	100 (161/161) (97,7, 100)	22,50	26,84	30,67
HPV augsti pozitīvs klīniskais paraugs 2	100 (107/107) (96,5, 100)	25,98	29,77	36,03	100 (162/162) (97,7, 100)	25,00	28,61	33,99
16. tipa HPV IVT (1830 kopijas)	100 (107/107) (96,5, 100)	10,45	11,18	12,40	100 (161/161) (97,1, 100)	10,40	11,07	11,75
18. tipa HPV IVT (1550 kopijas)	100 (107/107) (96,5, 100)	13,09	14,55	18,08	100 (162/162) (97,7, 100)	11,26	13,47	15,63
HPV zemi pozitīvs klīniskais paraugs 1	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	0,00	9,93	11,03	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)	0,00	9,53	10,95
HPV zemi pozitīvs klīniskais paraugs 2	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	0,00	7,30	16,63	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)	0,00	7,56	19,67
HPV zemi pozitīvs klīniskais paraugs 3	100 (108/108) (96,6, 100)	2,80	10,19	17,08	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)	1,14	9,53	15,38
HPV zemi pozitīvs klīniskais paraugs 4	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	0,00	4,48	11,16	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)	0,00	4,66	12,00
16. tipa HPV IVT (183 kopijas)	100 (102/102) (96,4, 100)	10,03	11,14	11,97	100 (162/162) (97,7, 100)	10,24	11,05	11,85
18. tipa HPV IVT (155 kopijas)	100 (108/108) (96,6, 100)	4,87	12,01	15,21	100 (159/159) (97,6, 100)	7,82	11,59	13,84
MS751 šūnas (0,63 šūnas)	100 (108/108) (96,6, 100)	5,90	10,99	14,00	100 (162/162) (97,7, 100)	5,61	10,14	12,26
HeLa šūnas (0,35 šūnas)	100 (108/108) (96,6, 100)	1,43	6,19	13,28	100 (162/162) (97,7, 100)	3,24	7,88	12,58
SiHa šūnas (0,90 šūnas)*	87,9 (94/107) (80,3, 92,8)	0,00	9,80	11,04	89,5 (145/162) (83,8, 93,3)	0,00	9,19	10,94

IVT = *in vitro* transkripts

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

24b tabula: Aptima HPV testa precizitātes 1. un 2. pētījums: paneļa apraksts, negatīvo rezultātu sakritība un analīta signāla un robežvērtības attiecības (S/CO) vērtību procentiļu sadalījums attiecībā uz paneļa elementiem ar gaidāmiem negatīviem rezultātiem

Paneļa apraksts (kopijas vai šūnas uz reakciju)	1. pētījums (3 testēšanas centri)				2. pētījums (1 testēšanas centrs)			
	Negatīvo rezultātu sakritība % (95% ticamības intervāls)	Analīta signāla un robežvērtības attiecība (S/CO) Procentile			Negatīvo rezultātu sakritība % (95% ticamības intervāls)	Analīta signāla un robežvērtības attiecība (S/CO) Procentile		
		2,5	50	97,5		2,5	50	97,5
MS751 šūnas (0,005 šūnas)	87,0 (94/108) (79,4, 92,1)	0,00	0,00	4,37	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)	0,00	0,00	2,25
SiHa šūnas (0,008 šūnas)	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,53	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)	0,00	0,00	7,56
HeLa šūnas (0,02 šūnas)	70,4 (76/108) (61,2, 78,2)	0,00	0,00	3,95	67,3 (109/162) (59,8, 74,0)	0,00	0,12	6,35
HPV negatīvs klīniskais paraugs 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,33	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,07
HPV negatīvs klīniskais paraugs 2	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	0,00	0,00	1,21	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,05
PreservCyt šķīdums 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,15	100 (162/162) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,06
PreservCyt šķīdums 2	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	0,00	0,00	0,22	100 (161/161) (97,7, 100)	0,00	0,00	0,09

