

## Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

*In vitro* -diagnostiseen käyttöön.  
Ainoastaan vientiin Yhdysvalloista.

<b>Yleistietoja</b> .....	<b>2</b>
Käyttötarkoitus .....	2
Testin yhteenveto ja kuvaus .....	2
Toimenpiteen periaatteet .....	3
Varoitukset ja varotoimet .....	4
Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset .....	5
Potilasnäytteen kerääminen ja säilytys .....	6
<b>Testin tulkinta</b> .....	<b>20</b>
<b>Rajoitukset</b> .....	<b>21</b>
<b>Tigris DTS System -järjestelmän odotetut tulokset: Korkean riskin HPV mRNA:n esiintyvyys</b> .....	<b>22</b>
<b>Tigris DTS System -järjestelmän määrittelyn suorituskyky</b> .....	<b>23</b>
<b>Panther System -järjestelmän odotetut tulokset: Korkean riskin HPV mRNA:n esiintyvyys</b> .....	<b>42</b>
<b>Panther System -järjestelmän määrittelyn suorituskyky</b> .....	<b>43</b>
<b>Viiteluettelo</b> .....	<b>60</b>

### Tigris™ DTS™ System -järjestelmä

<b>Tigris DTS System -järjestelmä</b> .....	<b>8</b>
Toimitetut reagenssit ja materiaalit .....	8
Tarvittavat materiaalit, jotka ovat saatavilla erikseen .....	9
Tigris DTS System -järjestelmän testausmenetelmä .....	10
Toimenpiteeseen liittyviä huomautuksia .....	12

### Panther™ System -järjestelmä

<b>Panther System -järjestelmä</b> .....	<b>13</b>
Toimitetut reagenssit ja materiaalit .....	13
Tarvittavat materiaalit, jotka ovat saatavilla erikseen .....	14
Panther System -järjestelmän testausmenetelmä .....	15
Toimenpiteeseen liittyviä huomautuksia .....	17

## Yleistietoja

### Käyttötarkoitus

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay (Aptima HPV 16 18/45 -genotyyppimääritys) on *in vitro* -nukleinihappomonistustesti E6/E7-viruksen lähetti-RNA:n (mRNA) kvalitatiiviseen tunnistamiseen ihmisen papillomaviruksen (human papillomavirus, HPV) korkean riskin tyypeistä 16, 18 ja 45 sellaisten naisten näytteistä, joiden Aptima HPV assayn tulokset ovat positiivisia. HPV mRNA tunnistetaan nestepohjaisista sytologisista kohdunkaulan papanäytteistä, jotka otetaan PreservCyt™-liuosta sisältäviin ThinPrep™-ampulleihin ennen tai jälkeen papaprosessointia tai potilasnäytteistä, jotka otetaan Aptima Cervical Specimen Collection and Transport -tarvikesarjalla (CSCT). SurePath-säilytysnesteeseen kerätyt kohdunkaulanäytteet voidaan testata Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla. Määrittystä käytetään Tigris DTS System- ja Panther System -järjestelmien kanssa.

### Testin yhteenveto ja kuvaus

Kohdunkaulan syöpä on yksi yleisimmistä naisten syövästä maailmassa. HPV on syynä yli 99 %:iin kaikista kohdunkaulan syöpätapauksista.<sup>1,2,3</sup> HPV on yleinen sukupuoliteitse välittyvä DNA-virus ja se koostuu yli 100 genotyypistä.<sup>4</sup>

HPV:n virusperimä on kaksijuosteinen pyöreä DNA ja pituudeltaan noin 7900 emäsparia. Perimällä on kahdeksan päällekkäistä avointa lukukehystä. Aikaisia (E) geenejä on kuusi, myöhäisiä (L) geenejä kaksi ja yksi kääntämätön pitkä kontrollialue. L1- ja L2-geenit koodaavat suuret ja pienet kapsidiproteiinit. Aikaiset geenit säätelevät HPV-viruksen replikointia. E6- ja E7-geenit korkean riskin HPV-genotyypeistä tunnetaan nimellä onkogeeneit. E6-/E7-geenien polysistronisesta mRNA:sta tulleet proteiinit muuttavat solun p53- ja retinoblastoomaproteiinin toimintoja, mikä johtaa solukierron tarkistuspisteiden häiriintymiseen ja solun perimän instabiliteettiin.<sup>5,6</sup>

Neljätoista HPV-genotyyppiä pidetään patogeenisena tai korkeana riskinä kohdunkaulan taudin etenemiselle.<sup>7</sup> Useat tutkimukset ovat yhdistäneet genotyypit 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68 taudin etenemiseen.<sup>2,5,8</sup> Potilailla, joilla on yhtä näitä tyypejä olevaa jatkuvaa infektiota, on suurempi riski sairastua vakavaan kohdunkaulan dysplasiaan tai kohdunkaulan syöpään.<sup>7,9</sup>

Tutkimukset ovat osoittaneet, että erityyppiset korkean riskin HPV-genotyypit edustavat eritasoista riskiä vakavan dysplasian tai kohdunkaulan syövän kehittymiselle. Maailmanlaajuisesti HPV-tyypit 16, 18 ja 45 liitetään noin 80 %:iin kaikista invasiivisista kohdunkaulan syövästä.<sup>2,10</sup> Näitä tyypejä löydetään 75 %:lla kaikista levyepiteelikarsinoomista, ja enemmistö (85 %) näistä infektiosta on tyyppiä 16. Adenokarsinoomien kyseessä ollen HPV-tyyppejä 16, 18 ja 45 esiintyy 80–94 %:lla kaikista tapauksista ja melkein puolet näistä infektiosta ovat tyyppiä 18 ja 45.<sup>2,10</sup> HPV-tyypin 18 esiintyvyyden kohdunkaulan syövän aikaisessa vaiheessa on raportoitu liittyvän huonoon ennusteeseen.<sup>11</sup> HPV-tyyppejä 18 ja 45 on raportoitu vähän syöpää edeltävissä leesioissa, mikä voi johtua piilossa olevista leesioista kohdunkaulakanavassa, johon kolposkooppisessa tutkimuksessa ei päästä.<sup>12</sup> HPV-tyypin 16 ja/tai 18 infektiosta kärsivillä naisilla on kumulatiivinen kohdunkaulan syövän kehittymisriski 10-kertainen verrattuna taudin kehittymisriskiin muista korkean riskin tyypeistä johtuen.<sup>13,14,15</sup>

## Toimenpiteen periaatteet

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayhyn kuuluu kolme päävaihetta, jotka tapahtuvat yhdessä putkessa: kohteen sieppaus, kohteen monistus transkriptiovälitteisellä monistuksella (Transcription-Mediated Amplification, TMA),<sup>16</sup> ja monistustuotteiden (amplikon) tunnistushybridisaatio suojelemäärityksellä (Hybridization Protection Assay, HPA).<sup>17</sup> Määrityksessä on sisäinen kontrolli (Internal Control, IC), joka monitoroi nukleiinihapon sieppausta, monistusta ja tunnistusta sekä käyttäjän tai instrumentin virhettä.

Potilasnäytteet kerätään tai siirretään putkeen, jossa on näytteensiirtoainetta (Specimen Transport Media, STM) joka hajottaa solut, vapauttaa mRNA:n ja suojaa sitä rappeutumiselta säilytyksen aikana. Kun Aptima HPV 16 18/45 genotype assay tehdään, kohde-mRNA eristetään potilasnäytteestä sieppausoligomeereillä, jotka on linkitetty magneettisiin mikrohiukkasiin. Sieppausoligomeerit sisältävät sekvenssejä, jotka täydentävät tiettyjä HPV mRNA:n kohdemolekyylien alueita, sekä deoksiadenosiinitähteitä sisältävän ketjun. Hybridisaatiovaiheen aikana sieppausoligomeerien sekvenssispesifiset alueet sitoutuvat HPV mRNA:n kohdemolekyyliin erityisalueisiin. Sieppausoligomeeri-kohde-kompleksi siepataan sitten liuoksesta alentamalla reaktion lämpötila huoneenlämpötilan tasolle. Tämä lämpötilan alentaminen mahdollistaa hybridisaation sieppausoligomeerin deoksiadenosiinialueen ja magneettisiin partikkeleihin kovalentisti kiinnittyneiden polydeoksitymidiinimolekyylien välillä. Mikropartikkelit, mukaan lukien niihin sitoutuneet siepatut HPV mRNA:n kohdemolekyyli, vedetään reaktioputken sivuun magneettien avulla, ja supernatantti aspiroidaan. Partikkelit pestään jäljellä olevan potilasnäytteen matriisiin poistamiseksi, joka saattaa sisältää monistuksen estäjiä.

Kun kohteen sieppaus on suoritettu, HPV mRNA monistetaan TMA:lla, transkriptiopohjaisella nukleiinihapon monistusmenetelmällä, joka käyttää kahta entsyymiä, Moloney Murine -leukemiaviruksen (MMLV) käänteistranskriptaasia ja T7 RNA -polymeraasia. Käänteistranskriptaasia käytetään tuottamaan DNA-kopio kohteen mRNA-sekvenssistä, joka sisältää T7 RNA -polymeraasin promoottorisekvenssin. T7 RNA -polymeraasi tuottaa useita kopioita RNA-amplikonista DNA:n kopiotemplaattista.

Amplikonin havaitseminen tapahtuu HPA:n avulla käyttäen yksiketjuisia nukleiinihappokoettimia, joissa on amplikonia täydentäviä kemiluminesenssileimoja. Leimatut nukleiinihappokoettimet hybridisoituvat erityisesti amplikoniin. Valintareagenssi erottaa hybridisoidut ja hybridisoitumattomat koettimet toisistaan inaktiivomalla hybridisoitumattomien koettimien leiman. Tunnistusvaiheen aikana leimatuista RNA-DNA-hybrideistä lähtevä valo mitataan fotonisignaaleina, joita kutsutaan nimellä suhteelliset valoyksiköt (Relative Light Units, RLU) luminometrissä. Lopulliset määritystulokset tulkitaan analyysin signaalin ja raja-arvon suhteen (signal-to-cutoff, S/CO) perusteella.

Sisäinen kontrolli (internal control, IC) lisätään jokaiseen reaktioon kohteen poimintareagenssin avulla. Sisäinen kontrolli (internal control, IC) monitoroi määrityksen kohteen sieppaus-, monistus- ja tunnistusvaiheita. Kaksoiskineettinen määrittäminen (Dual Kinetic Assay, DKA) on menetelmä, jota käytetään erottelemaan HPV- ja IC-signaalit.<sup>18</sup> IC- ja HPV 16 -amplikon tunnistetaan koettimilla, joissa on nopea valonsäteily (flasher). Kunkin reaktion IC-signaali erotetaan HPV 16 -signaalista valonsäteilyn suuruusluokan mukaan. HPV 18- ja 45 -spesifiset amplikonit tunnistetaan koettimilla, joiden valonsäteilyn kinetiikka on suhteellisesti hitaampi (glower).

## Varoitukset ja varotoimet

- A. *In vitro* -diagnostiseen käyttöön.
- B. Erityisiä instrumentteja koskevia lisävaroituksia ja varotoimia on *Tigris DTS System Operator's Manual* (Tigris DTS System -järjestelmän käyttäjän oppaassa) tai *Panther System Operator's Manual* (Panther System -järjestelmän käyttäjän oppaassa).

## Laboratorioon liittyvää

- C. Käytä ainoastaan toimitettuja tai määriteltyjä kertakäyttöisiä laboratoriovälineitä.
- D. Käytä tavanomaisia laboratoriovarotoimia. Määrätyillä työalueilla ei saa syödä, juoda tai polttaa savukkeita. Käytä kertakäyttöisiä talkittomia käsineitä, silmäsuojusta ja laboratoriotakkeja käsitellessäsi potilasnäytteitä ja tarvikesarjan reagensseja. Pese kädet perusteellisesti potilasnäytteiden ja tarvikesarjan reagenssien käsittelyn jälkeen.
- E. **Varoitus: Ärsyttävä ja syövyttävä:** Vältä Auto Detect 2:n joutumista kosketuksiin ihon, silmien ja limakalvojen kanssa. Jos tämä neste joutuu kosketuksiin ihon tai silmien kanssa, pese kyseinen kohta vedellä. Jos näitä nesteitä läikkyy, laimenna roiskeet vedellä ennen niiden pyyhkimistä.
- F. Työalueet, pipetit ja muut välineet on dekontaminoitava säännöllisesti 2,5–3,5 %:lla (0,35 M–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella. Lisätietoa on kohdissa *Tigris DTS System -järjestelmän testausmenetelmä* tai *Panther System -järjestelmän testausmenetelmä*.



## Potilasnäytteisiin liittyvää

- G. Potilasnäytteen integriteetti varmistetaan ylläpitämällä oikeita lämpötilaolosuhteita potilasnäytteen kuljetuksen ja säilytyksen aikana. Potilasnäytteen stabiiliteettia ei ole arvioitu kuljetus- ja säilytysolosuhteissa muutoin kuin mitä suositellaan.
- H. Potilasnäytteen keräys-/siirtopakkauksiin ja putkiin merkityt viimeiset käyttöpäivät koskevat siirtopaikkaa eivätkä testauslaitosta. Potilasnäytteet, jotka on otettu/siirretty milloin tahansa ennen viimeistä käyttöpäivää ovat valideja testausta varten edellyttäen, että ne on kuljetettu ja säilytetty tuoteselosteen mukaisesti siinäkin tapauksessa, että nämä viimeiset käyttöpäivät ovat umpeutuneet.
- I. Potilasnäytteet saattavat olla tartuntavaarallisia. Käytä yleisiä varotoimia tätä määritystä suoritettaessa. Laboratorion johtajan on luotava oikeat käsittely- ja hävitysmenetelmät. Tämän toimenpiteen saa suorittaa ainoastaan riittävän tartuntavaarallisten materiaalien käsittelykoulutuksen omaava henkilökunta.
- J. Vältä ristikontaminaatiota potilasnäytteen käsittelyvaiheiden aikana. Varmista, että näytesäiliöt eivät kosketa toisiaan, ja hävitä käytetyt materiaalit ojentamatta niitä toiselle avoimissa säiliöissä. Vaihda käsineet, jos ne joutuvat kosketuksiin potilasnäytteen kanssa.
- K. Nestettä voi valua putkien korkeista tietyissä olosuhteissa niitä puhkaistaessa. Lisätietoa on kohdissa *Tigris DTS System -järjestelmän testausmenetelmä* tai *Panther System -järjestelmän testausmenetelmä*.
- L. ThinPrep-nestesytologia- ja Aptima Cervical Specimen Collection and Transport (CSCT) -potilasnäytteet on hylättävä, jos keräyslaitte on jätetty näyteputkeen.
- M. SurePath-nestesytologianäytteet on hylättävä, jos keräyslaitetta ei ole ampullissa.

**Määrittelyyn liittyvää**

- N. Säilytä reagenssit määritellyissä lämpötiloissa. Väärin säilytettyjen reagenssien käyttö saattaa vaikuttaa määrittelyn suoritukseen.
- O. Vältä reagenssien mikrobi- ja ribonukleasikontaminaatiota.
- P. Tarvikesarjaa ei saa käyttää sen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Q. Eri eränumeroilla varustettujen tarvikesarjojen määritysreagensseja tai kalibraattoreita ei saa vaihtaa, sekoittaa tai yhdistää keskenään.
- R. Aptima assay -määritysnesteet, Aptima System -järjestelmän säilytysneste (vain Tigris DTS System -järjestelmä) ja Auto Detect -reagenssit eivät ole osa Master-erää. Mitä tahansa erää voi käyttää.
- S. Määritysreagenssit on sekoitettava perusteellisesti, jotta saadaan tarkat määritystulokset.
- T. Hydrofobikorkeilla varustettuja kärkiä on käytettävä.
- U. Jotkin tämän tarvikesarjan reagenssit on merkitty vaara- ja turvallisuussymbolein.

**Huomautus:** Vaaraviestintä heijastaa EU:n käyttöturvallisuustiedoteluokituksia. Aluekohtaisia vaaraviestintätietoja on kohdan Safety Data Sheet Library (käyttöturvallisuustiedotekirjasto) aluekohtaisessa käyttöturvallisuustiedotteessa, osoite [www.hologiccsds.com](http://www.hologiccsds.com).

<b>EU:n vaaratiedot</b>	
	<p><b>Valintareagenssi</b>  <b>BORIC ACID 1–5 %</b>            Natriumhydroksidi &lt; 1 %  <b>VAROITUS</b>            H315 – Ärsyttää ihoa            H319 – Ärsyttää voimakkaasti silmiä</p>
	<p><b>Kohteen poimintareagenssi</b>  <b>EDTA 1–5 %</b>            H411 – Myrkyllistä vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia            P273 – Vältettävä päästämistä ympäristöön            P280 – Käytä silmiensuojainta/kasvonsuojainta</p>

**Reagenssien säilytys- ja käsittelyvaatimukset**

Reagensseja ei saa käyttää ampulleihin merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Lisäsäilytysohjeita on seuraavassa.

- A. Seuraavia reagensseja säilytetään 2 °C–8 °C:ssa (jääkaapissa) niiden vastaanottamisen jälkeen:
- HPV 16 18/45 -monistusreagenssi
  - HPV 16 18/45 -entsyymireagenssi
  - HPV 16 18/45 -koetinreagenssi
  - Sisäisen kontrollin (internal control, IC) HPV 16 18/45 -reagenssi
  - Positiiviset HPV 16 18/45 -kalibraattorit ja negatiiviset HPV 16 18/45 -kalibraattorit
- B. Seuraavia reagensseja säilytetään 15 °C–30 °C:ssa (huoneenlämmössä):

- HPV 16 18/45 -monistusreagenssin uudelleenliuotusneste
  - HPV 16 18/45 -entsyymireagenssin uudelleenliuotusneste
  - HPV 16 18/45 -koetinreagenssin uudelleenliuotusneste
  - HPV 16 18/45 -kohteen poimintareagenssi
  - HPV 16 18/45 -valintareagenssi
  - Pesuliuos
  - Öljyreagenssi
  - Deaktivointiliuoksen puskuri
  - Auto Detect -reagenssi 1
  - Auto Detect -reagenssi 2
  - Aptima System -järjestelmän säilytysneste (vain Tigris DTS System -järjestelmä)
- C. Seuraavat reagenssit ovat stabiileja 30 päivän ajan, kun niitä säilytetään 2 °C–8 °C:ssa uudelleenliuotuksen jälkeen:
- HPV 16 18/45 -monistusreagenssi
  - HPV 16 18/45 -entsyymireagenssi
  - HPV 16 18/45 -koetinreagenssi
- D. Kohteen poimintareagenssi (working Target Capture Reagent, wTCR) on stabiili 30 päivän ajan, kun sitä säilytetään 15 °C–30 °C:ssa. Ei saa säilyttää jääkaapissa.
- E. Hävitä käyttämättömät uudelleenliuotetut reagenssit ja wTCR 30 päivän kuluttua tai Master-erän viimeisen käyttöpäivän jälkeen, kumpi niistä saavutetaankin ensin.
- F. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn reagenssit ovat stabiilit kumulatiivisesti 48 tunnin ajan, kun niitä säilytetään Tigris DTS System -järjestelmässä.
- G. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn reagenssit ovat stabiilit kumulatiivisesti 72 tunnin ajan, kun niitä säilytetään Panther System -järjestelmässä.
- H. Koetinreagenssi ja uudelleenliuotettu koetinreagenssi ovat valoherkkiä. Säilytä reagenssit valolta suojattuna.
- I. Reagensseja ei saa jäädyttää.

## Potilasnäytteen kerääminen ja säilytys

- A. Potilasnäytteen kerääminen ja käsitteleminen

### *ThinPrep-nestesytologianäytteet*

1. Kerää kohdunkaulanäytteet ThinPrep-papakoeampulleihin, joissa on PreservCyt-liuosta, harjamaisella tai sytoharja-/spaattelikeräyslaitteilla valmistajan ohjeiden mukaan.
2. Ennen ThinPrep 2000 System-, ThinPrep 3000 System-, ThinPrep 5000 Processor-, ThinPrep 5000 Processor with AutoLoader (automaattisella näytteenasettimellä varustettu ThinPrep 5000 -käsittelylaite)- tai ThinPrep Genesis Processor -järjestelmällä käsittelyä tai sillä käsittelyn jälkeen: siirrä 1 ml:n ThinPrep-nestesytologianäyte Aptima-näytteensiirtoputkeen Aptima-näytteensiirtosarjan pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti.

### *SurePath-nestesytologianäytteet*

1. Kerää SurePath-nestesytologianäyte SurePath-papakokeen ja/tai PrepStain System -järjestelmän käyttöohjeiden mukaan.
2. Siirrä SurePath-nestesytologianäyte Aptima-näytteensiirtoputkeen Aptima-näytteensiirtotarvikesarjan tuoteselosteen mukaan.

