

Aptima HPV Assay

In vitro diagnostikaks.

USA-s vaid ekspordiks.

Üldine teave	2
Ettenähtud kasutus	2
Analüüsi kokkuvõte ja selgitus	2
Protseduuri põhimõtted	3
Hoiatused ja ettevaatusabinõud	4
Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitlemisele	6
Proovimaterjali kogumine ja säilitamine	7
Kvaliteedikontrolli protseduurid	21
Analüüsi tõlgendamine	22
Piirangud	23
Süsteemi Tigris DTS System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus	25
Aptima HPV analüüsi kliinilise uuringu ülesehitus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale	26
Süsteemi Tigris DTS System analüüsi toimivus	28
Süsteemi Panther System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus	57
Aptima HPV analüüsi kliinilise uuringu ülesehitus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale	58
Süsteemi Panther System analüüsi toimivus	60
Bibliograafia	84

Süsteem Tigris™ DTS System

Süsteem Tigris DTS System	9
Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid	9
Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi	10
Valikulised materjalid	11
Süsteemiga Tigris DTS System analüüsimise protseduur ...	11
Märkused protseduuri kohta	14

Süsteem Panther™ System

Süsteem Panther System	15
Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid	15
Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi	16
Valikulised materjalid	16
Süsteemi Panther analüüsimenetlus	17
Märkused protseduuri kohta	19

Üldine teave

Ettenähtud kasutus

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

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

Aptima HPV analüüsiga võib analüüsida kas enne või pärast Pap-testi jaoks töötlemist lahust PreservCyt™ sisaldavatesse Pap-testi viaalidesse ThinPrep™ kogutud emakakaela proovimaterjale, samuti Aptima emakakaela proovimaterjalide kogumise ja transportimise komplektiga kogutud emakakaela proovimaterjale. Analüüsi võib kasutada nende proovimaterjali tüüpide analüüsimiseks kas süsteemiga Tigris DTS System või Panther System. Säilitusvedelikku SurePath kogutud emakakaela proovimaterjale võib analüüsida Aptima HPV analüüsiga süsteemis Tigris DTS System ja Panther System.

Analüüsi kokkuvõte ja selgitus

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

HPV viraalne genoom on kaheaahelaline rõngas-DNA pikkusega ligikaudu 7900 aluspaari. Genoomil on kaheksa kattuvat avatud lugemisraami. Genoomil on kuus varast (E) geeni, kaks hilist (L) geeni ja üks transleerimata pikk kontrollpiirkond. Geenid L1 ja L2 kodeerivad peamisi ja vähemtähtsaid kapsiidivalke. Varased geenid reguleerivad HPV viraalset replikatsiooni. Suure riskiga HPV genotüüpide geenid E6 ja E7 on teadaolevad onkogeenid. E6/E7 polütsistronse mRNA ekspresseeritud valgud muudavad rakulise p53 ja retinoblastoomi valgu funktsioone, põhjustades rakutsükli kontrollpunktide häirumist ja raku genoomi ebastabiilsust.^{5, 6}

Neljateist HPV genotüüpi peetakse patogeenseteks või kõrge emakakaelahaiguse riskiga genotüüpideks.⁷ Mitmes uuringus on leitud seos genotüüpide 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68 ning haiguse progressiooni vahel.^{2, 5, 8} Patsientidel, kes on püsivalt nakatunud mis tahes vastava tüübiga viirusega, on suurem risk raske düsplaasia või emakakaela kartsinoomi tekkeks.^{7, 9}

HPV-infektsioonid on väga sagedased ja enamik naistest vabaneb HPV-infektsioonist 6 kuni 12 kuu jooksul.^{8, 10} HPV nukleiinhappe olemasolu ei tähenda emakakaela düsplaasia või emakakaelavähi olemasolu. Tõhus viis tuvastamiseks emakakaelahaigust on aga sihtida neid HPV onkogeensilisi elemente, mis soodustavad olemasolevat viirusinfektsiooni ja rakkude transformatsiooni.³

Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus emakakaelavähi esmases sõeluuringus

Aptima HPV analüüsi kliinilist toimivust esmases sõeluuringuetapis on uurinud sõltumatud uurijad mitmes uuringus. Kolmteist eelretsenseeritud publikatsiooni^{11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23} kümnest eraldi kliinilisest uuringust teatavad Aptima HPV toimivusest üheksas riigis (Hiina, Kanada, Prantsusmaa, Mehhiko, Inglismaa, Taani, Holland, Ameerika Ühendriigid ja Saksamaa) registreerunud naiste esmases sõeluuringus. Nende uuringute andmetel on Aptima HPV analüüsil sarnane kliiniline toimivus teiste kliiniliselt valideeritud HPV-analüüsidega kasutatuna emakakaela vähieelses ja emakakaelavähi esmases sõeluuringus.