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

Paneļa apraksts (kopijas vai šūnas uz reakciju)	n	Vidējā signāla un robežvērtības attiecība	Starp instrumentiem		Starp operatoriem		Starp partijām		Starp darbu sarakstiem		Darbu sarakstos		Kopā	
			SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)
Cilvēka papilomas vīrusa augsti pozitīvs klīniskais paraugs 1	107*	29,34	0,00	0,0	0,00	0,0	1,43	4,9	1,87	6,4	1,49	5,1	2,79	9,5
Cilvēka papilomas vīrusa augsti pozitīvs klīniskais paraugs 2	107*	30,09	0,55	1,8	0,00	0,0	1,06	3,5	0,73	2,4	2,21	7,3	2,61	8,7
HPV 16 <i>in vitro</i> transkripts (1830 kopijas)	107*	11,20	0,09	0,8	0,16	1,4	0,03	0,3	0,14	1,3	0,46	4,1	0,52	4,6
HPV 18 <i>in vitro</i> transkripts (1550 kopijas)	107*	14,89	0,18	1,2	0,00	0,0	0,20	1,3	0,14	0,9	1,53	10,3	1,56	10,5
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 1	107*	8,24	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,23	39,2	3,23	39,2
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 2	108	7,07	0,00	0,0	0,41	5,8	0,00	0,0	0,00	0,0	4,57	64,7	4,59	65,0
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 3	108	10,23	0,26	2,5	0,00	0,0	0,00	0,0	1,32	12,9	3,23	31,6	3,49	34,2
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 4	108	4,68	0,50	10,7	0,20	4,2	0,00	0,0	0,99	21,1	3,02	64,6	3,22	68,9
HPV 16 <i>in vitro</i> transkripts (183 kopijas)	102*	11,09	0,08	0,7	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	2,3	0,54	4,9	0,61	5,5
HPV 18 <i>in vitro</i> transkripts (155 kopijas)	108	11,78	0,00	0,0	0,43	3,7	0,00	0,0	1,12	9,5	1,97	16,7	2,30	19,6
MS751 šūnas (0,63 šūnas)	108	10,73	0,00	0,0	0,59	5,5	0,72	6,7	0,82	7,6	1,86	17,3	2,23	20,8
HeLa šūnas (0,35 šūnas)	108	6,78	0,00	0,0	0,56	8,3	0,00	0,0	1,23	18,2	3,08	45,5	3,37	49,7
SiHa šūnas (0,90 šūnas)	107*	7,74	0,37	4,8	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	3,85	49,8	3,87	50,1

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

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

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

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

Paneļa apraksts (kopijas vai šūnas uz reakciju)	n	Vidējā signāla un robežvērtības attiecība	Starp instrumentiem		Starp operatoriem		Starp partijām		Starp darbu sarakstiem		Darbu sarakstos		Kopā	
			SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)
Cilvēka papilomas vīrusa augsti pozitīvs klīniskais paraugs 1	161*	26,81	0,75	2,8	0,00	0,0	0,91	3,4	0,48	1,8	1,84	6,9	2,24	8,3
Cilvēka papilomas vīrusa augsti pozitīvs klīniskais paraugs 2	162	28,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,96	3,3	0,65	2,3	2,35	8,2	2,62	9,1
HPV 16 <i>in vitro</i> transkripts (1830 kopijas)	161*	11,07	0,14	1,2	0,00	0,0	0,05	0,5	0,16	1,4	0,32	2,9	0,39	3,5
HPV 18 <i>in vitro</i> transkripts (1550 kopijas)	162	13,34	0,14	1,1	0,12	0,9	1,00	7,5	0,31	2,3	0,75	5,6	1,31	9,8
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 1	162	7,57	0,56	7,5	0,55	7,3	0,63	8,3	0,00	0,0	3,61	47,7	3,75	49,5
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 2	162	7,59	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	5,25	69,2	5,25	69,2
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 3	161*	8,83	0,00	0,0	0,00	0,0	0,26	3,0	0,00	0,0	3,48	39,4	3,49	39,5
Cilvēka papilomas vīrusa zemi pozitīvs klīniskais paraugs 4	162	4,95	0,00	0,0	0,00	0,0	0,75	15,2	0,00	0,0	3,35	67,6	3,43	69,3
HPV 16 <i>in vitro</i> transkripts (183 kopijas)	162	11,02	0,13	1,2	0,11	1,0	0,12	1,1	0,13	1,2	0,54	4,9	0,59	5,4
HPV 18 <i>in vitro</i> transkripts (155 kopijas)	159*	11,40	0,16	1,4	0,17	1,5	1,21	10,6	0,23	2,0	1,17	10,3	1,72	15,0
MS751 šūnas (0,63 šūnas)	162	9,87	0,76	7,7	0,00	0,0	0,65	6,6	0,65	6,6	1,41	14,3	1,85	18,7
HeLa šūnas (0,35 šūnas)	162	7,80	0,55	7,0	0,00	0,0	0,85	10,9	0,00	0,0	2,44	31,3	2,65	33,9
SiHa šūnas (0,90 šūnas)	162	7,30	0,32	4,3	0,00	0,0	0,93	12,7	1,04	14,3	3,49	47,8	3,77	51,7