*Aptima Cervical Specimen Collection and Transport -tarvikesarjan (CSCT) potilasnäytteet*

Kerää potilasnäytteet CSCT-tarvikesarjan käyttöohjeiden mukaan.

B. Kuljettaminen ja säilyttäminen ennen testausta

*ThinPrep-nestesytologianäytteet*

1. ThinPrep-nestesytologianäytteiden kuljetuslämpötila on 2 °C–30 °C.
2. Potilasnäytteet on siirrettävä Aptima-näytteensiirtoputkeen 105 päivän sisällä keräämisestä.
3. Ennen siirtämistä ThinPrep-nestesytologianäytteitä on säilytettävä 2 °C–30 °C:ssa, ja enintään 30 päivää yli 8 °C:n lämpötilassa.
4. Aptima-näytteensiirtoputkeen siirrettyjä ThinPrep-nestesytologianäytteitä voidaan säilyttää 2 °C–30 °C:ssa enintään 60 päivää.
5. Jos pitempiä säilytysaikoja tarvitaan, ThinPrep-nestesytologianäytettä tai näytteensiirtoputkeen laimennettua ThinPrep-nestesytologianäytettä voidaan säilyttää -20 °C – -70 °C:ssa enintään 24 kuukautta.

*SurePath-nestesytologianäytteet*

1. SurePath-nestesytologianäytteiden kuljetuslämpötila on 2 °C–25 °C.
2. Potilasnäytteet on siirrettävä Aptima-näytteensiirtoputkeen 7 päivän sisällä keräämisestä.
3. Ennen siirtämistä SurePath-nestesytologianäytteitä on säilytettävä 2 °C–25 °C:ssa.
4. Aptima-näytteensiirtoputkeen siirrettyjä SurePath-nestesytologianäytteitä voidaan säilyttää 2 °C–25 °C:ssa enintään 7 päivää.
5. Siirretyt SurePath-potilasnäytteet on käsiteltävä Aptima-siirtonesteellä ennen testaamista Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla. Käsitellyjä näytteitä voidaan säilyttää 2 °C–8 °C:ssa enintään 17 päivää ennen testaamista Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla. Lisätietoja on näytteensiirtotarvikesarjan tuoteselosteessa.

*Aptima Cervical Specimen Collection and Transport -tarvikesarjan (CSCT) potilasnäytteet*

1. Kuljeta ja säilytä potilasnäytteitä 2 °C–30 °C:ssa enintään 60 päivää.
2. Jos pitempiä säilytysaikoja tarvitaan, näytteensiirtotarvikesarjan potilasnäytteitä voidaan säilyttää vähintään -20 °C – -70 °C:ssa enintään 24 kuukautta.

C. Potilasnäytteiden säilyttäminen testauksen jälkeen

1. Määritetyt potilasnäytteet on säilytettävä pystyasennossa telineessä.
2. Näyteputket on peitettävä uudella, puhtaalla muovikelmulla tai foilisululla.
3. Jos määritettyjä potilasnäytteitä täytyy jäädyttää tai kuljettaa, poista puhkaistava korkki ja aseta uudet ei-puhkaistavat korkit potilasnäyteputkiin. Jos potilasnäytteet on lähetettävä toiseen laitokseen testausta varten, suositeltuja lämpötiloja on ylläpidettävä. Ennen aiemmin testattujen uudelleen suljettujen potilasnäytteiden korkin avaamista näyteputkia on sentrifugoitava 5 minuutin ajan 420 RCF:ssä (suhteellinen sentrifugaalivoima), jotta kaikki neste saadaan putken pohjalle.

**Huomautus:** Potilasnäytteet täytyy lähettää soveltuvien paikallisten, kansallisten ja kansainvälisten kuljetusmääräyksien mukaisesti.

## Tigris DTS System -järjestelmä

### Toimitetut reagenssit ja materiaalit

**Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tarvikesarja**, 100 testiä (3 laatikkoa)  
luettelonro 303234

Kalibraattoreita voi hankkia erikseen. Erilliset laatikkojen luettelonumerot ovat seuraavassa.

#### Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn jääkaappilaatikko (säilytettävä 2 °C–8 °C:ssa vastaanottamisen jälkeen)

Symboli	Osa	Määrä
<b>A</b>	<b>HPV 16 18/45 -monistusreagenssi</b> <i>Ei-tartuntavaarallisia nukleiinihappoja kuivattu puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % täyteainetta.</i>	1 ampulli
<b>E</b>	<b>HPV 16 18/45 -entsyymireagenssi</b> <i>Käänteistranskriptaasi ja RNA-polymeraasi kuivattu HEPES-puskuroidulla liuoksella, joka sisältää &lt; 10 % täyttereagenssia.</i>	1 ampulli
<b>P</b>	<b>HPV 16 18/45 -koetinreagenssi</b> <i>Ei-tartuntavaarallisia kemiluminenssi-DNA-koettimia (&lt; 500 ng/ampulli) kuivattu sukkinaattipuskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	1 ampulli
<b>IC</b>	<b>Sisäisen kontrollin (internal control, IC) HPV 16 18/45 -reagenssi</b> <i>Ei-tartuntavaarallista RNA-transkriptia puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	1 ampulli

#### Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn huoneenlämpötilalaatikko (säilytettävä 15 °C–30 °C:ssa vastaanottamisen jälkeen)

Symboli	Osa	Määrä
<b>AR</b>	<b>HPV 16 18/45 -monistusreagenssin uudelleenliuotusneste</b> <i>Vesiliuos, joka sisältää säilöntäaineita.</i>	1 ampulli
<b>ER</b>	<b>HPV 16 18/45 -entsyymireagenssin uudelleenliuotusneste</b> <i>HEPES-puskuroitu liuos, joka sisältää surfaktanttia ja glyserolia.</i>	1 ampulli
<b>PR</b>	<b>HPV 16 18/45 -koetinreagenssin uudelleenliuotusneste</b> <i>Sukkinaatti-puskuroitu liuos, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	1 ampulli
<b>S</b>	<b>HPV 16 18/45 -valintareagenssi</b> <i>600 mM boraatti-puskuroitua liuosta, joka sisältää surfaktanttia.</i>	1 ampulli
<b>TCR</b>	<b>HPV 16 18/45 -kohteen poimintareagenssi</b> <i>Ei-tartuntavaarallista nukleiinihappoa puskuroidussa nesteessä, joka sisältää kiinteää vaihetta (&lt; 0,5 mg/ml).</i>	1 ampulli
	<b>Uudelleenliuotukseen käytettävät pidikkeet</b>	3
	<b>Master-erän viivakoodiarkki</b>	1 arkki



**Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kalibraattorilaatikko (luettelonro 303235)  
(säilytettävä 2 °C–8 °C:ssa vastaanottamisen jälkeen)**

Symboli	Osa	Määrä
PCAL1	<b>HPV 16 18/45 positiivinen kalibraattori 1</b> <i>Ei-tartuntavaarallista HPV 18 in vitro -transkriptia 750 kopiota ml:aa kohti puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	5 ampullia
PCAL2	<b>HPV 16 18/45 positiivinen kalibraattori 2</b> <i>Ei-tartuntavaarallista HPV 16 in vitro -transkriptia 1000 kopiota ml:aa kohti puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	5 ampullia
NCAL	<b>HPV 16 18/45 negatiivinen kalibraattori</b> <i>Puskuroitu liuos, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	5 ampullia

**Tarvittavat materiaalit, jotka ovat saatavilla erikseen**

**Huomautus:** Hologicilta saatavissa olevien materiaalien luettelonumerot on luetteloitu, ellei toisin mainita.

	<u>Luettelonro</u>
Tigris DTS System -järjestelmä	105118
Tigris DTS System -järjestelmän ajotarvikesarja	301191
<i>Moniputkiyksiköt (Multi-Tube Units, MTU)</i>	<i>104772-02</i>
<i>MTU-Tiplet-jätepussi</i>	<i>900907</i>
<i>MTU-jätedeflektorit</i>	<i>900931</i>
<i>MTU-jätekannet</i>	<i>105523</i>
Aptima assayn nesteiden tarvikesarja	302382
<i>(Aptima-pesuliuos, Aptima-puskuri deaktivoitiliuosta varten ja Aptima-öljyreagenssi)</i>	
Aptima Auto Detect -tarvikesarja	301048
Aptima System -järjestelmän säilytysnestetarvikesarja	302380
Kärjet, 1000 µl johtava, nesteen havaitseva	10612513 (Tecan)
Aptima-näytteesiirtotarvikesarja	301154C
Aptima-näytteesiirtosarja – tulostettava	PRD-05110
Aptima Cervical Specimen Collection and Transport -tarvikesarja (CSCT)	302657
Puhkaistavat Aptima-korkit	105668
Ei-puhkaistavat vaihtokorkit	103036A
Varakorkit 100 testin tarvikesarjalle:	
<i>Monistus- ja koetinreagenssien uudelleenliuotusnesteet</i>	<i>CL0041</i>
<i>Entsyymireagenssin uudelleenliuotusneste</i>	<i>CL0041</i>
<i>TCR- ja valintareagenssi</i>	<i>501604</i>
Valkaisuaine, vähintään 5 % tai 0,7 M natriumhypokloriittiliuosta	—
Tigris DTS System -järjestelmän vesi	—
<i>tekniset tiedot ovat Tigris DTS System Operator's Manual (Tigris DTS System -järjestelmän käyttäjän oppaassa)</i>	
Kertakäyttöiset käsineet	—
Aptima-siirtonestetarvikesarja (vain SurePath-potilasnäytteet)	303658

**Valinnanvaraiset materiaalit**

	<u>Luettelonro</u>
Valkaisuainetta puhdistukseen	302101

## Tigris DTS System -järjestelmän testausmenetelmä

**Huomautus:** Lisätietoa Tigris DTS System -järjestelmän toimenpiteestä on Tigris DTS System Operator's Manual (Tigris DTS System -järjestelmän käyttäjän oppaassa).

### A. Työalueen valmistelu

Puhdista työalueet, joilla reagensseja valmistellaan. Pyyhi työalueet ja pipetit 2,5–3,5 % (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella. Anna natriumhypokloriittiliuoksen olla kosketuksissa pintojen ja pipettien kanssa vähintään 1 minuutin ajan ja huuhtelee sitten vedellä. Natriumhypokloriittiliuoksen ei saa antaa kuivua. Peitä laboratorion työpöydän pinta, jolla reagenssit valmistellaan, puhtailla, muovitaustaisilla ja imukykyisillä laboratoriotason suojuksilla.

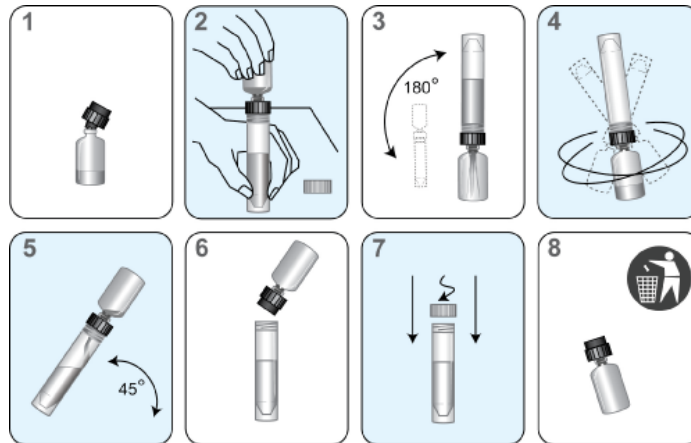
### B. Reagenssin uuden tarvikesarjan valmistelu

**Huomautus:** Reagenssin uudelleenliuotus on tehtävä ennen minkään muun työn aloittamista Tigris DTS System -järjestelmässä.

1. Uudelleenliuota monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssit yhdistämällä lyofilisoitujen reagenssipullojen sisältö uudelleenliuotusnesteen kanssa. Jos niitä on säilytetty jääkaapissa, anna uudelleenliuotusnesteen palautua huoneenlämpötilaan ennen käyttöä.
  - a. Yhdistä pareittain kukin uudelleenliuotusneste sen lyofilisoidun reagenssin kanssa.
  - b. Tarkasta eränumerot Master-erän viivakoodiarkista varmistaaksesi, että asianmukaiset reagenssit on yhdistetty pareiksi.
  - c. Avaa lyofilisoidun reagenssin ampulli ja vie uudelleenliuotukseen käytettävän pidikkeen lovettu pää tiukasti sisään ampullin aukkoon (kuva 1, vaihe 1).
  - d. Avaa parina oleva uudelleenliuotusneste ja aseta korkki puhtaalle, peitetylle työalustalle.
  - e. Samalla kun pidät nestepullosta kiinni työpöydällä, vie uudelleenliuotukseen käytettävän pidikkeen toinen pää kunnolla sisään pullon aukkoon (kuva 1, vaihe 2).
  - f. Käännä yhteenliitetyt pullot hitaasti ylösalaisin. Anna liuoksen valua pullosta lasiampulliin (kuva 1, vaihe 3).
  - g. Sekoita ampullissa olevaa liuosta perusteellisesti varovasti pyörittämällä. Vältä vaahdon tuottamista ampullia pyöritettäessä (kuva 1, vaihe 4).
  - h. Odota, että lyofilisoitu reagenssi sekoittuu liuokseen, ja käännä sitten yhteenliitetyt pullot uudelleen ylösalaisin kallistaen 45 asteen kulmassa vaahtoamisen minimoimiseksi (kuva 1, vaihe 5). Anna liuoksen valua takaisin muovipulloon.
  - i. Hävitä uudelleenliuotukseen käytetty pidike ja ampulli (kuva 1, vaihe 6).
  - j. Sulje korkki uudelleen muovipulloon. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja uudelleenliuotuspäivä etikettiin (kuva 1, vaihe 7).
  - k. Hävitä uudelleenliuotukseen käytetty pidike ja ampulli (kuva 1, vaihe 8).

**Varoitus:** Vältä vaahdon tuottamista, kun liuostat reagensseja uudelleen. Vaahto heikentää tason tunnistusta Tigris DTS System -järjestelmässä.

**Huomautus:** Sekoita monistus-, entsyymi-, koetin- ja valintareagenssit perusteellisesti varovasti ylösalaisin kääntämällä ennen lataamista järjestelmään. Vältä vaahdon tuottamista reagenssien ylösalaisin kääntämisen aikana.



Kuva 1. Tigris DTS System -järjestelmän uudelleenliuotusprosessi

2. Valmistele kohteen poimintareagenssi (working Target Capture Reagent, wTCR):
  - a. Yhdistä asianmukaiset TCR- ja IC-pullot pareiksi.
  - b. Tarkasta eränumerot Master-erän viivakoodiarkista varmistaaksesi, että asianmukaiset reagenssit on yhdistetty pareiksi.
  - c. Avaa TCR-pullo ja aseta korkki puhtaalle, peitetylle työpinnalle.
  - d. Avaa IC-pullo ja kaada sen koko sisältö TCR-pulloon. On odotettavissa, että pieni määrä nestettä voi jäädä IC-pulloon.
  - e. Kiinnitä TCR-pullon korkki paikalleen ja sekoita liuosta hellävaroen pyörittämällä. Vältä vaahdon tuottamista tämän vaiheen aikana.
  - f. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja nykyinen päivämäärä etikettiin.
  - g. Hävitä IC-pullo ja korkki.
  - h. wTCR-reagenssiin voi muodostua sakkaa, joka voi tuottaa vääriä tuloksia määränvarmistusvirheiden vuoksi. Sakan voi liuottaa lämmittämällä wTCR-reagenssia 42 °C–60 °C:ssa enintään 90 minuuttia. Anna wTCR-reagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Ei saa käyttää, jos sakkaa esiintyy edelleen.
3. Valmistele valintareagenssi
  - a. Tarkasta reagenssin eränumero Master-erän viivakoodiarkista ja varmista, että se kuuluu tarvikesarjaan.
  - b. Jos valintareagenssi sisältää sakkaa, lämmitä valintareagenssia 60 °C:ssa ± 1 °C enintään 45 minuuttia, jolloin sakka liukenee helpommin. Sekoita pulloa varovasti 5–10 minuutin välein. Anna valintareagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Ei saa käyttää, jos sakkaa tai sameutta esiintyy edelleen.

**Huomautus:** Sekoita perusteellisesti kääntämällä kaikki reagenssit ylösalaisin varovasti ennen niiden lataamista järjestelmään. Vältä vaahdon tuottamista reagenssien ylösalaisin kääntämisen aikana.

C. Reagenssin valmistelu aiemmin uudelleenliuotetuille reagensseille

1. Aiemmin uudelleenliuotettujen monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssien on saavutettava huoneenlämpötila (15 °C–30 °C) ennen määrittämisen aloittamista.
2. Jos uudelleenliuotettu koetinreagenssi sisältää sakkaa, joka ei muutu liuokseksi huoneenlämpötilassa, kuumenna 1–2 minuutin ajan enintään 60 °C:n lämpötilassa. Ei saa käyttää, jos sakkaa tai sameutta esiintyy.

3. Jos wTCR-reagenssissa on sakkaa, lämmitä wTCR-reagenssia 42 °C–60 °C:ssa enintään 90 minuuttia. Anna wTCR-reagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Ei saa käyttää, jos sakkaa esiintyy edelleen.
4. Jos valintareagenssi sisältää sakkaa, lämmitä valintareagenssia 60 °C:ssa  $\pm 1$  °C enintään 45 minuuttia, jolloin sakka liukenee helpommin. Sekoita pulloa varovasti 5–10 minuutin välein. Anna valintareagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Ei saa käyttää, jos sakkaa tai sameutta esiintyy edelleen.
5. Sekoita kukin reagenssi perusteellisesti varovasti ylösalaisin kääntämällä ennen lataamista järjestelmään. Vältä vaahdon tuottamista reagenssien ylösalaisin kääntämisen aikana.
6. Älä lisää reagenssipulloihin nestettä. Tigris DTS System -järjestelmä tunnistaa ja hylkää pullot, joihin on lisätty nestettä.

#### D. Näytteen käsittely

1. Anna näytteiden (kalibraattorien ja potilasnäytteiden) saavuttaa huoneenlämpötila ennen prosessointia.
2. **Näytteitä ei saa vorteksoida.**
3. Tarkista näyteputket ennen telineeseen lataamista. Jos näyteputkessa on kuplia tai siinä on tavallista vähemmän näytettä, sentrifugoi putkea 5 minuuttia 420 RCF:ssa ja varmista, että korkissa ei ole nestettä.

**Huomautus:** Vaiheen 3 noudattamatta jättäminen saattaa johtaa nesteen vuotamiseen näyteputken korkista.

#### E. Järjestelmän valmistelu

Aseta järjestelmä ja työlista *Tigris DTS System Operator's Manual* (Tigris DTS System -järjestelmän käyttäjän oppaan) ja seuraavassa olevan *Toimenpiteeseen liittyviä huomautuksia* -kohdan ohjeiden mukaan.

## Toimenpiteeseen liittyviä huomautuksia

### A. Kalibraattorit

1. Kussakin työlistassa on oltava 2 negatiivisen kalibraattorin ja kunkin positiivisen kalibraattorin replikaattia. Jotta Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn ohjelma toimii asianmukaisesti, negatiivisen kalibraattorin on oltava työlistan ensimmäisen telineen ensimmäisessä putkipaikassa, positiivisen kalibraattorin 1 on oltava työlistan ensimmäisen telineen toisessa putkipaikassa ja positiivisen kalibraattorin 2 on oltava työlistan ensimmäisen telineen kolmannessa putkipaikassa.
2. Yli kahden replikaatin pipetointiyritykset kalibraattoriputkesta voivat johtaa tilavuusvirheisiin riittämättömän määrän johdosta.
3. Kalibraattoreita on käytettävä vastaavien Master-erän reagenssien kanssa. Käyttäjän on tarkastettava ja varmistettava, että oikeaa kalibraattorerää käytetään vastaavan tarvikesarjareagenssin Master-erän kanssa Master-erän viivakoodiarkin mukaan. Asianmukaiseen eränumeroon on viitattava lisäkalibraattoreita tilattaessa.

### B. Lämpötila

Huonelämpötila määritellään 15 °C–30 °C:ksi.

### C. Käsine-talkki

Kuten muissakin reagenssijärjestelmissä, liika talkki käsineissä saattaa aiheuttaa avattujen putkien kontaminaation. Suosittelemme talkittomia käsineitä.

## Panther System -järjestelmä

### Toimitetut reagenssit ja materiaalit

**Aptima HPV 16 18/45 genotype assay**, 100 testiä (3 laatikkoa) luettelonro 303236

Kalibraattoreita voi hankkia erikseen. Erilliset laatikkojen luettelonumerot ovat seuraavassa.

#### Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn jääkaappilaatikko (säilytettävä 2 °C–8 °C:ssa vastaanottamisen jälkeen)

Symboli	Osa	Määrä
A	<b>HPV 16 18/45 -monistusreagenssi</b> <i>Ei-tartuntavaarallisia nukleiinihappoja kuivattu puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % täyteainetta.</i>	1 ampulli
E	<b>HPV 16 18/45 -entsyymireagenssi</b> <i>Käänteistranskriptaasi ja RNA-polymeraasi kuivattu HEPES-puskuroidulla liuoksella, joka sisältää &lt; 10 % täyttereagenssia.</i>	1 ampulli
P	<b>HPV 16 18/45 -koetinreagenssi</b> <i>Ei-tartuntavaarallisia kemiluminenssi-DNA-koettimia (&lt; 500 ng/ampulli) kuivattu sukkinattipuskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	1 ampulli
IC	<b>Sisäisen kontrollin (internal control, IC) HPV 16 18/45 -reagenssi</b> <i>Ei-tartuntavaarallista RNA-transkriptia puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	1 ampulli

#### Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn huoneenlämpötilalaatikko (säilytettävä 15 °C–30 °C:ssa vastaanottamisen jälkeen)

Symboli	Osa	Määrä
AR	<b>HPV 16 18/45 -monistusreagenssin uudelleenliuotusneste</b> <i>Vesiliuos, joka sisältää säilöntäaineita.</i>	1 ampulli
ER	<b>HPV 16 18/45 -entsyymireagenssin uudelleenliuotusneste</b> <i>HEPES-puskuroitu liuos, joka sisältää surfaktanttia ja glyserolia.</i>	1 ampulli
PR	<b>HPV 16 18/45 -koetinreagenssin uudelleenliuotusneste</b> <i>Sukkinatti-puskuroitu liuos, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	1 ampulli
S	<b>HPV 16 18/45 -valintareagenssi</b> <i>600 mM boraatti-puskuroitua liuosta, joka sisältää surfaktanttia.</i>	1 ampulli
TCR	<b>HPV 16 18/45 -kohteen poimintareagenssi</b> <i>Ei-tartuntavaarallista nukleiinihappoa puskuroidussa nesteessä, joka sisältää kiinteää vaihetta (&lt; 0,5 mg/ml).</i>	1 ampulli
	<b>Uudelleenliuotukseen käytettävät pidikkeet</b>	3
	<b>Master-erän viivakoodiarkki</b>	1 arkki

**Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kalibraattorilaatikko (luettelonro 303235)**  
(säilytettävä 2 °C–8 °C:ssa vastaanottamisen jälkeen)

Symboli	Osa	Määrä
PCAL1	<b>HPV 16 18/45 positiivinen kalibraattori 1</b> <i>Ei-tartuntavaarallista HPV 18 in vitro -transkriptia 750 kopiota ml:aa kohti puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	5 ampullia
PCAL2	<b>HPV 16 18/45 positiivinen kalibraattori 2</b> <i>Ei-tartuntavaarallista HPV 16 in vitro -transkriptia 1000 kopiota ml:aa kohti puskuroidussa liuoksessa, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	5 ampullia
NCAL	<b>HPV 16 18/45 negatiivinen kalibraattori</b> <i>Puskuroitu liuos, joka sisältää &lt; 5 % detergenttiä.</i>	5 ampullia

### Tarvittavat materiaalit, jotka ovat saatavilla erikseen

**Huomautus:** Hologic:ta saatavissa olevien materiaalien luettelonumerot on luetteloitu, ellei toisin mainita.

	<u>Luettelonro</u>
Panther System -järjestelmä	303095
Panther-ajotarvikesarja	303096
<i>Aptima Assayn nesteiden tarvikesarja</i>	303014
<i>(Aptima-pesuliuos, Aptima-puskuri deaktivoitiliuosta varten ja Aptima-öljyreagenssi)</i>	
<i>Aptima Auto Detect -tarvikesarja</i>	303013
<i>Moniputkiyksiköt (Multi-Tube Units, MTUt)</i>	104772-02
<i>Panther-jätepusstitarvikesarja</i>	902731
<i>Panther-jätesäiliön kansi</i>	504405
Kärjet, 1000 µl johtava, nesteen havaitseva	10612513 (Tecan)
Aptima-näytteensiirtotarvikesarja	301154C
Aptima-näytteensiirtosarja – tulostettava	PRD-05110
Aptima Cervical Specimen Collection and Transport -tarvikesarja (CSCT)	302657
Puhkaistavat Aptima-korkit	105668
Ei-puhkaistavat vaihtokorkit	103036A
Varakorkit 100 testin tarvikesarjalle:	
<i>Monistus- ja koetinreagenssien uudelleenliuotusnesteet</i>	CL0041
<i>Entsyymlireagenssin uudelleenliuotusneste</i>	CL0041
<i>TCR- ja valintareagenssi</i>	501604
Valkaisuaine, vähintään 5 % tai 0,7 M natriumhypokloriittiliuosta	—
Kertakäyttöiset käsineet	—
Aptima-siirtonestetarvikesarja (vain SurePath-potilasnäytteet)	303658

### Valinnanvaraiset materiaalit

	<u>Luettelonro</u>
Valkaisuainetta puhdistukseen	302101

**Panther System -järjestelmän testausmenetelmä**

**Huomautus:** Lisätietoa Panther System -järjestelmän toimenpiteestä on Panther System Operator's Manual (Panther System -järjestelmän käyttäjän oppaassa).

**A. Työalueen valmistelu**

Puhdista työalueet, joilla reagensseja ja näytteitä valmistellaan. Pyyhi työalueet 2,5–3,5 % (0,35–0,5 M) natriumhypokloriittiliuoksella. Anna natriumhypokloriitin olla kosketuksissa pintojen kanssa vähintään 1 minuutin ajan ja huuhtelee sitten vedellä. Natriumhypokloriittiliuoksen ei saa antaa kuivua. Peitä laboratorion työpöydän pinta, jolla reagensseja ja näytteitä valmistellaan, puhtailla, muovitaustaisilla ja imukykyisillä laboratoriotason suojuksilla.

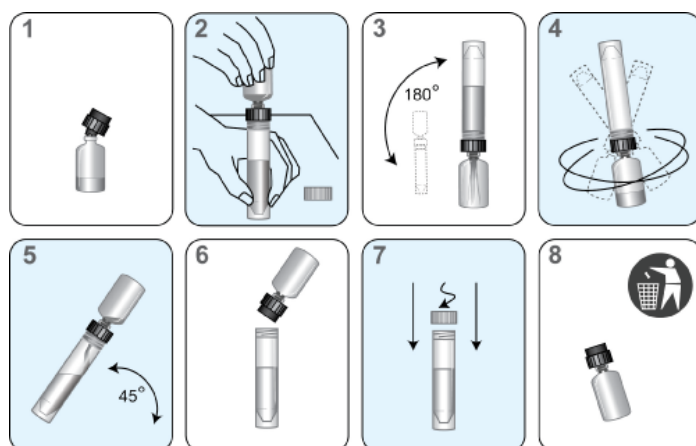
**B. Reagenssin uuden tarvikesarjan valmistelu**

**Huomautus:** Reagenssin uudelleenliuotus on tehtävä ennen minkään muun työn aloittamista Panther System -järjestelmässä.

1. Uudelleenliuota monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssit yhdistämällä lyofilisoitujen reagenssipullojen sisältö uudelleenliuotusnesteeseen kanssa. Jos niitä on säilytetty jääkaapissa, anna uudelleenliuotusnesteiden palautua huoneenlämpötilaan ennen käyttöä.
  - a. Yhdistä pareittain kukin uudelleenliuotusneste sen lyofilisoidun reagenssin kanssa. Varmista, että uudelleenliuotusnesteeseen ja reagenssin etikettivärit vastaavat toisiaan ennen uudelleenliuotukseen käytetyn pidikkeen kiinnittämistä.
  - b. Tarkasta eränumerot Master-erän viivakoodiarkista varmistaaksesi, että asianmukaiset reagenssit on yhdistetty pareiksi.
  - c. Avaa lyofilisoidun reagenssin ampulli ja vie uudelleenliuotukseen käytettävän pidikkeen lovettu pää tiukasti sisään ampullin aukkoon (kuva 2, vaihe 1).
  - d. Avaa parina oleva uudelleenliuotusneste ja aseta korkki puhtaalle, peitetylle työlustalle.
  - e. Samalla kun pidät nestepullosta kiinni työpöydällä, vie uudelleenliuotukseen käytetyn pidikkeen toinen pää kunnolla sisään pulloon (kuva 2, vaihe 2).
  - f. Käännä yhteenliitetyt pullot hitaasti ylösalaisin. Anna liuoksen valua pullosta lasiampulliin (kuva 2, vaihe 3).
  - g. Sekoita pullossa olevaa liuosta varovasti pyörittämällä. Vältä vaahdon tuottamista pulloa pyöritettäessä (kuva 2, vaihe 4).
  - h. Odota, että lyofilisoitu reagenssi sekoittuu liuokseen, ja käännä sitten yhteenliitetyt pullot uudelleen ylösalaisin kallistaen 45 asteen kulmassa vaahtoamisen minimoimiseksi (kuva 2, vaihe 5). Anna liuoksen valua takaisin muovipulloon.
  - i. Irrota uudelleenliuotukseen käytettävä pidike ja lasiampulli (kuva 2, vaihe 6).
  - j. Sulje korkki uudelleen muovipulloon. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja uudelleenliuotuspäivä etikettiin (kuva 2, vaihe 7).
  - k. Hävitä uudelleenliuotukseen käytetty pidike ja ampulli (kuva 2, vaihe 8).

**Varoitus:** Vältä vaahdon tuottamista, kun liuotat reagensseja uudelleen. Vaahto heikentää tason tunnistusta Panther System -järjestelmässä.

**Huomautus:** Sekoita monistus-, entsyymi-, koetin- ja valintareagenssit perusteellisesti varovasti ylösalaisin kääntämällä ennen lataamista järjestelmään. Vältä vaahdon tuottamista reagenssien ylösalaisin kääntämisen aikana.



Kuva 2. Panther System -järjestelmän uudelleenliuotusprosessi

2. Valmistele kohteen poimintareagenssi (working Target Capture Reagent, wTCR):
  - a. Yhdistä asianmukaiset TCR- ja IC-pullot pareiksi.
  - b. Tarkasta eränumerot Master-erän viivakoodiarkista varmistaaksesi, että asianmukaiset tarvikesarjan reagenssit on yhdistetty pareiksi.
  - c. Avaa TCR-pullo ja aseta korkki puhtaalle, peitetulle työpinnalle.
  - d. Avaa IC-pullo ja kaada sen koko sisältö TCR-pulloon. On odotettavissa, että pieni määrä nestettä voi jäädä IC-pulloon.
  - e. Kiinnitä TCR-pullon korkki paikalleen ja sekoita liuosta hellävaroen pyörittämällä. Vältä vaahdon tuottamista tämän vaiheen aikana.
  - f. Merkitse käyttäjän nimikirjaimet ja nykyinen päivämäärä etikettiin.
  - g. Hävitä IC-pullo ja korkki.
  - h. wTCR-reagenssiin voi muodostua sakkaa, joka voi tuottaa vääriä tuloksia määränvarmistusvirheiden vuoksi. Sakan voi liuottaa lämmittämällä wTCR-reagenssia 42 °C–60 °C:ssa enintään 90 minuuttia. Anna wTCR-reagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Ei saa käyttää, jos sakkaa esiintyy edelleen.
3. Valintareagenssin valmisteleminen
  - a. Tarkasta reagenssin eränumero Master-erän viivakoodiarkista ja varmista, että se kuuluu tarvikesarjaan.
  - b. Jos valintareagenssi sisältää sakkaa, lämmitä valintareagenssia 60 °C:ssa  $\pm 1$  °C enintään 45 minuuttia, jolloin sakka liukenee helpommin. Sekoita pulloa varovasti 5–10 minuutin välein. Anna valintareagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Ei saa käyttää, jos sakkaa tai sameutta esiintyy edelleen.

**Huomautus:** Sekoita perusteellisesti kääntämällä kaikki reagenssit ylösalaisin varovasti ennen niiden lataamista järjestelmään. Vältä vaahdon tuottamista reagenssien ylösalaisin kääntämisen aikana.

- C. Reagenssin valmistelu aiemmin uudelleenliuotetuille reagensseille
  1. Aiemmin uudelleenliuotettujen monistus-, entsyymi- ja koetinreagenssien on saavutettava huoneenlämpötila (15 °C–30 °C) ennen määrittämisen aloittamista.
  2. Jos uudelleenliuotettu koetinreagenssi sisältää sakkaa, joka ei muutu liuokseksi huoneenlämpötilassa, kuumenna 1–2 minuutin ajan enintään 60 °C:n lämpötilassa. Ei saa käyttää, jos sakkaa tai sameutta esiintyy.



3. Jos wTCR-reagenssissa on sakkaa, lämmitä wTCR-reagenssia 42 °C–60 °C:ssa enintään 90 minuuttia. Anna wTCR-reagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Ei saa käyttää, jos sakkaa esiintyy edelleen.
4. Jos valintareagenssi sisältää sakkaa, lämmitä valintareagenssia 60 °C:ssa ± 1 °C enintään 45 minuuttia, jolloin sakka liukenee helpommin. Sekoita pulloa varovasti 5–10 minuutin välein. Anna valintareagenssin tasaantua huoneenlämpöön ennen käyttöä. Ei saa käyttää, jos sakkaa tai sameutta esiintyy edelleen.
5. Sekoita kukin reagenssi perusteellisesti varovasti ylösalaisin kääntämällä ennen lataamista järjestelmään. Vältä vaahdon tuottamista reagenssien ylösalaisin kääntämisen aikana.
6. Älä lisää reagenssipulloihin nestettä. Panther System -järjestelmä tunnistaa ja hylkää ylitäytetyt pullot.

#### D. Näytteen käsittely

1. Anna näytteiden (kalibraattorien, potilasnäytteiden ja käyttäjän erillisten laadunvalvontanäytteiden) saavuttaa huoneenlämpötila ennen prosessointia.
2. **Näytteitä ei saa vorteksoida.**
3. Tarkista näyteputket ennen telineeseen lataamista. Jos näyteputkessa on kuplia tai siinä on tavallista vähemmän näytettä, sentrifugoi putkea 5 minuuttia 420 RCF:ssa ja varmista, että korkissa ei ole nestettä.

**Huomautus:** Vaiheen 3 noudattamatta jättäminen saattaa johtaa nesteen vuotamiseen näyteputken korkista.

#### E. Järjestelmän valmistelu

Aseta järjestelmä *Panther System Operator's Manual* (Panther System -järjestelmän käyttäjän oppaan) ja seuraavassa olevan *Toimenpiteeseen liittyviä huomautuksia* -kohdan ohjeiden mukaan. Varmista, että oikeankokoisia reagenssitelineitä ja TCR-sovittimia käytetään.

## Toimenpiteeseen liittyviä huomautuksia

### A. Kalibraattorit

1. Jotta Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn ohjelma toimii asianmukaisesti Panther System -järjestelmän kanssa, kahta negatiivisen kalibraattorin ja kummankin positiivisen kalibraattorin replikaattia on käytettävä. Yksi kummankin kalibraattorin ampulli voidaan ladata mihin tahansa Panther System -järjestelmän telinepaikan näyteosastoon. Potilasnäytteen pipetointi alkaa kun yksi seuraavista kahdesta ehdosta täyttyy:
  - a. Panther System -järjestelmä prosessoi parhaillaan positiivista ja negatiivista kalibraattoria.
  - b. Kalibraattoreiden validit tulokset rekisteröityvät Panther System -järjestelmään.
2. Kun kalibraattoriputket on pipetoitu ja niitä prosessoidaan reagenssitarkikesarjakohtaisesti, potilasnäytteet voidaan ajaa niihin liittyvillä määrityksen reagenssitarkikesarjoilla enintään 24 tunnin sisällä lukuun ottamatta seuraavia tilanteita:
  - a. Kalibraattorit eivät ole valideja.
  - b. Niihin liittyvä määritysreagenssitarkikesarja poistetaan Panther System -järjestelmästä.
  - c. Niihin liittyvä määritysreagenssitarkikesarja on ylittänyt stabiiliteettirajoitukset.
3. Yli kahden replikaatin pipetointiyrietykset kalibraattoriputkesta voivat johtaa tilavuusvirheisiin riittämättömän määrän johdosta.

## B. Lämpötila

Huonelämpötila määritellään 15 °C–30 °C:ksi.

## C. Käsinetalkki

Kuten muissakin reagenssijärjestelmissä, liika talkki käsineissä saattaa aiheuttaa avattujen putkien kontaminaation. Suosittelemme talkittomia käsineitä.

## Laadunvalvontamenetelmät

### A. Ajon validiteettikriteerit

Ohjelma määrittää automaattisesti ajon validiteetin. Ohjelma invalidoi ajon, jos yksikään seuraavista tiloista esiintyy:

- Enemmän kuin yksi invalidi negatiivisen kalibraattorin replikaatti.
- Enemmän kuin yksi invalidi positiivisen kalibraattorin 1 replikaatti.
- Enemmän kuin yksi invalidi positiivisen kalibraattorin 2 replikaatti.
- Enemmän kuin yksi 6 invalidista kalibraattorin replikaatista yhdistetty.

Käyttäjä voi invalidoida ajon, jos teknisiä, käyttäjän tai instrumentin ongelmia havaitaan ja dokumentoidaan määrittystä tehtäessä.

Invalidi ajo on ajettava uudestaan. Keskeytetyt ajot on ajettava uudestaan.

### B. Kalibraattorin hyväksymiskriteerit

Seuraavassa taulukossa määritetään suhteellisten valoyksiköiden (relative light units, RLU) kriteerit negatiivisen ja positiivisen kalibraattorin replikaateille.

	Tigris DTS System -järjestelmä	Panther System -järjestelmä
<b>Negatiivinen kalibraattori</b> 18/45 RLU IC/16 RLU	$\geq 0$ ja $\leq 60\ 000$ RLU $\geq 75\ 000$ ja $\leq 300\ 000$ RLU	$\geq 0$ ja $\leq 60\ 000$ RLU $\geq 75\ 000$ ja $\leq 300\ 000$ RLU
<b>Positiivinen kalibraattori 1</b> 18/45 RLU IC/16 RLU	$\geq 850\ 000$ ja $\leq 2\ 200\ 000$ RLU $\leq 475\ 000$ RLU	$\geq 800\ 000$ ja $\leq 2\ 200\ 000$ RLU $\leq 475\ 000$ RLU
<b>Positiivinen kalibraattori 2</b> 18/45 RLU IC/16 RLU	$\leq 115\ 000$ RLU $\geq 625\ 000$ ja $\leq 4\ 000\ 000$ RLU	$\leq 115\ 000$ RLU $\geq 625\ 000$ ja $\leq 4\ 000\ 000$ RLU

### C. IC-raja-arvo

IC-raja-arvo määritetään validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien IC/16-analyttisignaalista.

$$\text{IC-raja-arvo} = 0,5 \times [\text{validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien keskimääräinen IC/16 RLU}]$$

### D. Analyytin 16 raja-arvo

HPV 16:n analyytin raja-arvo määritetään validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien ja validien positiivisen kalibraattorin 2 replikaattien IC/16 RLU -signaalista.

$$\text{Analyytin 16 raja-arvo} = 2 \times [\text{validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien keskimääräinen IC/16 RLU}] + 0,1 \times [\text{validien positiivisen kalibraattorin 2 replikaattien keskimääräinen IC/16 RLU}]$$

### E. Analyytin 18/45 raja-arvo

HPV 18/45:n analyytin raja-arvo määritetään validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien ja validien positiivisen kalibraattorin 1 replikaattien 18/45 RLU -signaalista.

$$\text{Analyytin 18/45 raja-arvo} = 1 \times [\text{validien negatiivisen kalibraattorin replikaattien keskimääräinen 18/45 RLU}] + 0,18 \times [\text{validien positiivisen kalibraattorin 1 replikaattien keskimääräinen 18/45 RLU}]$$

## Testin tulkinta

Määrittämisen ohjelma määrittää testitulokset automaattisesti. Testitulokset voivat olla seuraavia: HPV 16 ja HPV 18/45 molemmat negatiivisia, HPV 16 negatiivinen ja HPV 18/45 positiivinen, HPV 16 positiivinen ja HPV 18/45 negatiivinen, HPV 16 ja HPV 18/45 molemmat positiivisia tai invalidit seuraavassa taulukossa kuvattujen IC RLU- ja S/CO-suhteiden mukaan. Testitulos voi olla invalidi myös muiden parametrien (esim. poikkeava käyrän muoto) ollessa normaalien odotettujen vaihteluvälien ulkopuolella. Invalidit testitulokset on testattava uudelleen.