Protseduuri põhimõtted

Aptima HPV analüüs hõlmab kolme põhisammu, mis toimuvad ühes katsutis: sihtmärgi isoleerimine, sihtmärgi amplifikatsioon transkriptsioon-vahendatud amplifikatsiooni (TMA) teel²⁴ ja amplifikatsiooni saaduste (amplikonide) tuvastamine hübridisatsiooni protektsiooni analüüsiga (HPA).²⁵ Analüüs hõlmab sisemist kontrolli (Internal Control, IC) nukleiinhapete isoleerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise ning kasutajast või instrumendist põhjustatud tõrgete seireks.

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

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

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

Sihtmärgi isoleerimise reaktiivi abil lisatakse igale reaktsioonile IC. IC seirab analüüsi sihtmärgi isoleerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise etappe. Iga reaktsiooni IC signaal eristub HPV signaalist erinevate siltidega sondide valgusemissiooni kineetika järgi.²⁶ IC suhtes spetsiifilised amplikonid tuvastatakse kiire valgusemissiooniga sondi (flasher – vilkuja) abil. HPV suhtes spetsiifilised amplikonid tuvastatakse suhteliselt aeglasema valgusemissiooni kineetikaga sondidega (glower – hõõguja). Vilkuja ja hõõguja sildiga sondide signaalide eristamiseks kasutatakse kahe signaali kineetilise analüüsi meetodit (Dual Kinetic Assay, DKA).²⁶

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- A. *In vitro* diagnostikaks.
- B. Professionaalseks kasutamiseks.
- C. Lisahoiatusi ja ettevaatusabinõusid vt süsteemide Tigris DTS System ja Panther System kasutusjuhenditest.

Laboriga seotud teave

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



Proovimaterjalidega seotud teave

- H. Säilitage proovimaterjalide tarnimise ja ladustamise ajal sobivaid temperatuuritingimusi, et tagada proovide rikkumatus. Proovimaterjalide stabiilsust soovitatutest erinevate tarnimis- ja ladustamistingimuste juures pole hinnatud.
- I. Proovimaterjalide kogumise/ülekanndmise komplektidel ja katsutitel toodud aegumiskuupäevad viitavad kogumis-/ülekanndmiskohale, mitte analüüsivale asutusele. Enne neid aegumiskuupäevi võetud / üle kantud proovimaterjalid sobivad testimiseks, kui neid on transporditud ja ladustatud vastava pakendi infolehe juhiste järgi, isegi siis, kui aegumiskuupäev on möödunud.
- J. Proovimaterjalid võivad olla nakkusohtlikud. Järgige selle analüüsi tegemisel universaalseid ettevaatusabinõusid. Sobivad käsitlemis- ja kõrvaldamismeetodid peab kindlaks määrama labori juhataja. Seda protseduuri tohivad teha vaid nakkusohtlike materjalide käsitlemise alal piisavalt koolitatud töötajad.
- K. Vältige proovi käsitlemistappide ajal ristsaastumist. Tagage, et proovimaterjalide anumad ei puutu üksteisega kokku, ja visake kasutatud materjalid ära nii, et te neid avatud mahutite kohale ei liiguta. Kui kindad puutuvad proovimaterjaliga kokku, vahetage need välja.
- L. Teatud tingimustel võib vedelik läbistamisel katsutikorkide vahelt välja pääseda. Lisateavet vt jaotisest *Süsteemiga Tigris DTS System analüüsimise protseduur* või *Süsteemiga Panther DTS System analüüsimise protseduur*.
- M. Kui proovikatsutisse on jäänud materjali kogumisvahend, ei tohi vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep ning emakakaela proovimaterjalide kogumise ja transportimise komplekti (Cervical Specimen Collection and Transport, CSCT) proovimaterjali kasutada.
- N. Kui viaalis materjali kogumisvahendit ei ole, tuleb vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjal tagasi lükata.