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

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

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

Šķērsreaktivitāte

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

Aptima HPV analīzes analītiskais specifiskums tika novērtēts, izmantojot PreservCyt šķīdumu, kas atšķaidīts paraugu transportēšanas vidē (*specimen transport media* — STM) ar attiecību 1:2,9 un kam pievienota baktēriju kultūra, raugs vai sēnītes; vīrusu kultūra vai zema riska HPV *in vitro* transkripti. Organismi un testa koncentrācijas ir norādītas 27. tabula. Pētījuma kritēriji attiecībā uz mikroorganismu klātbūtnes ietekmi uz specifiskumu novērtējumu bija balstīti uz pozitivitāti. Tika novērota šķērsreaktivitāte ar zema riska HPV 26., 67., 70. un 82. genotipiem, bet ne ar jebkuru citu testēto organismu.

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

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

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

Mikroorganisms	Testa koncentrācija bez šķērsreaktivitātes	Mikroorganisms	Testa koncentrācija bez šķērsreaktivitātes
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus gasseri</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Ureaplasma parvum</i> *	1x10 ⁶ genomiskas kopijas/ml
<i>Lactobacillus iners</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁸ CFU/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	1x10 ⁸ CFU/ml		
Raugi/viensūņi			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁸ CFU/ml	<i>Pichia fermentans</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i> *	1x10 ⁶ CFU/ml	<i>Trichomonas tenax</i> *	1x10 ⁶ šūnas/ml**
<i>Pentatrichomonas hominis</i> *	1x10 ⁶ šūnas/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1x10 ⁷ šūnas/ml
Vīrusi			
Adenovīruss 2	1x10 ⁷ vp/ml	Herpes vīruss [herpes simplex], 1. tips	2,5x10 ⁵ TCID ₅₀ /ml
Adenovīruss 40*	1x10 ⁵ genomiskas kopijas/ml	Parastais herpes vīruss 2	5x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml
Citomegalovīruss	5,6x10 ² TCID ₅₀ /ml	HIV-1	1,0x10 ⁶ kopijas/ml
Epšteina-Barra vīruss	4,3x10 ⁶ vp/ml	SV40	1,2 x10 ⁴ TCID ₅₀ /ml
Cilvēka papilomas vīrusa genotipi, kas nav mērķa diapazonā			
HPV 6	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	HPV 61	2,5x10 ⁶ kopijas/ml
HPV 11	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	HPV 67	1 kopija/ml
HPV 26	2,5 kopijas/ml	HPV 69	2,5x10 ⁶ kopijas/ml
HPV 30	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	HPV 70	1 kopija/ml
HPV 34	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	HPV 71	2,5x10 ⁶ kopijas/ml
HPV 42	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	HPV 73	2,5x10 ⁶ kopijas/ml
HPV 43	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	HPV 81	2,5x10 ⁶ kopijas/ml
HPV 44	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	HPV 82	1 kopija/ml
HPV 53	2,5x10 ⁶ kopijas/ml	HPV 85	2,5x10 ⁶ kopijas/ml
HPV 54	2,5x10 ⁶ kopijas/ml		

v.d. = vīrusa daļiņas, KVV = kolonijas veidojošas vienības, TCID₅₀ = audu kultūras inficējošā deva 50

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

* Papildu organismi tika novērtēti pašsavāktos vaginālajos paraugos attiecībā uz šķērsreaktivitāti un mikrobu mijiedarbību. STM vidē bez SiHa šūnām vai ar tām (attiecībā 3X LoD) tika testēts panelis, ko veidoja 15 organismi. Norādītajās koncentrācijās nevienam no organismiem netika novērota šķērsreaktivitāte vai mikrobu mijiedarbība.

** *Trichomonas tenax* netika novērota krusteniska reaktivitāte. Kaut gan *Trichomonas tenax* klātbūtnē tika uzturēta 100% pozitivitāte pret HPV mērķi (SiHa šūnas ar 3X LoD), tika novērota S/CO vērtību samazināšanās, kas atjaunojās pēc atkārtotas testēšanas pie 1x10⁵ šūnas/ml.

Aptima HPV analīzes analītiskais jutīgums mikroorganismu klātbūtnē tika novērtēts ar tādu pašu paneli, kāds aprakstīts 27. tabulā un kuram arī tika pievienotas zemas koncentrācijas ar HPV inficētas SiHa šūnas (viena šūna uz reakciju). Pētījuma kritēriji attiecībā uz mikroorganismu klātbūtnes ietekmi uz jutīgumu novērtējumu bija balstīti uz pozitivitāti. Aptima HPV analīzi neietekmēja neviens no testētajiem organismiem.