CSCT-tarvikesarjan potilasnäytteet voidaan laimentaa, jotta mahdollisesti estävistä aineista päästään eroon. Laimenna 1 osa invalidia potilasnäytettä 8 osaan potilasnäytteensiirtoainetta (CSCT-tarvikesarjan putkissa olevaa liuosta); esim. 560 µl potilasnäytettä uuteen CSCT-tarvikesarjan putkeen, jossa on 4,5 ml potilasnäytteensiirtoainetta. Sekoita laimennettu potilasnäyte varovasti ylösalaisin kääntämällä. Vältä vaahdon muodostumista. Testaa laimennettu potilasnäyte vakiomäärittämissä menetelmien mukaan.

**Huomautus:** Invalidia laimennettua potilasnäytettä ei saa laimentaa. Jos laimennettu potilasnäyte antaa invalidin tuloksen, potilaalta on otettava uusi potilasnäyte.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn tulos	Kriteerit
Negatiivinen - 16 Negatiivinen - 18/45	IC/HPV 16 RLU $\geq$ IC-raja-arvo ja HPV 16 S/CO $<$ 1,00 ja HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
Negatiivinen - 16 Positiivinen - 18/45	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 ja HPV 18/45 S/CO $\geq$ 1,00 ja HPV 18/45 RLU $\leq$ 3 000 000
Positiivinen - 16 Negatiivinen - 18/45	HPV 16 S/CO $\geq$ 1,00 ja IC/HPV 16 RLU $\leq$ 4 000 000 ja HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
Positiivinen - 16 Positiivinen - 18/45	HPV 16 S/CO $\geq$ 1,00 ja IC/HPV 16 RLU $\leq$ 4 000 000 ja HPV 18/45 S/CO $\geq$ 1,00 ja HPV 18/45 RLU $\leq$ 3 000 000
Invalidi	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 ja HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00 ja IC/HPV 16 RLU $<$ IC-raja-arvo  tai IC/HPV 16 RLU $>$ 4 000 000  tai HPV 18/45 RLU $>$ 3 000 000

## Rajoitukset

- A. Muita kuin käyttötarkoituksessa tunnistettuja potilasnäytetyyppejä ei ole arvioitu.
- B. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn suorituskykyä ei ole arvioitu HPV-rokotuksen saaneilla henkilöillä.
- C. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayta ei ole arvioitu epäillyissä seksuaalisissa hyväksikäyttötapauksissa.
- D. HPV-infektion esiintyvyys populaatiossa voi vaikuttaa suorituskykyyn. Positiiviset prediktiiviset arvot laskevat testattaessa sellaisia populaatioita, joissa esiintyvyys on alhaista, tai henkilöitä, joilla ei ole infektoriskiä.
- E. Sellaisten ThinPrep-nestesytologianäytteiden, joita jää alle 1 ml:aa sen jälkeen, kun ThinPrep-papakoelevy on valmisteltu, katsotaan olevan riittämättömiä Aptima HPV 16 18/45 genotype assayta varten.
- F. Virheellinen potilasnäytteen otto, säilytys tai käsittely voi vaikuttaa testituloksiin.
- G. Sisäinen kontrolli monitoroi määrittämisen kohteen sieppaus-, monistus- ja tunnistusvaiheita. Sitä ei ole tarkoitettu kontrolloimaan kohdunkaulanäytteen riittävyyttä.
- H. Negatiivinen Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulos ei sulje pois sytologisten poikkeavuuksien mahdollisuutta eikä tulevaa tai piilevää CIN2-, CIN3- tai syöpämahdollisuutta.
- I. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulokset ovat kvalitatiivisia. Korrelaatiota ei sen vuoksi voi tehdä positiivisen määrittämisen signaalin suuruuden ja potilasnäytteen mRNA-tason välillä.
- J. Korkean riskin HPV (tyypit 16, 18 ja 45) mRNA:n tunnistaminen riippuu potilasnäytteessä olevasta kopiomäärästä ja siihen voivat vaikuttaa potilasnäytteenottomenetelmät, potilastekijät, infektion vaihe ja haittaavien aineiden esiintyvyys.
- K. HPV-infektio ei ole osoitus sytologisesta vahvasta levyepiteelivauriosta (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) tai piilevästä vahvasta kohdunkaulan intraepiteelialisesta neoplasiaasta (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) eikä se viittaa pidemmälle edenneeseen kohdunkaulan syövän esiasteeseen (CIN2, CIN3) tai syövän kehittymiseen. Useimmille yhteen tai useampaan korkean riskin HPV-tyyppiin infektoituneille naisille ei kehity CIN2- tai CIN3-tason esiastetta tai syöpää.
- L. Seuraavat voivat haitata määrittämisen suorituskykyä, kun niitä esiintyy määritettyjä pitoisuuksia suuremmissa määrissä: emätinliukastusaineet (jotka sisältävät polykvaterniumia-15) - 1 % w/v, antifungaalinen voide (joka sisältää tiokonatsolia) - 0,03 % w/v, lima - 0,3 % w/v, emättimensisäiset hormonit (jotka sisältävät progesteronia) - 1 % w/v, Trichomonas vaginalis -  $3 \times 10^4$  solua/ml.
- M. Korkeat HPV 45 -pitoisuudet voivat vähentää Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn kykyä tunnistaa HPV 16:n esiintyvyys alhaisilla tasoilla.
- N. Muiden mahdollisten muuttujien vaikutusta, kuten emätinvuoto, tamponien käyttö jne., ja potilasnäytteenottoon liittyvien muuttujien vaikutusta ei ole arvioitu.
- O. Tätä laitetta saa käyttää vain Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn käyttöön koulutettu henkilökunta.
- P. Näytteiden ristikontaminaatio voi aiheuttaa virheellisiä positiivisia tuloksia. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn ei-klinisissä tutkimuksissa määritetty jäämäprosentti Tigris DTS System -järjestelmällä ja Panther System -järjestelmällä oli vastaavasti 0,35 % ja 0,19 %.
- Q. Aptima HPV 16 18/45 genotype assay on tulkittava yhdessä muiden kliinikolla saatavana olevien laboratorio- ja kliinisten tietojen kanssa.

## Tigris DTS System -järjestelmän odotetut tulokset: Korkean riskin HPV mRNA:n esiintyvyys

Korkean riskin HPV-infektion esiintyvyys vaihtelee laajasti ja siihen vaikuttavat useat eri tekijät, joista suurin on ikä.<sup>19,20</sup> Monissa tutkimuksissa on tutkittu HPV:n esiintyvyyttä HPV DNA:n tunnistuksen määrittämänä, mutta harvat tutkimukset raportoivat esiintyvyyttä HPV:n onkogeeneisen mRNA:n tunnistuksen perusteella. Naisia useista eri kliinisistä tutkimuspaikoista (n=18), jotka edustivat laajaa maantieteellistä jakautumaa ja monipuolista populaatiota (10 osavaltiota Yhdysvalloissa), otettiin mukaan prospektiiviseen kliiniseen tutkimukseen nimeltään CLEAR-tutkimus, jossa arvioitiin 14 korkean riskin HPV-tyypin tunnistavaa Aptima HPV assayta.<sup>21</sup> Aptima HPV assaylla CLEAR-tutkimuksessa saadut naisten positiiviset tulokset arvioitiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla erillisessä kliinisessä tutkimuksessa. HPV-tyyppien 16, 18 ja 45 esiintyvyys samoin kuin muiden kliinisessä tutkimuksessa Aptima HPV assaylla ja Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla havaitun 11 korkean riskin HPV-tyypin esiintyvyys luokiteltiin yleensä, ikäryhmittäin ja testauspaikan mukaan. Tulokset esitetään taulukossa 1 ASC-US-populaation (lievä levyepiteelisolukon muutos eli atypia) ja NILM-populaation (negatiivinen intraepiteeliaalisen leesio tai maligniteetin osalta) osalta.

**Taulukko 1:** Korkean riskin HPV mRNA:n esiintyvyys populaatioissa ikäryhmän, testauspaikan ja yhdistettyjen tulosten mukaan

	Positivisten tulosten % (x/n)							
	ASC-US-populaatio (≥ 21 vuotta)				NILM-populaatio (≥ 30 vuotta)			
	HPV 16 Pos	HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	11 muut HR* Pos	HPV 16 Pos	HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	11 muut HR* Pos
<b>Kaikki</b>	7,8 (71/912)	5,2 (47/912)	0,3 (3/912)	25,5 (233/912)	0,4 (47/10 846)	0,4 (47/10 846)	0 (0/10 846)	3,9 (421/10 846)
<b>Ikäryhmät (vuotta)</b>								
<b>21–29</b>	13,2 (51/386)	4,9 (19/386)	0,5 (2/386)	38,3 (148/386)	E/S	E/S	E/S	E/S
<b>30–39</b>	5,4 (14/257)	7,0 (18/257)	0,4 (1/257)	21,8 (56/257)	0,7 (30/4 188)	0,6 (27/4 188)	0 (0/4 188)	5,3 (221/4 188)
<b>≥ 40</b>	2,2 (6/269)	3,7 (10/269)	0 (0/269)	10,8 (29/269)	0,3 (17/6 658)	0,3 (20/6 658)	0 (0/6 658)	3,0 (200/6 658)
<b>Testauspaikka</b>								
<b>1</b>	9,0 (27/301)	4,3 (13/301)	0,7 (2/301)	24,9 (75/301)	0,4 (13/3 666)	0,5 (18/3 666)	0 (0/3 666)	3,8 (141/3 666)
<b>2</b>	7,4 (23/310)	6,1 (19/310)	0 (0/310)	26,5 (82/310)	0,5 (18/3 671)	0,5 (17/3 671)	0 (0/3 671)	3,7 (136/3 671)
<b>3</b>	7,0 (21/301)	5,0 (15/301)	0,3 (1/301)	25,2 (76/301)	0,5 (16/3 509)	0,3 (12/3 509)	0 (0/3 509)	4,1 (144/3 509)

E/S = ei soveltu, HR = korkea riski, Pos = positiivinen

\* HPV-tyypit 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68

## Tigris DTS System -järjestelmän määrittelyn suorituskyky

### Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kliininen tutkimusasetelma ThinPrep-nestesyttologianäytteillä

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay arvioitiin käyttämällä lähetepapanäytteitä, jotka otettiin suostumuksensa antaneilta naisilta prospektiivisen, kliinisen CLEAR-monikeskustutkimuksen aikana Yhdysvalloissa. CLEAR-tutkimuksessa määritettiin Aptima HPV assayn kliinistä suorituskykyä kohdunkaulan intraepiteliaalisen neoplasian tason 2 tai vakavamman kohdunkaulan taudin ( $\geq$ CIN2) tunnistamisessa. Naiset otettiin joko ASC-US-tutkimusryhmään tai NILM-tutkimusryhmään kohdunkaulan syövän rutiiniseulonnan ThinPrep-lähetenesytologiatulosten perusteella. ASC-US-tutkimuspopulaatiossa oli 21-vuotiaita ja sitä vanhempia naisia, joilla oli ASC-US-sytologiatuloksia, ja NILM-tutkimuspopulaatiossa oli 30-vuotiaita ja sitä vanhempia naisia, joilla oli NILM-sytologiatuloksia.

Tutkimuksessa analysoitiin naisia 18 kliinisestä tutkimuspaikasta, pääasiallisesti synnytys- ja naistentautiklinikoilta laajalta maantieteellisestä alueelta ja monipuolisesta populaatiosta. CLEAR-tutkimuksen aikana jäljelle jääneet lähetepapanäytteet testattiin sekä Aptima HPV assaylla että kaupallisesti saatavana olevalla HPV DNA -testillä. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn kliinisessä tutkimuksessa jäljelle jääneet lähetepapanäytteet testattiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla.

Kaikki ASC-US-tutkimuksen naiset lähetettiin kolposkopiaan huolimatta Aptima HPV assayn ja kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin tuloksista. Kohdunkaulansisäinen kaavintanäyte (Endocervical Curettage, ECC) ja kohdunkaulan koepalabiopsia (1 biopsia kustakin 4 neljänneksestä) otettiin. Jos leesio oli näkyvä, siitä otettiin koepala (suora menetelmä, 1 biopsia leesiota kohti) ja neljänneksistä ilman näkyvää leesiota otettiin biopsia levy- ja lieriöepiteelin yhtymäkohdasta (satunnainen menetelmä).

NILM-tutkimuksessa Aptima HPV assayssa ja/tai kaupallisesti saatavilla olevassa HPV DNA -testissä positiiviset naiset sekä satunnaisesti valitut naiset, joiden tulokset olivat negatiiviset kummassakin määrittelyssä, lähetettiin kolposkopiaan lähtöarvon arviointia varten. ECC-biopsia otettiin kustakin kolposkopiaan osallistuneesta naisesta. Koepalabiopsia otettiin vain näkyvistä leesiosta (suora menetelmä, 1 biopsia leesiota kohti). NILM-tutkimuksessa olevien naisten (ei  $\geq$ CIN2:ta lähtöarvossa) seuranta on jatkuvaa 3 vuoden ajan vuosittaisilla sytologiakäynneillä. Naiset, joilla on ASC-US tai vakavampia sytologiatuloksia seuranta-aikana, lähetetään kolposkopiaan käyttäen samaa biopsiatoimenpidettä kuin lähtöarvon arvioinnissa.

Taudin tila määritettiin yksimielisen histologisen asiantuntijaneelin perusteella, jossa vähintään 2 asiantuntijapatologia olivat samaa mieltä. Asiantuntijapatologit sokkoutettiin naisten HPV- ja sytologiatilan osalta sekä toistensa histologiadiagnoosien osalta. Harhaa vältettiin sokkouttamalla tutkijat, klinikot ja naiset Aptima HPV assayn ja kaupallisesti saatavana olevan HPV DNA -testin tulosten osalta siihen asti, kunnes kolposkopiakäynti oli tehty.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn käyttötarkoitus refleksitestinä Aptima HPV assayn positiivisesta tuloksesta validoitiin testaamalla Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla jäljelle jääneet lähetepapanäytteet kaikilta niiltä ASC-US-tutkimukseen ja NILM-tutkimukseen osallistuneilta arvioitavilta naisilta, joiden Aptima HPV assayn tulos oli positiivinen. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn kliininen suorituskyky määritettiin  $\geq$ CIN2:n ja kohdunkaulan intraepiteliaalisen neoplasian asteen 3 tai vakavamman kohdunkaulan taudin ( $\geq$ CIN3) tunnistamisen osalta.

## ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kliininen suorituskyky ThinPrep-nestesytologianäytteillä

Arvioitavia oli yhteensä 400 vähintään 21-vuotiasta naista, joiden ASC-US-sytologiatulokset ja Aptima HPV assayn tulokset olivat positiivisia ja lähetepapanäytteet soveltuvia testattavaksi Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla. Näistä 46 naisella ei ollut lähetepapanäytettä saatavana testaamista varten ja 6 naisella oli määrittämätön taudin diagnoosi. Kaikki poissuljettiin analyysistä. Jäljelle jääneellä 348 arvioitavalla naisella, joilla oli vakuuttava taudin tila, oli validit Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulokset Aptima HPV assayn positiivisten tulosten refleksitestin perusteella. Kuudellakymmenelläseitsemällä (67) naisella oli ≥CIN2 ja kahdellakymmenelläyhdeksällä (29) oli ≥CIN3.

Aptima HPV assayssa positiivisen tuloksen saaneista 348 arvioidusta naisesta 117 naisella oli positiivinen tulos Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa osoittaen HPV 16:n ja/tai HPV 18/45:n esiintyvyyttä. 231 naisella oli negatiivinen tulos osoittaen yhden tai useamman muun 11 korkean riskin HPV-tyypin esiintyvyyttä (ts. HPV-tyypit 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68), kuten Aptima HPV assayssa tunnistettiin. Lisäksi 545 arvioitavan, vähintään 21-vuotiaan ASC-US-sytologiatuloksen omaavan naisen Aptima HPV assayn tulokset olivat negatiivisia CLEAR-tutkimuksen aikana. Aptima HPV assayn negatiivinen tulos osoittaa, että mitään korkean riskin 14 HPV-tyyppiä ei esiinny, ja heidät nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa. ≥CIN2- ja ≥CIN3-esiintyvyys arvioitavilla naisilla ASC-US-sytologiatuloksissa oli vastaavasti 8,8 % ja 3,7 %. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulokset Aptima HPV assayn ja yksimielisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella esitetään taulukossa 2.

**Taulukko 2:** ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn tulokset yksimielisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella

Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos*	Tulkinta	Yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosi						
			Määrittämätön**	Normaali	CIN1	CIN2	CIN3	Syöpä	Yhteensä
Positiivinen	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Pos	1	27	18	11	14	0	71
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 18/45 Pos	3	23	14	3	3	1	47
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	2	125	73	23	10	0	233
Yhteensä			6	176	105	38	28	1	354
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	13	458	75	8	4	0	558
Yhteensä			19	634	180	46	32	1****	912

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, CIN1 = kohdunkaulan intraepiteelialinen neoplasia taso 1, HR = korkea riski, Neg = negatiivinen, Pos = positiivinen

\*Kaikilla näytteillä oli lopulliset tulokset (lopullisessa testauksessa tai kun ensimmäiset toimenpidekohtaiset invalidit oli ratkaistu).

\*\*19 naista osallistuivat kolposkopiakäyntiin, mutta diagnoosia ei voitu määrittää seuraavista syistä: < 5 biopsiapotilasnäytettä otettu, joiden kaikkien histologiatulos normaali/CIN1 (n=15), ei biopsiapotilasnäytteitä otettu (n=3) ja biopsiapotilasnäytteet hukattu (n=1).

\*\*\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

\*\*\*\*Yhdellä naisella oli adenokarsinoma in situ (AIS).



Taudin absoluuttinen riski ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3) Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tuloksen ja Aptima HPV assayn tuloksen mukaan esitetään taulukossa 3.  $\geq$ CIN2-riski naisilla, joilla esiintyy HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45 oli 29,1 % vs. 14,3 % naisilla, joilla oli yksi tai useampia muita korkean riskin 11 HPV-tyyppiä ja 2,2 % naisilla, joilla ei ollut korkean riskin HPV-tyyppiä. Absoluuttiset riskit ikäryhmittäin esitetään taulukossa 4.

**Taulukko 3:** ASC-US  $\geq$  21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n absoluuttiset riskit

Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos	Tulkinta	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Absoluuttinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)
Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	29,1 (34/117) (22,4, 36,0)	16,2 (19/117) (11,4, 21,1)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	35,7 (25/70) (26,1, 45,9)	20,0 (14/70) (12,6, 28,0)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain HPV 18/45 Pos	15,9 (7/44) (7,2, 28,3)	9,1 (4/44) (2,9, 19,5)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	14,3 (33/231) (10,9, 17,9)	4,3 (10/231) (2,4, 6,8)
	Pos tai Neg	HR HPV Pos	19,3 (67/348) (17,1, 21,3)	8,3 (29/348) (6,9, 9,4)
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	2,2 (12/545) (1,2, 3,5)	0,7 (4/545) (0,2, 1,6)
Esiintyvyys			8,8 % (79/893)	3,7 % (33/893)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

**Taulukko 4:** ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn ≥CIN2:n ja ≥CIN3:n absoluuttiset riskit ikäryhmittäin

	Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos	Tulkinta	≥CIN2	≥CIN3
				Absoluuttinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)
21–29 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	26,8 (19/71) (18,3, 35,7)	15,5 (11/71) (9,3, 21,8)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	28,0 (14/50) (17,5, 39,6)	18,0 (9/50) (9,9, 26,9)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain HPV 18/45 Pos	15,8 (3/19) (3,7, 36,3)	5,3 (1/19) (0,2, 22,5)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	17,0 (25/147) (12,6, 21,5)	5,4 (8/147) (2,8, 8,5)
		Pos tai Neg	HR HPV Pos	20,2 (44/218) (17,6, 22,5)	8,7 (19/218) (7,1, 9,8)
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	3,6 (6/165) (1,5, 6,9)	0,6 (1/165) (0,0, 2,7)
Esiintyvyyys				13,1 % (50/383)	5,2 % (20/383)
30–39 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	32,3 (10/31) (19,0, 45,9)	16,1 (5/31) (7,0, 25,4)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain HPV 18/45 Pos	18,8 (3/16) (3,0, 40,6)	12,5 (2/16) (1,3, 30,8)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	12,7 (7/55) (6,2, 20,5)	3,6 (2/55) (0,6, 9,1)
		Pos tai Neg	HR HPV Pos	19,8 (17/86) (15,1, 23,9)	8,1 (7/86) (4,7, 10,3)
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,2 (2/167) (0,2, 3,5)	0,6 (1/167) (0,0, 2,3)
Esiintyvyyys				7,5 % (19/253)	3,2 % (8/253)
≥ 40 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	66,7 (4/6) (27,1, 93,5)	33,3 (2/6) (6,2, 69,2)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain HPV 18/45 Pos	11,1 (1/9) (0,5, 39,7)	11,1 (1/9) (0,5, 37,1)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	3,4 (1/29) (0,1, 14,0)	0 (0/29) (0,0, 8,2)
		Pos tai Neg	HR HPV Pos	13,6 (6/44) (6,5, 20,6)	6,8 (3/44) (1,8, 11,4)
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,9 (4/213) (0,6, 3,4)	0,9 (2/213) (0,1, 2,0)
Esiintyvyyys				3,9 % (10/257)	1,9 % (5/257)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn positiivisten vs. negatiivisten tulosten suhteellinen taudin riski on esitetty taulukossa 5. Naisilla, joilla esiintyi HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45, oli 13,2 kertaa suurempi  $\geq$ CIN2:n todennäköisyys ja 22,1 kertaa suurempi  $\geq$ CIN3:n todennäköisyys kuin naisilla, joilla ei esiintynyt korkean riskin HPV-tyyppejä. Naisilla, joilla esiintyi HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45, oli 2,0 kertaa suurempi  $\geq$ CIN2:n todennäköisyys ja 3,8 kertaa suurempi  $\geq$ CIN3:n todennäköisyys kuin naisilla, joilla esiintyi yhtä tai useampia muita korkean riskin 11 HPV-tyyppiä.