Analüüsiga seotud teave

- O. Hoidke reaktiive kindlaksmääratud temperatuuridel. Reaktiivi väärade hoiutingimuste korral võib analüüsi tulemuslikkus väheneda.
- P. Vältige reaktiivide saastumist mikroobide ja ribonukleasiga.
- Q. Ärge kasutage komplekti pärast aegumiskuupäeva.
- R. Ärge vahetage, segage ega kombineerige analüüsireaktiive ega kalibraatoreid, mille komplektide partiinumbrid on erinevad.
- S. Aptima analüüsivedelikud, Aptima automaattuvastamise reaktiivid, Aptima süsteemi vedeliku säilitusaine (ainult süsteemi Tigris DTS System korral) ja Aptima HPV analüüsi kontrollmaterjalid (ainult süsteemi Tigris DTS System korral) ei ole osa põhipartiist; kasutada võib mis tahes partiid.
- T. Täpsete analüüsitulemuste saavutamiseks tuleb analüüsireaktiive põhjalikult segada.
- U. Kasutama peab hüdrofoobsete korkidega otsikuid.
- V. Mõni selle komplekti reaktiiv on märgistatud riski ja ohutuse sümbolitega.

Märkus: Ohutusteave peegeldab EL-i ohutuslehtede (SDS) klassifikatsioone. Vaadake oma piirkonna ohutuslast teavet piirkonnakohasest SDS-ist saidil www.hologicsds.com olevast jaotisest Safety Data Sheet (Ohutuskaart).

EL-i ohutusteave	
	<p>Seleksioonireaktiiv BOORHAPE 1–5% Naatriumhüdroksiid < 1% HOIATUS H315 – põhjustab nahaärritust H319 – põhjustab tugevat silmade ärritust</p>
	<p>Sihtmärgi isoleerimisreaktiiv EDTA 1–5% H411 – mürgine veeorganismidele, pikaajaline toime P273 – vältida sattumist keskkonda P280 – kanda kaitseprille/kaitsemaski</p>

Nõuded reaktiivide säilitamisele ja käsitlemisele

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

- A. Järgmisi reaktiive tuleb pärast vastuvõtmist säilitada temperatuuril 2–8 °C (külmkapis).
- HPV amplifikatsioonireaktiiv
 - HPV ensüümreaktiiv
 - HPV sondireaktiiv
 - HPV sisemise kontrolli reaktiiv
 - HPV positiivsed kalibraatorid ja negatiivsed kalibraatorid
 - HPV positiivsed kontrollmaterjalid ja negatiivsed kontrollmaterjalid (ainult süsteemi Tigris DTS System korral)
- B. Järgmisi reaktiive tuleb säilitada temperatuuril 15–30 °C (toatemperatuuril).
- HPV amplifikatsiooni taastamislahus
 - HPV ensüümi taastamislahus
 - HPV sondi taastamislahus
 - HPV sihtmärgi isoleerimisreaktiiv
 - HPV seleksioonireaktiiv
 - Pesulahus
 - Õlireaktiiv
 - Deaktiveerimisvedeliku puhver
 - Automaattuvastuse reaktiiv 1
 - Automaattuvastuse reaktiiv 2
 - Aptima süsteemi vedeliku säilitusaine (ainult süsteemi Tigris DTS System korral)

- C. Pärast taastamist on järgmised reaktiivid temperatuuril 2–8 °C säilitamisel stabiilsed 30 päeva.
 - HPV amplifikatsioonireaktiiv
 - HPV ensüümreaktiiv
 - HPV sondireaktiiv
- D. Sihtmärgi isoleerimise tööreaktiiv (Working Target Capture Reagent, wTCR) on temperatuuril 15–30 °C säilitamisel stabiilne 30 päeva. Ärge külmutage.
- E. Visake kasutamata jäänud, aga taastatud reaktiivid ja wTCR ära 30 päeva jooksul või pärast põhipartii aegumiskuupäeva, sõltuvalt sellest, kumb enne kätte jõuab.
- F. Aptima HPV analüüsi reaktiivid on süsteemis Tigris DTS System hoidmisel stabiilsed kumulatiivselt 48 tundi.
- G. Aptima HPV analüüsi reaktiivid on süsteemis Panther System hoidmisel stabiilsed kumulatiivselt 72 tundi.
- H. Sondireaktiiv ja taastatud sondireaktiiv on valgustundlikud. Hoidke reaktiive valguse eest kaitstult.
- I. Ärge reaktiive külmutage.