Traucējumi

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

28. tabula norādītās vielas tika atsevišķi pievienotas PreservCyt šķīdumā ar 1% un 10% t/t vai s/t, atšķaidītas paraugu transportēšanas vidē (STM) un pēc tam testētas, izmantojot Aptima HPV analīzi. Visas vielas tika testētas ar HPV inficētu šūnu kultūras klātbūtnē (SiHa, trīs šūnas uz reakciju) vai bez šādas klātbūtnes. Traucējumi tika novēroti ar diviem no septiņiem lubrikantiem, kuru sastāvā ietilpa polikvatērijs 15, un vienu no pieciem pretsēnīšu medikamentiem, kura sastāvā ietilpa tiokonazols. Ar citām testētajām vielām traucējumi netika novēroti.

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

Produktu kategorija	Produkta zīmols vai veids	Lielākā testētā koncentrācija*, kas neietekmēja analīzes veikspēju
Lubrikants	KY Sensual Mist	10% t/t
	KY Warming Jelly	10% s/t
	KY Warming Liquid	10% t/t
	Zīmola CVS lubrikants	10% s/t
	Zīmola Target Brand sildošais masāžas losjons un lubrikants	10% t/t
	Astroglide Personal Lubricant**	0,3% s/t (0,075% s/t no testa parauga)
	Target Brand Lubricating Liquid**	0,1% t/t (0,025% t/t no testa parauga)
Spermicīds	Gynol II Vaginal Contraceptive Original Formula	10% s/t
	Gynol II Vaginal Contraceptive Extra Strength	10% s/t
	Delfen Vaginal Contraceptive Foam	10% s/t
	Encare Vaginal Contraceptive	10% s/t
	Conceptrol Vaginal Contraceptive	10% s/t
Pretsēnišu/ pretniezes medikamenti	Vagisil Maximum Strength	10% s/t
	Monistat Soothing Care	10% s/t
	Monistat 3 Combination Pack	10% s/t
	Zīmola Target tiokonazols 1	0,3% s/t (0,075% s/t no testa parauga)
	Target Brand Miconazole 3	10% s/t
Antibiotisks gels[†]	Metronidazola gels	123 µg/ml
Pretvīrusu krēms[†]	Zovirax (Acyclovir) Cream	66 µg/ml
	Abreva Cold Sore Cream	5% s/t
Hemoroīdu krēms[†]	Anusol Hemorrhoid Cream ^{††}	1% s/t
	Preparation H Hemorrhoid Cream	5% s/t
Steroīdu krēms[†]	Cortizone-10 Max Strength Itch Relief Cream	5% s/t
Skalotājs[†]	Dynarex Povidone-Iodine Prep Antiseptic Solution	5% t/t
	Summer's Eve Vaginal Douche, Extra Cleansing Vinegar and Water	5% t/t
	Summer's Eve Odor Reduction Douche	5% s/t
Sieviešu intīmās mazgāšanas līdzeklis[†]	Summer's Eve Cleansing Wash	5% t/t
	Vagisil Dry Wash	5% t/t
Aromātu mazinošs gels[†]	RepHresh Odor Eliminating Gel	5% t/t
Roku dezinfekcijas līdzeklis[†]	Germ-X Hand Sanitizer	5% s/t
Roku ziepes[†]	Dial Antibacterial Liquid Hand Soap	5% s/t
	Method Gel Hand Soap	5% s/t

28.tabula Vietas, kas tika testētas attiecībā uz iespējamiem Aptima HPV analīzes traucējumiem (*turpinājas*)

Produktu kategorija	Produkta zīmols vai veids	Lielākā testētā koncentrācija*, kas neietekmēja analīzes veikspēju
Losjons[†]	NIVEA Body Lotion	5% s/t
	CeraVe Moisturizing Lotion	5% s/t
Saules aizsargkrēms[†]	Neutrogena Sunscreen Lotion	5% s/t
	NIVEA Moisturizing Sun Lotion	5% s/t
	Coppertone Sport Mineral Sunscreen Lotion ^{**}	2,5% s/t
Ledus etiķskābe	EMD M/N AX0073-11	10% t/t
Pilnasinis	Pilnasinis	10% t/t
Ģļotas[†]	No cūkām iegūts mucīns ^{**}	2,5% s/t
Intravaginālie hormoni[†]	Estradiols (estrogēns)	7,5 pg/ml
	Progesterons	0,18 mg/ml
Sēklas šķidrums[†]	Sēklas šķidrums	5% t/t
Leikocīti[†]	Leikocīti	1x10 ⁶ šūnas/ml

* Koncentrācija PreservCyt šķīduma paraugā; testa parauga koncentrācija ir 1/4 no koncentrācijas, kas rodas, pārnesot PreservCyt šķīduma paraugu uz pārvešanas stobriņu, kas satur STM.