**Taulukko 5:** ASC-US  $\geq$  21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n suhteelliset riskit

Aptima Assay -määrittelyn tulosten tulkinta*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Suhteellinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	13,2 (7,0, 24,7)	22,1 (7,7, 63,8)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. muu HR HPV positiivinen	2,0 (1,3, 3,1)	3,8 (1,8, 7,8)
Muu HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	6,5 (3,4, 12,3)	5,9 (1,9, 18,6)
HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	8,7 (4,8, 15,9)	11,4 (4,0, 32,0)
Esiintyvyys	8,8 % (79/893)	3,7 % (33/893)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulosten todennäköisyysuhteet ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3) esitetään taulukossa 6. HPV-tyyppejä 16, 18 ja/tai 45 esiintyi 4,2 kertaa todennäköisemmin naisilla, joilla oli  $\geq$ CIN2, ja 5,1 kertaa todennäköisemmin naisilla, joilla oli  $\geq$ CIN3.

**Taulukko 6:** ASC-US  $\geq$  21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn tulosten  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n todennäköisyysuhteet

Aptima Assay -määrittelyn tulosten tulkinta*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Todennäköisyysuhde (95 % CI)	Todennäköisyysuhde (95 % CI)
HPV 16 ja/tai HPV 18/45 positiivinen	4,2 (3,0, 5,8)	5,1 (3,4, 6,9)
Muu HR HPV positiivinen	1,7 (1,3, 2,3)	1,2 (0,6, 1,9)
HR HPV negatiivinen	0,2 (0,1, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

## NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kliininen suorituskyky ThinPrep-nestesytologianäytteillä

Arvioitavia oli yhteensä 540 vähintään 30-vuotiaasta naista, joiden NILM-sytologiatulokset ja Aptima HPV assayn tulokset olivat positiivisia ja lähetepapanäytteet soveltuvia testattavaksi Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla. Näistä 25 naisella ei ollut lähetepapanäytettä saatavana testaamista varten. Kaikki poissuljettiin analyysistä. Jäljelle jääneellä 515 arvioitavalla naisella oli validit Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulokset. Näistä 317 naiselle tehtiin kolposkopia. Viidellätoista (15) naisella oli ≥CIN2 ja kymmenellä (10) oli ≥CIN3; 283 naisella oli normaali/CIN1-histologia, 19 naisella oli määrittämätön taudin tila.

Näistä 298 arvioitavasta naisesta, joilla oli vakuuttava taudin tila ja positiivinen Aptima HPV assayn tulos, 61 naisella oli positiivinen Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulos, mikä osoittaa HPV 16:n ja/tai HPV 18/45:n esiintyvyyttä. 237 naisella oli negatiivinen tulos, mikä osoittaa yhden tai useamman muun korkean riskin 11 HPV-tyypin esiintyvyyttä. Lisäksi 505 arvioitavan, vähintään 30-vuotiaan NILM-sytologiatuloksen ja vakuuttavan taudin tilan omaavan naisen Aptima HPV assayn tulokset olivat negatiivisia CLEAR-tutkimuksen aikana. Aptima HPV assayn negatiivinen tulos osoittaa, että mitään korkean riskin 14 HPV-tyyppiä ei esiinny, ja heidät nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulokset Aptima HPV assayn ja yksimielisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella esitetään taulukossa 7.

**Taulukko 7:** NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn tulokset yksimielisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella

Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos*	Tulkinta	Yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosi						
			Määrittämätön**	Normaali	CIN1	CIN2	CIN3	Syöpä	Yhteensä
Positiivinen	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Pos	2	27	0	0	3	1	33
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 18/45 Pos	1	26	1	1	0	2	31
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	0	0	0	0	0	0	0
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	16	218	11	4	4	0	253
Yhteensä			19	271	12	5	7	3	317
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	25	483	17	4	1	0	530
Yhteensä			44	754	29	9	8	3****	847

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

\*Kaikilla näytteillä oli lopulliset validit tulokset (ensimmäisessä testauksessa tai kun ensimmäiset toimenpidekohtaiset invalidit oli ratkaistu).

\*\*44 naista osallistuivat kolposkopiakäyntiin, mutta diagnoosia ei voitu määrittää seuraavista syistä: yksimielisyyttä ei voitu saavuttaa riittämättömien potilasnäytteiden johdosta (n=28), biopsianäytteitä ei otettu muiden taustalla olevien tekijöiden johdosta (n=13), biopsianäytteitä ei otettu tai tarkasteltu virheen johdosta (n=3).

\*\*\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

\*\*\*\*Kolmella naisella oli adenokarsinooma in situ (AIS).

Aptima HPV assayn ja Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn positiivisen tuloksen omaavista 515 naisesta 217 naisella oli vahvistamaton (mukaan lukien määrittämätön) taudin tila (taulukko 8). Alkuperäisen CLEAR-tutkimuksen Aptima HPV assayn negatiivisen tuloksen omaavista 10 331 naisesta 9 826 naisella oli vahvistamaton taudin tila. Koska vain satunnaisesti valitut naiset, joilla oli negatiivinen tulos sekä Aptima HPV assayssa että kaupallisesti saatavana olevassa HPV DNA -testissä, lähetettiin kolposkopiaan, tässä ryhmässä olevien vahvistamattoman taudin tilan omaavien naisten määrä oli suuri (96,6 %). Tämän varmennusharhan säätämiseen käytettiin imputaatiomenetelmää, jolla arvioitiin niiden naisten määrän arvio, joiden tauti olisi tunnistettu, jos kaikille naisille olisi tehty kolposkopia. Sekä varmennusharhasäädetyt suorituskykyarviot että säätämättömät suorituskykyarviot vahvistetun taudin tilan omaavalta 803 naiselta esitetään.

**Taulukko 8:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV Assayn, Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja HPV DNA- testin tulosten arvioitavien NILM-naisten luokitus, taudin tila ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3) ja taudin vahvistustila

Aptima HPV Assayn tulos*	AHPV-GT Assayn tulos*	HPV DNA -testi	Naisia yhteensä	Vahvistettu taudin tila: $\geq$ CIN2		Vahvistettu taudin tila: $\geq$ CIN3		Varmistamaton taudin tila
				Sairaant naiset ( $\geq$ CIN2)	Ei-sairaant naiset ( $\geq$ CIN2)	Sairaant naiset ( $\geq$ CIN3)	Ei-sairaant naiset ( $\geq$ CIN3)	Naiset, joiden taudin tila tuntematon (% tuntematon)
Positiivinen	Positiivinen	Positiivinen	83	6	48	5	49	29 (34,9 %)
	Positiivinen	Negatiivinen	9	1	5	1	5	3 (33,3 %)
	Positiivinen	Ei tulosta**	2	0	1	0	1	1 (50,0 %)
	Negatiivinen	Positiivinen	271	7	171	4	174	93 (34,3 %)
	Negatiivinen	Negatiivinen	137	1	52	0	53	84 (61,3 %)
	Negatiivinen	Ei tulosta**	13	0	6	0	6	7 (53,8 %)
Yhteensä			515	15	283	10	288	217 (42,1 %)
Negatiivinen	E/S***	Positiivinen	306	3	178	1	180	125 (40,8 %)
	E/S***	Negatiivinen	9 420	1	322	0	323	9 097 (96,6 %)
	E/S***	Ei tulosta**	605	1	0	0	1	604 (99,8 %)
Yhteensä			10 846	20	783	11	792	10 043 (92,6 %)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, E/S = ei sovellu

\*Kaikilla näytteillä oli lopulliset validit tulokset (ensimmäisessä testauksessa tai kun ensimmäiset toimenpidekohtaiset invalidit oli ratkaistu).

\*\*Aptima HPV assayn tulokset omaavista naisista 620 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologiapotilasnäytettä ei ollut riittävä määrä.

\*\*\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

Taudin säädetty absoluuttinen riski ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3) Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tuloksen ja Aptima HPV assayn tuloksen mukaan esitetään taulukossa 9a.  $\geq$ CIN2-riski naisilla, joilla esiintyy HPV-tyyppejä 16, 18 ja/tai 45 oli 12,6 % vs. 3,4 % naisilla, joilla oli yksi tai useampia muita korkean riskin 11 HPV-tyyppiä ja 0,6 % naisilla, joilla ei esiintynyt yhtään korkean riskin HPV-tyyppiä. Säätämättömät absoluuttiset taudin riskit esitetään yhdistetyille tuloksille taulukossa 9b ja ikäryhmittäin taulukossa 10.

**Taulukko 9a:** NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn ≥CIN2:n ja ≥CIN3:n absoluuttiset riskit (varmennusharhasäädetyt arviot)

Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos	Tulkinta	≥CIN2	≥CIN3
			Absoluuttinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)
Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	12,6 (3,7, 21,4)	9,5 (2,1, 16,8)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	14,5 (2,1, 26,9)	12,1 (0,7, 23,4)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain HPV 18/45 Pos	10,7 (0,0, 22,5)	6,9 (0,0, 16,2)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	E/S	E/S
	HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	3,4 (1,2, 5,6)	1,8 (0,1, 3,5)
	Pos tai Neg	HR HPV Pos	5,0 (2,6, 7,5)	3,2 (1,3, 5,2)
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,6 (0,1, 1,2)	0,4 (0,0, 0,7)
Esiintyvyys			0,9 %	0,5 %

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen, E/S = ei sovellu

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

**Taulukko 9b:** NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn ≥CIN2:n ja ≥CIN3:n absoluuttiset riskit (säättämättömät arviot)

Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos	Tulkinta	≥CIN2	≥CIN3
			Absoluuttinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)
Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	11,5 (7/61) (5,4, 18,9)	9,8 (6/61) (4,6, 15,2)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	12,9 (4/31) (4,0, 26,0)	12,9 (4/31) (4,3, 23,8)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain HPV 18/45 Pos	10,0 (3/30) (2,4, 23,0)	6,7 (2/30) (0,8, 17,7)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	E/S (0/0)	E/S (0/0)
	HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	3,4 (8/237) (1,7, 5,3)	1,7 (4/237) (0,6, 3,2)
	Pos tai Neg	HR HPV Pos	5,0 (15/298) (3,6, 6,2)	3,4 (10/298) (2,3, 3,9)
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,0 (5/505) (0,4, 1,9)	0,2 (1/505) (0,0, 0,9)
Esiintyvyys			2,5 % (20/803)	1,4 % (11/803)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen, E/S = ei sovellu

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

**Taulukko 10:** NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn ≥CIN2:n ja ≥CIN3:n absoluuttiset riskit ikäryhmittäin (säättämättömät arviot)

	Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos	Tulkinta	≥CIN2	≥CIN3
				Absoluuttinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)
30–39 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	8,8 (3/34) (2,2, 17,8)	5,9 (2/34) (1,0, 13,3)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	0,0 (0/17) (0,0, 15,5)	0,0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain HPV 18/45 Pos	17,6 (3/17) (3,2, 35,4)	11,8 (2/17) (1,3, 27,0)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	E/S (0/0)	E/S (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	4,0 (5/124) (1,7, 6,2)	2,4 (3/124) (0,7, 4,2)
		Pos tai Neg	HR HPV Pos	5,1 (8/158) (3,2, 6,1)	3,2 (5/158) (1,5, 4,0)
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,5 (1/217) (0,0, 1,9)	0,5 (1/217) (0,0, 1,7)
Esiintyvyys				2,4 % (9/375)	1,6 % (6/375)
≥ 40 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	14,8 (4/27) (4,7, 27,3)	14,8 (4/27) (5,1, 22,8)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	28,6 (4/14) (6,3, 50,7)	28,6 (4/14) (6,4, 46,5)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain HPV 18/45 Pos	0,0 (0/13) (0,0, 20,1)	0,0 (0/13) (0,0, 17,1)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	E/S (0/0)	E/S (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	2,7 (3/113) (0,7, 5,8)	0,9 (1/113) (0,0, 3,1)
		Pos tai Neg	HR HPV Pos	5,0 (7/140) (2,6, 7,0)	3,6 (5/140) (1,9, 4,2)
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,4 (4/288) (0,5, 2,5)	0,0 (0/288) (0,0, 0,8)
Esiintyvyys				2,6 % (11/428)	1,2 % (5/428)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen, E/S = ei soveltu  
 \*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

Taudin suhteelliset riskit Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn positiivisten vs. negatiivisten tulosten mukaan esitetään taulukossa 11 (varmennusharhasäädetyt arviot) ja taulukossa 12 (säättämättömät). Naisilla, joilla esiintyi HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45, oli 20,9 kertaa suurempi  $\geq$ CIN2:n todennäköisyys ja 29,4 kertaa suurempi  $\geq$ CIN3:n todennäköisyys kuin naisilla, joilla ei esiintynyt korkean riskin HPV-tyyppejä. Naisilla, joilla esiintyi HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45, oli 3,7 kertaa suurempi  $\geq$ CIN2:n todennäköisyys ja 5,3 kertaa suurempi  $\geq$ CIN3:n todennäköisyys kuin naisilla, joilla esiintyi yhtä tai useampia muita korkean riskin 11 HPV-tyyppiä.

**Taulukko 11:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n suhteelliset riskit (varmennusharhasäädetyt arviot)

Aptima Assay -määrittelyn testin tulkinta*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Suhteellinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. HR HPV Neg	20,9 (6,3, 69,3)	29,4 (7,2, 120,8)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. muu HR HPV Pos	3,7 (1,5, 9,5)	5,3 (1,5, 18,2)
Muu HR HPV Pos vs. HR HPV Neg	5,6 (1,8, 17,7)	5,6 (1,2, 26,0)
HR HPV Pos vs. HR HPV Neg	8,5 (2,9, 24,8)	10,1 (2,7, 38,2)
Esiintyvyys	0,9 %	0,5 %

CI = luottamusväli, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

**Taulukko 12:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n suhteelliset riskit (säättämättömät arviot)

Aptima Assay -määrittelyn testin tulkinta*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Suhteellinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. HR HPV Neg	11,6 (3,8, 35,4)	49,7 (6,1, 406)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. muu HR HPV Pos	3,4 (1,3, 9,0)	5,8 (1,7, 20,0)
Muu HR HPV Pos vs. HR HPV Neg	3,4 (1,1, 10,3)	8,5 (1,0, 75,8)
HR HPV Pos vs. HR HPV Neg	5,1 (1,9, 13,8)	16,9 (2,2, 132)
Esiintyvyys	2,5 % (20/803)	1,4 % (11/803)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.



Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tuloksen todennäköisyysuhteet ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3) esitetään taulukossa 13 (varmennusharhasäädetyt arviot) ja taulukossa 14 (säättämättömät). HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45 esiintyi 17,1 kertaa todennäköisemmin naisilla, joilla oli  $\geq$ CIN2, ja 21,9 kertaa todennäköisemmin naisilla, joilla oli  $\geq$ CIN3.

**Taulukko 13:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n todennäköisyysuhteet (varmennusharhasäädetyt arviot)

Aptima Assay -määrittelyn testin tulkinta*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Todennäköisyysuhde (95 % CI)	Todennäköisyysuhde (95 % CI)
HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	17,1 (6,2, 46,9)	21,9 (7,3, 65,2)
Muu HR HPV Pos	4,2 (1,7, 10,1)	3,8 (1,2, 12,6)
HR HPV negatiivinen	0,7 (0,5, 1,0)	0,7 (0,4, 1,1)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski, Pos = positiivinen

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

**Taulukko 14:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n todennäköisyysuhteet (säättämättömät arviot)

Aptima Assay -määrittelyn testin tulkinta*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Todennäköisyysuhde (95 % CI)	Todennäköisyysuhde (95 % CI)
HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	5,1 (2,3, 9,1)	7,9 (3,5, 12,9)
Muu HR HPV Pos	1,4 (0,7, 2,2)	1,2 (0,4, 2,3)
HR HPV negatiivinen	0,4 (0,1, 0,7)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski, Pos = positiivinen

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

## Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kliininen suorituskyky SurePath-nestesyttologianäytteillä

SurePath-nestesyttologianäytteet kerättiin kanadalaisilta naisilta, jotka oli lähetetty seurantaan yhden tai useamman poikkeavan papakokeen, HPV-infektion tai jonkin muun syyn johdosta. Kustakin potilasnäytteestä siirrettiin alikvootti (0,5 ml) Aptima-näytteensiirtoputkeen ja se käsiteltiin sitten Aptima-siirtonesteellä. Kunkin potilasnäytteen yksi replikaatti testattiin Aptima HPV assaylla (n=494). Positiiviset näytteet testattiin sitten Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla. Erillinen alikvootti (1 ml) kustakin potilasnäytteestä erotettiin arviointia varten kaupallisesti saatavana olevalla HPV PCR -testillä (n=557). Taudin absoluuttinen riski ( $\geq$ CIN3) Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tuloksen ja Aptima HPV assayn tuloksen mukaan esitetään taulukossa 15. Kaupallisesti saatavana olevalla HPV PCR -testillä on samanlaiset tulokset ja se erottaa HPV 16:n ja HPV 18:n, mutta ei HPV 45:ta, erikseen muista korkean riskin genotyypeistä. Taudin suhteellinen riski genotyypin positiivisen vs. negatiivisen tuloksen perusteella esitetään taulukossa 16 Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn ja HPV PCR -testin osalta.

**Taulukko 15:**  $\geq$ CIN3:n absoluuttinen riski Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja kaupallisesti saatavana olevan HPV PCR -testin tulosten osalta

HR HPV -tulos	Genotyypin tulos	Tulkinta	Aptiman absoluuttinen riski $\geq$ CIN3 (95 % CI)	HPV PCR absoluuttinen riski $\geq$ CIN3 (95 % CI)
Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45* Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45* Pos	14,6 (9,6-19,5)	14,4 (10,4-18,1)
	HPV 16 Pos ja HPV 18/45* Neg	Vain HPV 16 Pos	19,4 (12,0-26,8)	16,8 (11,6-21,9)
	HPV 16 Neg ja/tai HPV 18/45* Pos	Vain HPV 18/45* Pos	3,3 (0,1-13,8)	7,1 (1,0-18,8)
	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45* Pos	HPV 16 ja HPV 18/45* Pos	25,0 (1,3-75,2)	14,3 (0,7-49,9)
	HPV 16 Neg ja/tai HPV 18/45* Neg	Muu HR HPV Pos	2,5 (1,4-3,7)	2,1 (1,1-3,3)
	Pos tai Neg	HR HPV Pos	9,8 (8,1-11,2)	8,5 (7,0-9,5)
Negatiivinen**	HPV 16 Neg ja/tai HPV 18/45* Neg	HR HPV Neg	1,0 (0,2-2,4)	1,1 (0,3-2,8)
Esiintyvyys (%)			4,9 %	5,0 %

HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

\*HPV PCR -testi erottaa vain HPV 16:n ja HPV 18:n muista korkean riskin 12 genotyypistä HPV 45 mukaan lukien.

\*\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

**Taulukko 16:**  $\geq$ CIN3:n suhteellinen riski Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja kaupallisesti saatavana olevan HPV PCR -testin tulosten osalta

Aptima Assay -määrittelyn tulokset		HPV PCR -testitulokset	
Testin tulkinta	Suhteellinen riski $\geq$ CIN3 (95 % CI)	Testin tulkinta	Suhteellinen riski $\geq$ CIN3 (95 % CI)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	14,8 (4,3-50,3)	HPV 16 ja/tai 18 positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	12,6 (3,8-41,9)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. muu HR HPV positiivinen	2,0 (0,8-4,6)	HPV 16 ja/tai 18 positiivinen vs. muu HR HPV positiivinen	3,9 (1,6-9,5)
Muu HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	7,5 (2,0-28,6)	Muu HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	3,2 (0,8-12,8)
HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	10,0 (3,0-32,7)	HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	7,4 (2,3-24,3)
Esiintyvyys	4,9 %	Esiintyvyys	5,0 %

## Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kliininen suorituskyky CSCT-tarvikesarjalla kerätyillä potilasnäytteillä

CSCT-potilasnäytteet otettiin naisilta rutiiniseulonassa tai seurantakäynneillä ja testattiin Aptima HPV assaylla. Jäljelle jääneet positiivisen tuloksen Aptima HPV assayn CSCT-potilasnäytteet (n=378) testattiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla Tigris DTS System -järjestelmää käyttäen. Kunkin potilasnäytteen HPV-genotyyppi määritettiin DNA-genotyyppitestillä. Genotyyppitestin (DNA ja Aptima HPV 16 18/45 genotype assay) eriävien tulosten potilasnäytteet testattiin validoidulla käänteistranskriptaasi-PCR-testillä, jotta niiden HPV 16-, HPV 18- ja HPV 45 -tila voitiin ratkaista. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn kliininen yhtäpitävyys (positiivinen ja negatiivinen) korkean riskin HPV 16-, 18- ja 45 -genotyyppien tunnistamisessa määritettiin. Tulokset esitetään taulukossa 17.

**Taulukko 17:** Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kliininen yhtäpitävyys (positiivinen ja negatiivinen) korkean riskin HPV 16-, 18- ja 45 -genotyyppien tunnistamisessa CSCT-potilasnäytteistä Tigris DTS System -järjestelmällä

		Viitemenetelmä				Yhteensä
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	
Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	125	0	1	0	126
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	43	0	1	44
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	0	0	8	1	9
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	1	1	0	197	199
	<b>Yhteensä</b>	126	44	9	199	378

Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

Positiivinen yhtäpitävyys: 98,3 % (176/179) (95 % CI: 95,2, 99,4)

Negatiivinen yhtäpitävyys: 99,0 % (197/199) (95 % CI: 96,4, 99,7)

## Analyttinen herkkyys

Tunnistusraja (limit of detection, LOD) kliinisessä raja-arvossa on pitoisuus, joka on positiivinen (kliinisen raja-arvon yläpuolella) 95 % ajasta. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tunnistusraja määritettiin testaamalla HPV *in vitro* -transkripteilla terästettyjä erillisiä negatiivisia kliinisiä ThinPrep-nestesytoлогияnäytteitä eri pitoisuuksilla. Kutakin kopiota testattiin kolmekymmentä replikaattia kullakin kolmella reagenssierällä, yhteensä 90 replikaattia. Testit tehtiin 6 päivän aikana 3 ajoa päivää kohti ja 5 tietyn genotyypin replikaattia testattiin kussakin ajossa. 95 %:n tunnistusraja (taulukko 18) laskettiin Probit-regressioanalyysillä kunkin laimennuspaneelin positiivisista tuloksista.

**Taulukko 18:** Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn tunnistusraja kliinisessä raja-arvossa

Kohde	Tunnistusraja* (95 % CI)
HPV 16	57,3 (46,5 - 74,6)
HPV 18	84,8 (66,1 - 115,6)
HPV 45	60,0 (46,6 - 82,3)
SiHa	1,2 (0,9, 1,7)
HeLa	0,4 (0,3, 0,5)
MS751	2,6 (1,9, 4,2)

\*koppioita reaktiota kohti *in vitro* -transkriptien osalta ja soluja reaktiota kohti solulinjojen osalta

## Määrittelyn tarkkuus

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tarkkuus arvioitiin kahdessa tutkimuksessa käyttämällä samaa 22 jäsenen paneelia. Tutkimus 1 tehtiin 3 ulkopuolisessa testauspaikassa määrittelyn uusittavuuden määrittämiseksi. Omassa toimipaikassa tehdyssä tutkimuksessa 2 määritettiin laboratorion sisäinen tarkkuus. Paneelissa oli 14 HPV 16- ja/tai 18/45 -positiivista jäsentä määrittelyn tunnistusrajan pitoisuuksilla tai sitä korkeammilla pitoisuuksilla (odotettu positiivisuus:  $\geq 95\%$ ), 5 HPV 16- ja/tai 18/45 -positiivista jäsentä määrittelyn tunnistusrajaa alhaisemmilla pitoisuuksilla (odotettu positiivisuus:  $>0\% - <25\%$ ) ja 3 HPV-negatiivista jäsentä. HPV 16- ja/tai 18/45 -positiiviset paneelin jäsenet valmistettiin terästämällä HPV-infektoidut viljellyt solut (SiHa, HeLa ja MS751, ATCC, Manassas, Virginia) yhdistettyihin jäljelle jääneisiin ThinPrep-nestesytoлогияnäytteisiin tai laimentamalla kliiniset HPV 16-, 18- ja/tai 45 -potilasnäytteet yhdistettyihin jäljelle jääneisiin ThinPrep-nestesytoлогияnäytteisiin. HPV-negatiiviset paneelin jäsenet valmistettiin yhdistetyillä ThinPrep-nestesytoлогияnäytteillä.

Tutkimuksessa 1 kussakin 3 testauspaikassa (1 instrumentti tutkimuspaikkaa kohti) 2 käyttäjää teki 2 Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn työlisterä päivää kohti 3 päivän ajan. Testi tehtiin 1 reagenssierällä. Kukin työlisterä sisälsi 3 replikaattia kutakin uusittavuuspaneelin jäsentä. Satakahdeksan (108) erillistä näyteputkea testattiin kunkin paneelin jäsenen osalta (3 tutkimuspaikkaa x 1 instrumentti x 2 käyttäjää x 1 erää x 2 työlisterä päivää kohti x 3 päivää x 3 replikaattia). Tutkimuksessa 2 testaus tehtiin omassa toimipaikassa 20 päivän aikana ja yhteensä 162 reaktiota testattiin kunkin paneelin jäsenen osalta (1 tutkimuspaikka x 3 instrumenttia x 3 käyttäjää x 3 erää x 2 työlisterä x 3 replikaattia).

Paneelin jäsenet kuvataan taulukossa 19a ja taulukossa 19b, samoin kuin yhtäpitävyyden yhteenveto odotettujen tulosten kanssa vastaavasti HPV 16:n ja HPV 18/45:n osalta.

**Taulukko 19a:** Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn tarkkuustutkimukset 1 ja 2: Paneelin kuvaus ja yhtäpitävyysprosentti HPV 16:n odotettujen tulosten kanssa

Paneelin kuvaus (soluja/reaktio)	HPV 16:n odotettu tulos	% yhtäpitävyys (95 % CI)	
		Tutkimus 1 (3 testauspaikkaa)	Tutkimus 2 (1 testauspaikka)
SiHa-solut (3,0 solua)	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HeLa-solut (0,6 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-solut (11,0 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliininen näyte 1	Positiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliininen näyte 1	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa-solut (1,6 solua) ja HeLa-solut (3,3 solua)	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa-solut (1,6 solua) ja MS751-solut (42,5 solua)	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
SiHa-solut (15,7 solua) ja HeLa-solut (0,3 solua)	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa-solut (15,7 solua) ja MS751-solut (4,3 solua)	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-solut (1,6 solua)	Positiivinen	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
HeLa-solut (0,3 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
MS751-solut (4,3 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliininen näyte 2	Positiivinen	97,2 (104/107) (92,1, 99,0)	94,4 (152/161) (88,7, 97,0)
HPV 18/45 kliininen näyte 2	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-solut (0,1 solua)	Negatiivinen	85,2 (92/108) (77,3, 90,7)	84,6 (137/162) (78,2, 89,3)
HeLa-solut (0,02 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-solut (0,04 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliininen näyte 3	Negatiivinen	95,4 (103/108) (89,6, 98,0)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
HPV 18/45 kliininen näyte 3	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 1	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 2	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 3	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = luottamusväli

**Huomautus:** Yhtäpitävyysprosenttiin on voinut vaikuttaa terästämisen, laimentamisen ja/tai alikvotoinnin eroavuudet.

**Taulukko 19b:** Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn tarkkuustutkimukset 1 ja 2: Paneelin kuvaus ja yhtäpitävyysprosentti HPV 18/45:n odotettujen tulosten kanssa

Paneelin kuvaus (soluja/reaktio)	% yhtäpitävyys (95 % CI)		
	HPV 18/45:n odotettu tulos	Tutkimus 1 (3 testauspaikkaa)	Tutkimus 2 (1 testauspaikka)
SiHa-solut (3,0 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
HeLa-solut (0,6 solua)	Positiivinen	93,5 (101/108) (87,2, 96,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
MS751-solut (11,0 solua)	Positiivinen	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
HPV 16 kliininen näyte 1	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliininen näyte 1	Positiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
SiHa-solut (1,6 solua) ja HeLa-solut (3,3 solua)	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-solut (1,6 solua) ja MS751-solut (42,5 solua)	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
SiHa-solut (15,7 solua) ja HeLa-solut (0,3 solua)	Positiivinen	63,9 (69/108) (54,5, 72,3)	67,7 (109/161) (60,1, 74,4)
SiHa-solut (15,7 solua) ja MS751-solut (4,3 solua)	Positiivinen	98,1 (106/108) (93,5, 99,5)	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)
SiHa-solut (1,6 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HeLa-solut (0,3 solua)	Positiivinen	71,3 (77/108) (62,1, 79,0)	92,5 (149/161) (87,4, 95,7)
MS751-solut (4,3 solua)	Positiivinen	86,1 (93/108) (78,3, 91,4)	69,1 (112/162) (61,6, 75,7)
HPV 16 kliininen näyte 2	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	99,4 (160/161) (96,6, 99,9)
HPV 18/45 kliininen näyte 2	Positiivinen	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	79,6 (129/162) (72,8, 85,1)
SiHa-solut (0,1 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HeLa-solut (0,02 solua)	Negatiivinen	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	86,4 (140/162) (80,3, 90,9)
MS751-solut (0,04 solua)	Negatiivinen	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
HPV 16 kliininen näyte 3	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV 18/45 kliininen näyte 3	Negatiivinen	80,6 (87/108) (72,1, 86,9)	81,5 (132/162) (74,8, 86,7)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 1	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 2	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 3	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)

CI = luottamusväli

**Huomautus:** Yhtäpitävyysprosenttiin on voinut vaikuttaa terästämisen, laimentamisen ja/tai alikvotoinnin eroavuudet.

## Ristireaktiivisuus

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn analyttinen spesifisyys arvioitiin jäljelle jääneiden ThinPrep-nestesyttologianäytteiden yhdistelmällä, joka laimennettiin suhteessa 1:2,9 näytteen siirtoaineeseen (vastaa Aptima-siirtoputkeen siirrettyä potilasnäytettä) ja terästettiin viljelyillä bakteereilla, hiivalla tai sienellä, viljelyllä viruksella tai ei-kohteena olevilla HPV *in vitro* -transkripteilla. Organismit ja testipitoisuudet, joissa ei havaittu ristireaktiivisuutta, esitetään taulukossa 20. Tutkimuskriteerit mikro-organismien esiintyvyyden vaikutuksen arvioinnista määrittämisen spesifisyyteen perustettiin positiivisuuteen.

**Taulukko 20:** Analyttinen spesifisyyspaneeli: Organismit ja pitoisuus ilman ristireaktiivisuutta

Organismi	Testipitoisuus ilman ristireaktiivisuutta	Organismi	Testipitoisuus ilman ristireaktiivisuutta
<b>Bakteerikanta</b>			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 <sup>5</sup> CFU/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 <sup>5</sup> CFU/ml
<i>Atopobium vaginae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Campylobacter jejuni</i>	1x10 <sup>5</sup> CFU/ml	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 <sup>5</sup> CFU/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1x10 <sup>5</sup> IFU/ml	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Clostridium difficile</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Prevotella bivia</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 <sup>5</sup> CFU/ml	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 <sup>5</sup> CFU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Escherichia coli</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 <sup>5</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 <sup>5</sup> CFU/ml
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml		
<b>Ei-kohteena olevat korkean riskin HPV-genotyypit*</b>			
HPV 31	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml	HPV 56	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
HPV 33	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml	HPV 58	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
HPV 35	2,5x10 <sup>5</sup> kopiota/ml	HPV 59	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
HPV 39	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml	HPV 66	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
HPV 51	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml	HPV 68	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
HPV 52	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml		
<b>Hiiva/prototsoa</b>			
<i>Candida albicans</i>	1x10 <sup>6</sup> CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis**</i>	1x10 <sup>5</sup> solua/ml
<b>Virukset</b>			
Adenovirus	5,25x10 <sup>7</sup> PFU/ml	HIV-1	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
Sytomegalovirus	1,58x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	Herpes simplex virus 1	3,39x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml
Epstein-Barr-virus	1,59x10 <sup>8</sup> TD <sub>50</sub> /ml	Herpes simplex virus 2	2,29x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml

**Taulukko 20:** Analyyttinen spesifisyyspaneeli: Organismit ja pitoisuus ilman ristireaktiivisuutta (*jatkuu*)

Organismi	Testipitoisuus ilman ristireaktiivisuutta	Organismi	Testipitoisuus ilman ristireaktiivisuutta
<b>Ei-kohteena olevat muut HPV-genotyypit*</b>			
HPV 6	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml	HPV 53	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
HPV 11	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml	HPV 67	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
HPV 26	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml	HPV 69	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
HPV 30	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml	HPV 70	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
HPV 34	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml	HPV 73	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
HPV 42	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml	HPV 82	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
HPV 43	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml	HPV 85	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml
HPV 44	2,5x10 <sup>6</sup> kopiota/ml		

CFU = pesäkkeitä muodostavat yksiköt, PFU = plakkia muodostavat yksiköt, TD<sub>50</sub> = transformaatioannos 50, TCID<sub>50</sub> = kudosisijelyn infektoiva annos 50

\**In vitro* -transkripti testattiin.

\*\*Vaikka *Trichomonas vaginalis*in osalta ei havaittu ristireaktiivisuutta, interferenssiä havaittiin (lisätietoa seuraavassa).

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn analyttinen herkkyys mikro-organismien esiintyessä arvioitiin samalla paneelilla, joka kuvattiin taulukossa 20, joka myös testettiin alhaisen pitoisuuden HPV-infektoiduilla SiHa-soluilla (1,6 solua reaktiota kohti) ja HPV-infektoiduilla HeLa-soluilla (0,3 solua reaktiota kohti). Tutkimuskriteerit mikro-organismien esiintyvyyden vaikutuksen arvioinnista määrittelyn herkkyyteen perustettiin positiivisuuteen. Mikro-organismien esiintyminen ei haitannut Aptima HPV 16 18/45 genotype assayta *Trichomonas vaginalis*ta (TV) lukuunottamatta. Interferenssiä havaittiin TV:n osalta, kun pitoisuudet olivat yli 3 x 10<sup>4</sup> solua/ml.



## Interferenssi

Taulukossa 21 kuvatut aineet testettiin erikseen yhdistettyihin ThinPrep-nestesytoлогияnäytteisiin, jotka laimennettiin suhteessa 1:2,9 näytteensiirtoaineeseen taulukossa määritetyillä pitoisuuksilla. Kaikki aineet testattiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla HPV-infektoituneiden viljeltyjen solujen (SiHa, 1,6 solua/reaktio ja HeLa, 0,3 solua/reaktio) kanssa ja ilman. Interferenssiä havaittiin seuraavien kanssa, kun pitoisuudet olivat määritettyjä suurempia: emätinliukastusaineet (jotka sisältävät polykvaterniumia-15) - 1 % w/v, antifungaalinen voide (joka sisältää tiokonatsolia) - 0,03 % w/v, lima - 0,3 % w/v, emättimensisäiset hormonit (jotka sisältävät progesteronia) - 1 % w/v.

**Taulukko 21:** Aineet, jotka testattiin mahdollisen interferenssin varalta Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kanssa

Tuotekategoria	Tuotemerkki tai -tyyppi	Korkein testattu pitoisuus, joka ei haitannut määrittystä*
Emätinliukastusaine	KY natural feeling liquid	10 % v/v
	up & up (Target brand) personal lubricant liquid	
	Astroglide**	1 % w/v
Spermisidi/ehkäisygeeli	Emättimen ehkäisyvaahto	10 % w/v
	Options Conceptrol Vaginal Contraceptive Gel	
Antifungaalinen voide	up & up (Target brand) miconazole 3	10 % w/v
	Monistat 3 Combination Pack	
	up & up (Target brand) Tioconazole 1	0,03 % w/v
Huuhtelu	Summer's Eve Douche	10 % v/v
	up & up (Target brand) feminine douche	
Naisten suihke	Summer's Eve Feminine Deodorant Spray	10 % w/v
	FDS Feminine Deodorant Spray	
Lima	Sian musiini	0,3 % w/v
Emättimensisäiset hormonit	Estrace Vaginal Cream (estrogeeni)	10 % w/v
	Crinone Cream (progesteroni)	1 % w/v
Kokoveri***	Kokoveri	5 % v/v
Leukosyytit	leukosyytit	1x10 <sup>7</sup> solua/ml
Jäätikkahappo-pesuliuos <sup>^</sup>	Jäätikkahappo + Cytolyt-liuos	2,6 % v/v

\*pitoisuus testinäytteessä, ThinPrep-nestesytoлогияnäyte laimennettiin suhteessa 1:2,9 nesteensiirtoaineeseen (vastaa Aptima-siirtoputkeen siirrettyä potilasnäytettä)

\*\*henkilökohtainen liukastusaine, joka sisältää polykvaterniumia-15.

\*\*\*kokoveri häiritsee määrittystä, kun sen testipitoisuus oli 10 % v/v

<sup>^</sup>jäätikkahappo-pesuliuos valmisteltu sekoittamalla 1 osa jäätikkahappoa ja 9 osaa Cytolyt-liuosta kuten mainittu ThinPrep 2000 System Operator's Manual (ThinPrep 2000 System -järjestelmän käyttäjän oppaassa).

## Panther System -järjestelmän odotetut tulokset: Korkean riskin HPV mRNA:n esiintyvyys

Korkean riskin HPV-infektion esiintyvyys vaihtelee laajasti ja siihen vaikuttavat useat eri tekijät, joista suurin on ikä.<sup>19,20</sup> Monissa tutkimuksissa on tutkittu HPV:n esiintyvyyttä HPV DNA:n tunnistuksen määrittämänä, mutta harvat tutkimukset raportoivat esiintyvyyttä HPV:n onkogeenisien mRNA:n tunnistuksen perusteella. Naisia useista eri kliinisistä tutkimuspaikoista (n=18), jotka edustivat laajaa maantieteellistä jakautumaa ja monipuolista populaatiota (10 osavaltiota Yhdysvalloissa), otettiin mukaan prospektiiviseen kliiniseen tutkimukseen nimeltään CLEAR-tutkimus, jossa arvioitiin 14 korkean riskin HPV-tyyppien tunnistavaa Aptima HPV assayta.<sup>21</sup> CLEAR-tutkimuksessa saadut naisten positiiviset tulokset Aptima HPV assaylla Panther System -järjestelmää käyttäen arvioitiin kolmessa eri testauspaikassa Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla Panther System -järjestelmää käyttäen erillisessä kliinisessä tutkimuksessa. HPV-tyyppien 16, 18/45 esiintyvyys samoin kuin muiden kliinisessä tutkimuksessa havaitun 11 korkean riskin HPV-tyypin esiintyvyys luokiteltiin Aptima HPV assaylla ja Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla Panther System -järjestelmää käyttäen tehtyjen tulosten perusteella yleensä, ikäryhmittäin ja testauspaikan mukaan. Aptima HPV assayn negatiivinen tulos Panther System -järjestelmällä osoittaa, että mitään korkean riskin 14 HPV-tyyppiä ei esiinny, ja nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa Panther System -järjestelmää käyttäen negatiiviseksi analyysitarkoituksessa. Tulokset esitetään taulukossa 22 ASC-US-populaation (lievä levyepiteelisolukon muutos eli atypia) ja NILM-populaation (negatiivinen intraepiteelialisien leesion tai maligniteetin osalta) osalta.