** Lubrikanti, kuru sastāvā ir polikvaternijs 15.

[†]Papildu vielas tika novērtētas attiecībā uz traucējumiem pašsavāktajos vaginālajos paraugos. STM vidē bez SiHa šūnām vai ar tām (attiecībā 3X LoD) tika testēts panelis, ko veidoja 15 vielas.

^{**}Traucējumi tika novēroti ar tālāk uzskaitītajiem vienumiem, ja koncentrācija bija lielāka par norādīto: hemoroīdu krēms (satur cinka oksīdu, bismuta oksīdu un Peru balzamu) koncentrācijā 1% s/t, saules aizsargkrēms (satur cinka oksīdu) koncentrācijā 2,5% s/t un ģļotas koncentrācijā 2,5% s/t.

Bibliogrāfija

1. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. **110(5)**:525-41.
2. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. **108(3)**:329-33. Erratum in: *Int J Cancer*. **108(6)**:945.
3. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. **189**:12-19.
4. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **90(12)**:5583-7.
5. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., 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 (HP validāta cilvēka papilomas vīrusa testēšana ar DNS un mRNS analīzēm pašsavāktos paraugos dzemdes kakla skrīnīgā: testa raksturlielumu salīdzinājums trīs pašsavākšanas ierīcēs.). *British journal of cancer*, 133(5), 665–673.

Kontaktinformācija un pārskatīto izdevumu vēsture



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

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

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

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

SurePath un PrepStain ir uzņēmuma BD preču zīmes.

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

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

©2016–2026 Hologic, Inc. Visas tiesības paturētas.

AW-22202-2901 Red. 003

04.2026.

Redakciju vēsture	Datums	Apraksts
AW-22202-2901 Red. 001	2023. gada marts	- Aptima™ HPV Assay (Sistēma Panther™) lietošanas pamācība AW-22202 Pārsk. izd. 001 izveidota, balstoties uz AW-14517 Pārsk. izd. 007, lai nodrošinātu atbilstību normatīvajiem aktiem, IVDR. - Atjaunināts paredzētais lietojums un izņemtas atsauces par lietošanu Tigris DTS sistēmā. - Pievienots drošuma un veiktspējas kopsavilkums. - Atjaunināta informācija par bīstamību atbilstoši ES klasifikācijai. - Atjauninātas sadaļas “Brīdinājumi un piesardzības pasākumi”, “Reaģentu uzglabāšanas un apstrādes prasības”, “Paraugu ņemšana un uzglabāšana”, “Komplektācijā iekļautie reaģenti un materiāli”, “Nepieciešamie materiāli, kas pieejami atsevišķi”, “Sistēmas Panther testa procedūra”, “Ierobežojumi”, tabulas sadaļā “Analīzes precizitāte”, “Šķērsreaktivitāte”, “Traucējumi” un “Bibliogrāfija”. - Atjaunināta kontaktinformācija, tostarp: Pārstāvis EK, CE marķējums, informācija par pārstāvi Austrālijā un tehniskā atbalsta informācija. - Dažādi stila un formatējuma uzlabojumi.
AW-22202-2901 Red. 002	2024. gada augusts	Atjaunināta klīniskās veiktspējas SurePath paraugu tabula.

Redakciju vēsture	Datums	Apraksts
AW-22202-2901 Red. 003	2026. gada aprīlis	• Pievienota informācija par drošumu, piemēram, standarta paraugprakses un universālie piesardzības pasākumi • Atjaunināta SDS tabula • Atjauninātas instrukcijas par jauna komplekta reaģentu sagatavošanu • Atjaunināta sadaļa "Ierobežojumi" • Pievienota sadaļa par Aptima HPV analīzes klīnisko veikspēju, izmantojot Aptima Multitest Specimen Swab • Atjaunināta vielu mijiedarbības un mikroorganisma/koncentrācijas tabula • Noņemtas sadaļas Pirmscitoloģijas un pēccitoloģijas ThingPrep apstrādātājs • Atjaunināta bibliogrāfiskā informācija