**Taulukko 22:** Korkean riskin HPV mRNA:n esiintyvyys populaatioissa ikäryhmän, testauspaikan ja yhdistettyjen tulosten mukaan

	Positivisten tulosten % (x/n)							
	ASC-US-populaatio (≥ 21 vuotta)				NILM-populaatio (≥ 30 vuotta)			
	HPV 16 Pos	HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	11 muut HR* Pos	HPV 16 Pos	HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	11 muut HR* Pos
<b>Kaikki</b>	7,8 (71/911)	5,3 (48/911)	0,3 (3/911)	26,0 (237/911)	0,5 (50/10 839)	0,5 (49/10 839)	<0,1 (1/10 839)	3,6 (391/10 839)
<b>Ikäryhmät (vuotta)</b>								
<b>21–29</b>	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	E/S	E/S	E/S	E/S
<b>30–39</b>	5,5 (14/255)	6,7 (17/255)	0,4 (1/255)	23,1 (59/255)	0,7 (31/4 183)	0,7 (31/4 183)	0 (0/4 183)	5,1 (215/4 183)
<b>≥ 40</b>	1,9 (5/268)	4,1 (11/268)	0 (0/268)	11,6 (31/268)	0,3 (19/6 656)	0,3 (18/6 656)	<0,1 (1/6 656)	2,6 (176/6 656)
<b>Testauspaikka**</b>								
<b>1</b>	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3 610)	0,4 (16/3 610)	<0,1 (1/3 610)	3,6 (130/3 610)
<b>2</b>	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3 614)	0,4 (15/3 614)	0 (0/3 614)	3,6 (130/3 614)
<b>3</b>	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3 615)	0,5 (18/3 615)	0 (0/3 615)	3,6 (131/3 615)

E/S = ei sovellu, HR = korkea riski, Pos = positiivinen

Huomaus: Aptima HPV assayn negatiiviset tulokset omaavat naiset Panther System -järjestelmällä nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa Panther System -järjestelmää käyttäen negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

\* HPV-tyypit 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68

\*\* NILM-populaatioissa kaikkia Aptima HPV assayn negatiivisia tuloksia Panther System -järjestelmällä ei testattu Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla Panther System -järjestelmää käyttäen. Testauspaikan analyysia varten näiden naisten tulokset nimettiin satunnaisesti yhteen 3 testauspaikasta.

## Panther System -järjestelmän määrittelyn suorituskyky

### Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kliininen tutkimusasetelma ThinPrep- nestesyttologianäytteillä

Aptima HPV 16 18/45 genotype assay Panther System -järjestelmää käyttäen arvioitiin käyttämällä lähetesyttologianäytteitä, jotka otettiin suostumuksensa antaneilta naisilta prospektiivisen, kliinisen CLEAR-monikeskustutkimuksen aikana Yhdysvalloissa. CLEAR-tutkimuksessa määritettiin Aptima HPV assayn kliinistä suorituskykyä Tigris DTS System -järjestelmää käyttäen kohdunkaulan intraepiteliaalisen neoplasian tason 2 tai vakavamman kohdunkaulan taudin ( $\geq$ CIN2) tunnistamisessa. Naiset otettiin joko ASC-US-tutkimusryhmään tai NILM-tutkimusryhmään kohdunkaulan syövän rutiiniseulonnan ThinPrep-lähetenesytologiatulosten perusteella. ASC-US-tutkimuspopulaatiossa oli 21-vuotiaita ja sitä vanhempia naisia, joilla oli ASC-US-sytologiatuloksia, ja NILM-tutkimuspopulaatiossa oli 30-vuotiaita ja sitä vanhempia naisia, joilla oli NILM-sytologiatuloksia.

Tutkimuksessa analysoitiin naisia 18 kliinisestä tutkimuspaikasta, pääasiallisesti synnytys- ja naistentautiklinikoilta laajalta maantieteellisestä alueelta ja monipuolisesta populaatiosta. CLEAR-tutkimuksen aikana jäljelle jääneet lähetesyttologianäytteet testattiin sekä Aptima HPV assaylla Tigris DTS -järjestelmää käyttäen että FDA-hyväksytyllä HPV DNA -testillä. CLEAR-tutkimuksesta kelpaavat jäljelle jääneet lähetesyttologianäytteet testattiin Aptima HPV assaylla Panther System -järjestelmää käyttäen. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn kliinisessä tutkimuksessa jäljelle jääneet lähetesyttologianäytteet testattiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla Panther System -järjestelmää käyttäen.

Kaikki ASC-US-tutkimuksen naiset lähetettiin kolposkopiaan huolimatta heidän HPV-testituloksistaan. Kohdunkaulansisäinen kaavintanäyte (Endocervical Curettage, ECC) ja kohdunkaulan koepalabiopsia (1 biopsia kustakin 4 neljänneksestä) otettiin. Jos leesio oli näkyvä, siitä otettiin koepala (suora menetelmä, 1 biopsia leesiota kohti) ja neljänneksistä ilman näkyvää leesiota otettiin biopsia levy- ja lieriöepiteelin yhtymäkohdasta (satunnainen menetelmä).

NILM-tutkimuksessa Aptima HPV assayssa Tigris DTS System -järjestelmää käyttäen ja/tai FDA-hyväksytyssä HPV DNA -testissä positiiviset naiset sekä satunnaisesti valitut naiset, joiden tulokset olivat negatiiviset kummassakin määrittelyssä, lähetettiin kolposkopiaan lähtöarvon arviointia varten. ECC-biopsia otettiin kustakin kolposkopiaan osallistuneesta naisesta. Koepalabiopsia otettiin vain näkyvistä leesioista (suora menetelmä, 1 biopsia leesiota kohti). NILM-tutkimuksessa olevien naisten (ei  $\geq$ CIN2) seuranta on jatkuvaa 3 vuoden ajan vuosittaisilla sytologiakäynneillä. Naiset, joilla on ASC-US tai vakavampia sytologiatuloksia seuranta-aikana, lähetetään kolposkopiaan käyttäen samaa biopsiatoimenpidettä kuin lähtöarvon arvioinnissa.

Taudin tila määritettiin yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin perusteella, jossa vähintään 2 asiantuntijapatologia olivat samaa mieltä. Asiantuntijapatologit sokkoutettiin naisten HPV- ja sytologiatilan osalta sekä toistensa histologiadiagnoosien osalta. Harhaa vältettiin sokkouttamalla tutkijat, klinikot ja naiset HPV-testituloksen osalta siihen asti, kunnes kolposkopiakäynti oli tehty.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn käyttötarkoitus refleksitestinä (Panther System -järjestelmää käyttäen) Aptima HPV assayn positiivisesta tuloksesta validoitiin testaamalla Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla Panther System -järjestelmää käyttäen jäljelle jääneet lähetesyttologianäytteet kaikilta ASC-US-tutkimuksen ja NILM-tutkimuksen arvioitavilta naisilta, joilla oli Aptima HPV assayn positiivinen tulos. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn kliininen suorituskyky Panther System -järjestelmää käyttäen määritettiin  $\geq$ CIN2:n ja kohdunkaulan intraepiteliaalisen neoplasian asteen 3 tai vakavamman kohdunkaulan taudin ( $\geq$ CIN3) tunnistamisen osalta.

## ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kliininen suorituskyky ThinPrep-nestesytologianäytteillä

Arvioitavia oli yhteensä 404 vähintään 21-vuotiaasta naista, joiden ASC-US-sytologiatulokset ja Aptima HPV assayn tulokset Panther System -järjestelmää käyttäen olivat positiivisia ja lähetesyttologianäytteet soveltuvia testattavaksi Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla Panther System -järjestelmää käyttäen. Näistä naisista 45 naisella ei ollut riittävää määrää lähetesyttologianäytettä testaamiseen tässä tutkimuksessa ja 6 naisella oli määrittämätön taudin diagnoosi. Puuttuvien arvojen analyysin jälkeen niitä ei otettu mukaan suorituskykylaskutoimituksiin. 353 arvioitavalla naisella, joilla oli vakuuttava taudin tila, oli validit Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulokset Panther System -järjestelmää käyttäen Aptima HPV assayn positiivisten tulosten refleksitestin perusteella Panther System -järjestelmää käyttäen. Kuudellakymmenelläseitsemällä (67) naisella oli ≥CIN2 ja kahdellakymmenelläyhdeksällä (30) oli ≥CIN3.

Aptima HPV assayssa Panther System -järjestelmää käyttäen positiivisen tuloksen saaneista 353 arvioidusta naisesta 118 naisella oli positiivinen tulos Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa Panther System -järjestelmää käyttäen osoittaen HPV 16:n ja/tai HPV 18/45:n esiintyvyyttä. 235 naisella oli negatiivinen tulos osoittaen yhden tai useamman muun korkean riskin 11 HPV-typin esiintyvyyttä (ts. HPV-typit 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68), kuten Aptima HPV assayssa tunnistettiin. Lisäksi 539 arvioitavan, vähintään 21-vuotiaan ASC-US-sytologiatuloksen omaavan naisen Aptima HPV assayn tulokset Panther System -järjestelmää käyttäen olivat negatiivisia. Aptima HPV assayn negatiivinen tulos osoittaa, että mitään korkean riskin 14 HPV-tyyppiä ei esiinny, ja tulokset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa Panther System -järjestelmää käyttäen negatiivisiksi analyysitarkoituksessa. ≥CIN2- ja ≥CIN3-esiintyvyys arvioitavilla naisilla ASC-US-sytologiatuloksissa oli vastaavasti 9,1 % ja 3,8 %. Panther System -järjestelmän testauksen perusteella Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulokset Aptima HPV assayn ja yksimielisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella esitetään taulukossa 23.

**Taulukko 23:** ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn tulokset yksimielisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella

Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos*	Tulkinta	Yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosi						
			Määrittämätön**	Normaali	CIN1	CIN2	CIN3	Syöpä	Yhteensä
Positiivinen	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Pos	1	26	18	11	15	0	71
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 18/45 Pos	3	23	16	2	3	1	48
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	2	132	70	23	10	0	237
Yhteensä			6	182	104	37	29	1	359
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	13	450	75	10	4	0	552
Yhteensä			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, CIN1 = kohdunkaulan intraepiteelinen neoplasia taso 1, HR = korkea riski, Neg = negatiivinen, Pos = positiivinen

\*Kaikilla näytteillä oli lopulliset tulokset (lopullisessa testauksessa tai kun ensimmäiset toimenpidekohtaiset invalidit oli ratkaistu).

\*\*19 naista osallistuivat kolposkopiakäyntiin, mutta diagnoosia ei voitu määrittää seuraavista syistä: < 5 biopsiapotilasnäytettä otettu, joiden kaikkien histologiatulos normaali/CIN1 (n=15), ei biopsiapotilasnäytteitä otettu (n=3) ja biopsiapotilasnäytteet hukattu (n=1).

\*\*\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

\*\*\*\*Yhdellä naisella oli adenokarsinoma in situ (AIS).

Taudin absoluuttinen riski ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3) Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tuloksen ja Aptima HPV assayn tuloksen mukaan esitetään taulukossa 24.  $\geq$ CIN2-riski naisilla, joilla esiintyy HPV-tyyppejä 16, 18 ja/tai 45 oli 28,8 % vs. 14,0 % naisilla, joilla oli yksi tai useampia muita korkean riskin 11 HPV-tyyppiä ja 2,6 % naisilla, joilla ei esiintynyt yhtään korkean riskin HPV-tyyppiä. Absoluuttinen riski ikäryhmittäin esitetään taulukossa 25.

**Taulukko 24:** ASC-US  $\geq$  21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n absoluuttinen riski

Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos	Tulkinta	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Absoluuttinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)
Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain HPV 18/45 Pos	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Pos tai Neg	HR HPV Pos	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Esiintyvyys			9,1 % (81/892)	3,8 % (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

**Taulukko 25:** ASC-US ≥ 21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn ≥CIN2:n ja ≥CIN3:n absoluuttinen riski ikäryhmittäin

	Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos	Tulkinta	≥CIN2	≥CIN3
				Absoluuttinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)
21–29 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	<b>HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos</b>	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	<b>Vain HPV 16 Pos</b>	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	<b>Vain HPV 18/45 Pos</b>	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	<b>HPV 16 ja 18/45 Pos</b>	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 Neg	<b>Muu HR HPV Pos</b>	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
	Pos tai Neg	<b>HR HPV Pos</b>	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)	
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	<b>HR HPV Neg</b>	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Esiintyvyyys				13,5 % (52/385)	5,5 % (21/385)
30–39 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	<b>HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos</b>	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	<b>Vain HPV 16 Pos</b>	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	<b>Vain HPV 18/45 Pos</b>	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	<b>HPV 16 ja 18/45 Pos</b>	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 Neg	<b>Muu HR HPV Pos</b>	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
	Pos tai Neg	<b>HR HPV Pos</b>	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)	
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	<b>HR HPV Neg</b>	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Esiintyvyyys				7,6 % (19/251)	3,2 % (8/251)
≥ 40 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	<b>HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos</b>	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	<b>Vain HPV 16 Pos</b>	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	<b>Vain HPV 18/45 Pos</b>	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	<b>HPV 16 ja 18/45 Pos</b>	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	<b>Muu HR HPV Pos</b>	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
	Pos tai Neg	<b>HR HPV Pos</b>	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)	
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	<b>HR HPV Neg</b>	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Esiintyvyyys				3,9 % (10/256)	2,0 % (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn positiivisten vs. negatiivisten tulosten suhteellinen taudin riski on esitetty taulukossa 26. Naisilla, joilla esiintyi HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45, oli 11,1 kertaa suurempi  $\geq$ CIN2:n todennäköisyys ja 22,8 kertaa suurempi  $\geq$ CIN3:n todennäköisyys kuin naisilla, joilla ei esiintynyt korkean riskin HPV-tyyppejä. Naisilla, joilla esiintyi HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45, oli 2,1 kertaa suurempi  $\geq$ CIN2:n todennäköisyys ja 4,0 kertaa suurempi  $\geq$ CIN3:n todennäköisyys kuin naisilla, joilla esiintyi yhtä tai useampia muita korkean riskin 11 HPV-tyyppejä.

**Taulukko 26:** ASC-US  $\geq$  21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n suhteellinen riski

Aptima Assay -määrittelyn tulosten tulkinta*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Suhteellinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. muu HR HPV positiivinen	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Muu HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Esiintyvyys	9,1 % (81/892)	3,8 % (34/892)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulosten todennäköisyysuhteet ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3) esitetään taulukossa 27. HPV-tyyppejä 16, 18 ja/tai 45 esiintyi 4,1 kertaa todennäköisemmin naisilla, joilla oli  $\geq$ CIN2, ja 5,2 kertaa todennäköisemmin naisilla, joilla oli  $\geq$ CIN3.

**Taulukko 27:** ASC-US  $\geq$  21-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn tulosten  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n todennäköisyysuhteet

Aptima Assay -määrittelyn tulosten tulkinta*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Todennäköisyysuhde (95 % CI)	Todennäköisyysuhde (95 % CI)
HPV 16 ja/tai HPV 18/45 positiivinen	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Muu HR HPV positiivinen	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
HR HPV negatiivinen	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

## NILM $\geq$ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kliininen suorituskyky ThinPrep-nestesytologianäytteillä

Arvioitavia oli yhteensä 512 vähintään 30-vuotiasta naista, joiden NILM-sytologiatulokset ja Aptima HPV assayn tulokset Panther System -järjestelmää käyttäen olivat positiivisia ja lähetesyttologianäytteet soveltuvia testattavaksi Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla. Näistä 21 naisella (11 naista osallistui kolposkopiaan ja 10 naista ei osallistunut) ei ollut riittävää lähetesyttologianäytemäärää tämän tutkimuksen testaamiseen. Puuttuvien arvojen analyysin jälkeen niitä ei otettu mukaan suorituskykylaskutoimituksiin. 491 arvioitavalla naisella oli validit Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulokset. Näistä 273 naiselle tehtiin kolposkopia. Neljälätoista (14) naisella oli  $\geq$ CIN2 ja kymmenellä (10) oli  $\geq$ CIN3. 245 naisella oli normaali/CIN1-histologia, 14 naisella oli määrittämätön taudin tila.

Näistä 259 arvioitavasta naisesta, joilla oli vakuuttava taudin tila ja positiivinen Aptima HPV assayn tulos Panther System -järjestelmää käyttäen, 65 naisella oli positiivinen Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulos Panther System -järjestelmää käyttäen, mikä osoittaa HPV 16:n ja/tai HPV 18/45:n esiintyvyyttä. 194 naisella oli negatiivinen tulos, mikä osoittaa yhden tai useamman muun korkean riskin 11 HPV-tyypin esiintyvyyttä. Lisäksi 549 arvioitavan, vähintään 30-vuotiaan NILM-sytologiatuloksen ja vakuuttavan taudin tilan omaavan naisen Aptima HPV assayn tulokset olivat negatiivisia Panther System -järjestelmää käyttäen. Aptima HPV assayn negatiivinen tulos osoittaa, että mitään korkean riskin 14 HPV-tyyppiä ei esiinny, ja nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa Panther System -järjestelmää käyttäen negatiiviseksi analyysitarkoituksessa. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tulokset Aptima HPV assayn ja yksimielisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella esitetään taulukossa 28.

**Taulukko 28:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn tulokset yksimielisen asiantuntijapaneelin diagnoosin perusteella

Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos*	Tulkinta	Yksimielisen histologisen asiantuntijapaneelin diagnoosi						
			Määrittämätön**	Normaali	CIN1	CIN2	CIN3	Syöpä	Yhteensä
Positiivinen	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Pos	2	28	0	0	3	1	34
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 18/45 Pos	1	28	1	1	0	2	33
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	0	1	0	0	0	0	1
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	11	175	12	3	4	0	205
Yhteensä			14	232	13	4	7	3	273
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	31	527	16	5	1	0	580
Yhteensä			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

\*Kaikilla näytteillä oli lopulliset validit tulokset (ensimmäisessä testauksessa tai kun ensimmäiset toimenpidekohtaiset invalidit oli ratkaistu).

\*\*45 naista osallistuivat kolposkopiakäyntiin, mutta diagnoosia ei voitu määrittää seuraavista syistä: yksimielisyyttä ei voitu saavuttaa riittämättömien potilasnäytteiden johdosta (n=29), biopsianäytteitä ei otettu muiden taustalla olevien tekijöiden johdosta (n=13), biopsianäytteitä ei otettu tai tarkasteltu virheen johdosta (n=3).

\*\*\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiiviseksi analyysitarkoituksessa.

\*\*\*\*Kolmella naisella oli adenokarsinoma in situ (AIS).



Aptima HPV assaylla Panther System -järjestelmää käyttäen ja Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla Panther System -järjestelmää käyttäen positiivisen tuloksen omaavista 491 naisesta 232 naisella oli vahvistamaton (mukaan lukien määrittämätön) taudin tila (taulukko 29). Alkuperäisen CLEAR-tutkimuksen Aptima HPV assayn negatiivisen tuloksen omaavista 10 348 naisesta 9 799 naisella oli vahvistamaton taudin tila. Koska tutkimusasetelma oli sellainen, että kolposkopiaan lähetettiin vain ne satunnaisesti valitut naiset, joilla oli negatiivinen tulos sekä Aptima HPV assayssa Tigris DTS System -järjestelmää käyttäen että FDA-hyväksytyssä HPV DNA -testissä, tässä ryhmässä olevien vahvistamattoman taudin tilan omaavien naisten määrä oli suuri (96,2 %). Tämän varmennusharhan säätämiseen käytettiin imputaatiomenetelmää, jolla arvioitiin niiden naisten määrän arvio, joiden tauti olisi tunnistettu, jos kaikille naisille olisi tehty kolposkopia. Sekä varmennusharhasäädetyt suorituskykyarviot että säätämättömät suorituskykyarviot vahvistetun taudin tilan omaavalta 808 naiselta esitetään.

**Taulukko 29:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV Assayn, Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja HPV DNA- testin tulosten arvioitavien NILM-naisten luokitus, taudin tila ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3) ja taudin vahvistustila

Aptima HPV Assayn tulos*	AHPV-GT Assayn tulos*	HPV DNA -testi	Naisia yhteensä	Vahvistettu taudin tila: $\geq$ CIN2		Vahvistettu taudin tila: $\geq$ CIN3		Varmistamaton taudin tila
				Sairaant naiset ( $\geq$ CIN2)	Ei-sairaant naiset (<CIN2)	Sairaant naiset ( $\geq$ CIN3)	Ei-sairaant naiset (<CIN3)	Naiset, joiden taudin tila tuntematon (% tuntematon)
Positiivinen	Positiivinen	Positiivinen	88	6	52	5	53	30 (34,1 %)
	Positiivinen	Negatiivinen	10	1	5	1	5	4 (40,0 %)
	Positiivinen	Ei tulosta**	2	0	1	0	1	1 (50,0 %)
	Negatiivinen	Positiivinen	291	7	169	4	172	115 (39,5 %)
	Negatiivinen	Negatiivinen	85	0	14	0	14	71 (83,5 %)
	Negatiivinen	Ei tulosta**	15	0	4	0	4	11 (73,3 %)
Yhteensä			491	14	245	10	249	232 (47,3 %)
Negatiivinen	E/S***	Positiivinen	282	3	177	1	179	102 (36,2 %)
	E/S***	Negatiivinen	9 467	2	362	0	364	9 103 (96,2 %)
	E/S***	Ei tulosta**	599	1	4	0	5	594 (99,2 %)
Yhteensä			10 839	20	788	11	797	10 031 (92,5 %)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, E/S = ei soveltu

\*Kaikilla näytteillä oli lopulliset validit tulokset (ensimmäisessä testauksessa tai kun ensimmäiset toimenpidekohtaiset invalidit oli ratkaistu).

\*\*Aptima HPV assayn tulokset omaavista naisista 616 naisella ei ollut HPV DNA -testituloksia pääasiassa siitä syystä, että sytologiapotilasnäytettä ei ollut riittävä määrä.

\*\*\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

Taudin säädetty absoluuttinen riski ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3) Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tuloksen ja Aptima HPV assayn tuloksen mukaan esitetään taulukossa 30a.  $\geq$ CIN2-riski naisilla, joilla esiintyy HPV-tyyppejä 16, 18 ja/tai 45 oli 10,8 % vs. 3,8 % naisilla, joilla oli yksi tai useampia muita korkean riskin 11 HPV-tyyppiä ja 1,0 % naisilla, joilla ei esiintynyt yhtään korkean riskin HPV-tyyppiä. Säättämättömät absoluuttiset taudin riskit esitetään yhdistetyille tuloksille taulukossa 30b ja ikäryhmittäin taulukossa 31.

**Taulukko 30a:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n absoluuttinen riski (varmennusharhasäädetyt arviot)

Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos	Tulkinta	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Absoluuttinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)
Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain HPV 18/45 Pos	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	0,0	0,0
	HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Pos tai Neg	HR HPV Pos	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Esiintyvyyys			1,1 %	0,8 %

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen, E/S = ei sovellu  
\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

**Taulukko 30b:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n absoluuttinen riski (säättämättömät arviot)

Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos	Tulkinta	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
			Absoluuttinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)
Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain HPV 18/45 Pos	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Pos tai Neg	HR HPV Pos	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Esiintyvyyys			2,5 % (20/808)	1,4 % (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen, E/S = ei sovellu  
\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

**Taulukko 31:** NILM ≥ 30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn ≥CIN2:n ja ≥CIN3:n absoluuttinen riski ikäryhmittäin (säätämättömät arviot)

	Aptima HPV Assayn tulos	AHPV-GT Assayn tulos	Tulkinta	≥CIN2	≥CIN3
				Absoluuttinen riski (95 % CI)	Absoluuttinen riski (95 % CI)
30–39 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain HPV 18/45 Pos	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	E/S (0/0)	E/S (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Pos tai Neg	HR HPV Pos	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Esiintyvyys				2,4 % (9/378)	1,6 % (6/378)
≥ 40 vuotta	Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45 Pos	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	Vain HPV 16 Pos	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	Vain HPV 18/45 Pos	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 ja 18/45 Pos	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Muu HR HPV Pos	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Pos tai Neg	HR HPV Pos	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Negatiivinen	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Esiintyvyys				2,6 % (11/430)	1,2 % (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotype assay, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen, E/S = ei sovellettu  
 \*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

Taudin suhteellinen riski Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn positiivisten vs. negatiivisten tulosten mukaan esitetään taulukossa 32 (varmennusharhasäädetyt arviot) ja taulukossa 33 (säättämättömät). Naisilla, joilla esiintyi HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45, oli 12,7 kertaa suurempi  $\geq$ CIN2:n todennäköisyys ja 18,4 kertaa suurempi  $\geq$ CIN3:n todennäköisyys kuin naisilla, joilla ei esiintynyt korkean riskin HPV-tyyppejä. Naisilla, joilla esiintyi HPV-tyyppiä 16, 18 ja/tai 45, oli 2,9 kertaa suurempi  $\geq$ CIN2:n todennäköisyys ja 3,8 kertaa suurempi  $\geq$ CIN3:n todennäköisyys kuin naisilla, joilla esiintyi yhtä tai useampia muita korkean riskin 11 HPV-tyyppiä.

**Taulukko 32:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n suhteellinen riski (varmennusharhasäädetyt arviot)

Aptima Assay -määrittelyn testin tulkinta*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Suhteellinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. HR HPV Neg	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, >999)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. muu HR HPV Pos	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Muu HR HPV Pos vs. HR HPV Neg	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
HR HPV Pos vs. HR HPV Neg	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Esiintyvyys	1,1 %	0,8 %

CI = luottamusväli, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

**Taulukko 33:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n suhteellinen riski (säättämättömät arviot)

Aptima Assay -määrittelyn testin tulkinta*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Suhteellinen riski (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. HR HPV Neg	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
HPV 16 ja/tai 18/45 Pos vs. muu HR HPV Pos	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Muu HR HPV Pos vs. HR HPV Neg	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
HR HPV Pos vs. HR HPV Neg	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Esiintyvyys	2,5 % (20/808)	1,4 % (11/808)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tuloksen todennäköisyysuhteet ( $\geq$ CIN2 ja  $\geq$ CIN3) esitetään taulukossa 34 (varmennusharhasäädetyt arviot) ja taulukossa 35 (säättämättömät). HPV-tyyppejä 16, 18 ja/tai 45 esiintyi 17,1 kertaa todennäköisemmin naisilla, joilla oli  $\geq$ CIN2, ja 21,9 kertaa todennäköisemmin naisilla, joilla oli  $\geq$ CIN3.

**Taulukko 34:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n todennäköisyysuhteet (varmennusharhasäädetyt arviot)

Aptima Assay -määrittelyn tulosten tulkinta*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Todennäköisyysuhde (95 % CI)	Todennäköisyysuhde (95 % CI)
HPV 16 ja/tai HPV 18/45 positiivinen	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Muu HR HPV positiivinen	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
HR HPV negatiivinen	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

**Taulukko 35:** NILM  $\geq$  30-vuotiaiden populaatio: Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja Aptima HPV Assayn  $\geq$ CIN2:n ja  $\geq$ CIN3:n todennäköisyysuhteet (säättämättömät arviot)

Aptima Assay -määrittelyn tulosten tulkinta*	$\geq$ CIN2	$\geq$ CIN3
	Todennäköisyysuhde (95 % CI)	Todennäköisyysuhde (95 % CI)
HPV 16 ja/tai HPV 18/45 positiivinen	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Muu HR HPV positiivinen	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
HR HPV negatiivinen	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = luottamusväli, HR = korkea riski

\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

## Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kliininen suorituskyky SurePath-nestesyttologianäytteillä

SurePath-nestesyttologianäytteet kerättiin kanadalaisilta naisilta, jotka oli lähetetty seurantaan yhden tai useamman poikkeavan papakokeen ja HPV-infektion tai jonkin muun syyn johdosta. Kustakin potilasnäytteestä siirrettiin alikvootti (0,5 ml) Aptima-näytteensiirtoputkeen ja se käsiteltiin sitten Aptima-siirtonesteellä. Kunkin potilasnäytteen yksi replikaatti testattiin Aptima HPV assaylla (n=481). Positiiviset näytteet testattiin sitten Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla ja Aptima HPV assayn tulokset esitetään taulukossa 36. Samanlaiset tulokset esitetään kaupallisesti saatavana olevasta HPV PCR -testistä, joka erottaa HPV 16:n ja HPV 18:n, mutta ei HPV 45:ta, erikseen muista korkean riskin genotyypeistä. Genotyypin positiiviseen vs. negatiiviseen tulokseen liittyvä taudin suhteellinen riski esitetään taulukossa 37 Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn ja HPV PCR -testin osalta.

**Taulukko 36:**  $\geq$ CIN3:n absoluuttinen riski Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja kaupallisesti saatavana olevan HPV PCR -testin tulosten osalta

HR HPV -tulos	Genotyypin tulos	Tulkinta	Aptiman absoluuttinen riski $\geq$ CIN3 (95 % CI)	HPV PCR absoluuttinen riski $\geq$ CIN3 (95 % CI)
Positiivinen	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45* Pos	HPV 16 ja/tai HPV 18/45* Pos	12,5 (7,6-17,3)	14,4 (10,4-18,1)
	HPV 16 Pos ja HPV 18/45* Neg	Vain HPV 16 Pos	16,4 (9,2-23,9)	16,8 (11,6-21,9)
	HPV 16 Neg ja/tai HPV 18/45* Pos	Vain HPV 18/45* Pos	3,3 (0,1-13,2)	7,1 (1,0-18,8)
	HPV 16 Pos ja/tai HPV 18/45* Pos	HPV 16 ja HPV 18/45* Pos	33,3 (1,8-83,7)	14,3 (0,7-49,9)
	HPV 16 Neg ja/tai HPV 18/45* Neg	Muu HR HPV Pos	2,0 (1,0-3,1)	2,1 (1,1-3,3)
	Pos tai Neg	HR HPV Pos	10,2 (8,4-11,7)	8,5 (7,0-9,5)
Negatiivinen**	HPV 16 Neg ja/tai HPV 18/45* Neg	HR HPV Neg	1,0 (0,2-2,4)	1,1 (0,3-2,8)
Esiintyvyys (%)			4,0 %	5,0 %

HR = korkea riski, Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

\*HPV PCR -testi erottaa vain HPV 16:n ja HPV 18:n muista korkean riskin 12 genotyypistä HPV 45 mukaan lukien.

\*\*Aptima HPV assayn negatiivisten tulosten naiset nimettiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assayssa negatiivisiksi analyysitarkoituksessa.

**Taulukko 37:**  $\geq$ CIN3:n suhteellinen riski Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn ja kaupallisesti saatavana olevan HPV PCR -testin tulosten osalta

Aptima Assay -määrittelyn tulokset		HPV PCR -testitulokset	
Testin tulkinta	Suhteellinen riski $\geq$ CIN3 (95 % CI)	Testin tulkinta	Suhteellinen riski $\geq$ CIN3 (95 % CI)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	13,1 (3,7-45,9)	HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	12,6 (3,8-41,9)
HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. muu HR HPV positiivinen	2,0 (0,7-5,4)	HPV 16 ja/tai 18/45 positiivinen vs. muu HR HPV positiivinen	3,9 (1,6-9,5)
Muu HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	6,6 (1,6-27,1)	Muu HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	3,2 (0,8-12,8)
HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	10,7 (3,3-35,1)	HR HPV positiivinen vs. HR HPV negatiivinen	7,4 (2,3-24,3)
Esiintyvyys	4,0 %	Esiintyvyys	5,0 %

## Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kliininen suorituskyky CSCT-tarvikesarjalla kerätyillä potilasnäytteillä

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn suorituskyky arvioitiin käyttäen poikkeavan papatuloksen johdosta seurantakäynnille lähetetyiltä naisilta otettuja CSCT-näytteitä. Potilasnäytteet testattiin aluksi Aptima HPV assaylla (n=651). Positiiviset Aptima HPV assayn potilasnäytteet (n=414) testattiin Aptima HPV 16 18/45 genotype assaylla käyttäen sekä Tigris DTS System- että Panther System -järjestelmää.

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn kliininen yhtäpitävyys korkean riskin HPV 16-, 18- ja 45 -genotyypin tunnistamisessa Panther System -järjestelmää käyttäen määritettiin käyttäen Tigris DTS System -järjestelmän tulosta viitemenetelmänä. Positiiviset ja negatiiviset yhtäpitävyyden prosentit ja niihin liittyvät 95 %:n luottamusvälit laskettiin. Tulokset esitetään taulukossa 38.

**Taulukko 38:** Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn kliininen yhtäpitävyys korkean riskin HPV 16-, 18- ja 45 -genotyypin tunnistamisessa CSCT-potilasnäytteistä Panther System -järjestelmällä

		Tigris DTS System -järjestelmän tulos				Yhteensä
		HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	
Panther System -järjestelmän tulos	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Neg	194	0	1	3	198
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Pos	0	34	0	0	34
	HPV 16 Pos, HPV 18/45 Pos	0	0	7	0	7
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	1	1	0	173	175
	<b>Yhteensä</b>	195	35	8	176	414

Pos = positiivinen, Neg = negatiivinen

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

Negatiivinen yhtäpitävyys: 98,3 % (173/176) (95 % CI: 95,1, 99,4)

## Analyttinen herkkyys

Tunnistusraja (limit of detection, LOD) kliinisessä raja-arvossa on pitoisuus, joka on positiivinen (kliinisen raja-arvon yläpuolella) 95 % ajasta. Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tunnistusraja arvioitiin testaamalla erillisiä tai yhdistettyjä negatiivisia kliinisiä ThinPrep-nestesytologianäytteitä, jotka terästettiin HPV *in vitro* -transkripteilla tai HPV-infektoiduilla viljelyillä soluilla (SiHa, HeLa ja MS751, ATCC, Manassas, Virginia) eri pitoisuuksilla. *In vitro* -transkriptipaneelien osalta kutakin kopiota testattiin 60 replikaattia kummallakin reagenssierällä, yhteensä 120 replikaattia. Solulinjapaneeleiden osalta kutakin kopiota testattiin 30 replikaattia kummallakin reagenssierällä, yhteensä 60 replikaattia. Testaus tehtiin kahdeksan päivän aikana vähintään kolme ajoa joka päivä ja viisi replikaattia tietyille testatulle genotyypille kussakin ajossa. 95 %:n tunnistusraja (taulukko 39) laskettiin Probit-regressioanalyysillä kunkin laimennuspaneelin positiivisista tuloksista.

**Taulukko 39:** Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn tunnistusraja kliinisessä raja-arvossa

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

\*koppioita reaktiota kohti *in vitro* -transkriptien osalta ja soluja reaktiota kohti solulinjojen osalta

## Määrittelyn tarkkuus

Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn tarkkuus arvioitiin kahdessa tutkimuksessa käyttämällä samaa 24 jäsenen paneelia. Tutkimus 1 tehtiin 3 ulkopuolisessa testauspaikassa määrittelyn uusittavuuden määrittämiseksi. Omassa toimipaikassa tehdyssä tutkimuksessa 2 määritettiin laboratorion sisäinen tarkkuus. Paneelissa oli 17 HPV 16- ja/tai 18/45 -positiivista jäsentä määrittelyn tunnistusrajan pitoisuuksilla tai sitä korkeammilla pitoisuuksilla (odotettu positiivisuus:  $\geq 95\%$ ), 3 HPV 16- ja/tai 18/45 -positiivista jäsentä määrittelyn tunnistusrajaa alhaisemmilla pitoisuuksilla (odotettu positiivisuus:  $>0\% - <25\%$ ) ja 4 HPV-negatiivista jäsentä. HPV 16- ja/tai 18/45 -positiiviset paneelin jäsenet valmistettiin terästäväällä *in vitro* -transkriptit tai HPV-infektoidut viljellyt solut (SiHa, HeLa ja MS751, ATCC, Manassas, Virginia) yhdistettyihin jäljelle jääneisiin ThinPrep-nestesytologianäytteisiin tai laimentamalla kliiniset HPV 16-, 18- ja/tai 45 -potilasnäytteet yhdistettyihin jäljelle jääneisiin ThinPrep-nestesytologianäytteisiin. HPV-negatiiviset paneelin jäsenet valmistettiin yhdistetyillä ThinPrep-nestesytologianäytteillä tai PreservCyt-liuoksella.

Tutkimuksessa 1 kussakin 3 testauspaikassa (1 instrumentti tutkimuspaikkaa kohti) 2 käyttäjää teki 2 Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn työstää päivää kohti 3 päivän ajan. Testi tehtiin 2 reagenssierällä. Kukin työstä sisälsi 3 replikaattia kutakin uusittavuuspaneelin jäsentä. Satakahdeksan (108) erillistä näyteputkea testattiin kunkin paneelin jäsenen osalta (3 tutkimuspaikkaa x 1 instrumentti x 2 käyttäjää x 2 erää x 3 päivää x 3 replikaattia). Tutkimuksessa 2 testaus tehtiin omassa toimipaikassa 13 päivän aikana ja yhteensä 162 reaktiota testattiin kunkin paneelin jäsenen osalta (1 tutkimuspaikka x 3 instrumenttia x 3 käyttäjää x 3 erää x 2 työstää x 3 replikaattia).

Paneelin jäsenet kuvataan taulukossa 40a ja taulukossa 40b, samoin kuin yhtäpitävyyden yhteenveto odotettujen tulosten kanssa vastaavasti HPV 16:n ja HPV 18/45:n osalta.



**Taulukko 40a:** Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn tarkkuustutkimukset 1 ja 2: Paneelin kuvaus ja yhtäpitävyysprosentti HPV 16:n odotettujen tulosten kanssa

Paneelin kuvaus (kopioita tai soluja/reaktio)	HPV 16:n odotettu tulos	% yhtäpitävyys (95 % CI)	
		Tutkimus 1 (3 testauspaikkaa)	Tutkimus 2 (1 testauspaikka)
HPV 16 IVT (240 kopiota)	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 kopiota)	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 kopiota)	Negatiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HPV 16 kliininen näyte 1	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliininen näyte 1	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa-solut (4 solua) ja HeLa-solut (0,7 solua)	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-solut (0,4 solua) ja HeLa-solut (7 solua)	Positiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
SiHa-solut (0,4 solua)	Positiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HeLa-solut (0,7 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-solut (0,2 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
HPV 16 IVT (24 kopiota)	Positiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 kopiota)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 kopiota)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliininen näyte 2	Positiivinen	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
HPV 16 kliininen näyte 3	Positiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HPV 18/45 kliininen näyte 2	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliininen näyte 3	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-solut (0,001 solua)	Negatiivinen	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
HeLa-solut (0,001 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-solut (0,006 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 1	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 2	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen PreservCyt 1	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen PreservCyt 2	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = luottamusväli

**Huomautus:** Yhtäpitävyysprosenttiin on voinut vaikuttaa terästämisen, laimentamisen ja/tai alikvotoinnin eroavuudet.

**Taulukko 40b:** Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assayn tarkkuustutkimukset 1 ja 2: Paneelin kuvaus ja yhtäpitävyyss prosentti HPV 18/45:n odotettujen tulosten kanssa

Paneelin kuvaus (kopiota tai soluja/reaktio)	% yhtäpitävyys (95 % CI)		
	HPV 18/45:n odotettu tulos	Tutkimus 1 (3 testauspaikkaa)	Tutkimus 2 (1 testauspaikka)
HPV 16 IVT (240 kopiota)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 kopiota)	Positiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 kopiota)	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliininen näyte 1	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliininen näyte 1	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa-solut (4 solua) ja HeLa-solut (0,7 solua)	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-solut (0,4 solua) ja HeLa-solut (7 solua)	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa-solut (0,4 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HeLa-solut (0,7 solua)	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751-solut (0,2 solua)	Positiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 kopiota)	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 kopiota)	Positiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 kopiota)	Positiivinen	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
HPV 16 kliininen näyte 2	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 kliininen näyte 3	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18/45 kliininen näyte 2	Positiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
HPV 18/45 kliininen näyte 3	Positiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa-solut (0,001 solua)	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
HeLa-solut (0,001 solua)	Negatiivinen	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
MS751-solut (0,006 solua)	Negatiivinen	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 1	Negatiivinen	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen kliininen näyte 2	Negatiivinen	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen PreservCyt 1	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivinen PreservCyt 2	Negatiivinen	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = luottamusväli

**Huomautus:** Yhtäpitävyyss prosenttiin on voinut vaikuttaa terästämis, laimentamisen ja/tai alikvotoinnin eroavuudet.

**Ristireaktiivisuus**

Mahdollisesti Aptima HPV 16 18/45 genotype assayn kanssa ristireagoivien organismien testi tehtiin Tigris DTS System -järjestelmää käyttäen. Tulokset esitetään kohdassa *Ristireaktiivisuus* (taulukko 20) Tigris DTS System -järjestelmän osassa.

**Interferenssi**

Mahdollisesti Aptima HPV 16 18/45 genotype assayta haittaavien aineiden testi tehtiin Tigris DTS System -järjestelmällä. Tulokset esitetään kohdassa *Interferenssi* (taulukko 21) Tigris DTS System -järjestelmän osassa.

## Viiteluettelo

1. **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.
2. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi 10.1002/ijc.25396
3. **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.
4. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 110(5):525-41.
5. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 16(1):1-17.
6. **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.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Nat. Cancer institute.* 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. *Cancer Res.* 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst.* 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. [http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical\\_update\\_20090408.pdf](http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf). Accessed March 22, 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson and D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem.* 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem.* 35:8429-8438.
19. **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.
20. **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.
21. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. 2013. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 208(2):144-145.



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

**Hologic BVBA**  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

Asiakastuki: +1 800 442 9892  
customersupport@hologic.com  
Tekninen tuki: +1 888 484 4747  
molecularsupport@hologic.com

Lisää yhteystietoja osoitteessa [www.hologic.com](http://www.hologic.com).

Tämä tuote on tarkoitettu käytettäväksi vain ihmisen *in vitro* -diagnostiikassa.

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Panther, PreservCyt, ThinPrep ja Tigris ovat Hologic, Inc:n ja/tai sen tytäryhtiöiden tavaramerkkejä ja/tai rekisteröityjä tavaramerkkejä Yhdysvalloissa ja/tai muissa maissa.

RAININ on Rainin Instruments, LLC:n tavaramerkki.

SUREPATH ja PREPSTAIN ovat TriPath Imaging, Inc:n tavaramerkkejä.

Muut tässä pakkauksen tuoteselosteessa mahdollisesti esiintyvät tavaramerkit ovat niiden vastaavien omistajiensa omaisuutta.

Tämä tuote voi olla suojattu yhdellä tai useammalla [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents)-sivustolla mainitulla US-patentilla.

© 2007-2019 Hologic, Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.  
AW-11504-1701 Rev. 009

2019-03