Proovimaterjali kogumine ja säilitamine

A. Proovimaterjali kogumine ja töötlemine

Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalid

1. Koguge emakakaela proovimaterjal lahust PreservCyt sisaldavatesse Pap-testi ThinPrep viaalidesse, kasutades kogumisvahendina harjatüüpi vahendit või tsütoharja/ spaatlit ja järgides tootja juhiseid.
2. Enne või pärast süsteemiga ThinPrep 2000 System, ThinPrep 3000 System, ThinPrep 5000 Processor, ThinPrep 5000 Processor with Autoloader või ThinPrep Genesis Processor töötlemist kandke 1 mL vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjali Aptima proovimaterjali ülekandmiskatsutisse, järgides Aptima proovimaterjali ülekandmise komplekti pakendi infolehe juhiseid.

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjalid

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

Aptima emakakaela proovimaterjali kogumise ja transpordikomplekti proovimaterjalid

Koguge proovimaterjal Aptima CSCT komplekti kasutusjuhiste järgi.

B. Testimiseelne transportimine ja säilitamine

Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalid

1. Transportige vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale temperatuuril 2–30 °C.
2. Proovimaterjal tuleb võtmisest 105 päeva jooksul kanda Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse.

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

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjalid

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

Aptima emakakaela proovimaterjali kogumise ja transpordikomplekti proovimaterjalid

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

C. Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjali töötlemine

Märkus: *Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale tuleb enne Aptima HPV analüüsiga analüüsimist töödelda Aptima ülekandmislahusega.*

1. Aptima ülekandmislahus

Töödeldud proove võib enne Aptima HPV analüüsiga analüüsimist säilitada temperatuuril 2–8 °C kuni 17 päeva. Lisateavet vt Aptima proovimaterjali ülekandmise komplekti pakendi infolehel.

D. Proovimaterjali säilitamine pärast analüüsimist

1. Analüüsitud proovimaterjale tuleb alusel hoida püstiselt.
2. Proovimaterjaliga katsutid tuleb katta uue puhta plast- või fooliumbarjääriga.
3. Kui analüüsitud proove on vaja külmutada või transportida, eemaldage läbistatav kork ja asetage proovimaterjali katsutitele uus mitteläbistatav kork. Kui proovid tuleb analüüsimiseks teise asutusse transportida, peab neid säilitama kindlaksmääratud temperatuurivahemikes. Enne eelnevalt analüüsitud ja uuesti korgiga suletud proovide avamist tuleb proovimaterjali katsuteid tsentrifuugida 5 minutit suhtelise tsentrifugaaljõuga 420 RCF, et kogu vedelik katsuti põhja viia.

Märkus: *Proove tuleb transportida kohalduvate riiklike ja rahvusvaheliste transpordimääruste kohaselt.*

Süsteem Tigris DTS System

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

Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid

Aptima HPV analüüside komplekt, 250 analüüsi, kat. nr 302611 (4 karpi)

Kalibraatoreid ja kontrollmaterjale saab tellida eraldi. Üksikute karpide katalooginumbreid vt allpool.

Aptima HPV külmkarp
(pärast tarnet hoiustada temperatuuril 2 °C kuni 8 °C)

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

Aptima HPV analüüsi toatemperatuuril karp
(pärast tarnet hoiustada temperatuuril 15 °C kuni 30 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
AR	HPV amplifikatsiooni taastamislahus Säilitusaineid sisaldav vesilahus.	1 viaal
ER	HPV ensüümi taastamislahus Pindaktiivset ainet ja glütserooli sisaldav HEPES-puhverdatud lahus.	1 viaal
PR	HPV sondi taastamislahus < 5% detergenti sisaldav suktsinaatpuhverdatud lahus.	1 viaal
S	HPV selektsioonireaktiiv Pindaktiivset ainet sisaldav 600 mM boraatpuhverdatud lahus.	1 viaal
TCR	HPV sihtmärgi isoleerimisreaktiiv Tahket faasi (< 0,5 mg/mL) sisaldavas puhverdatud lahuses olev mitteinfektsioosne nukleinhape.	1 viaal
	Taastamismuhvid	3
	Põhipartii vötkoodide leht	1 leht

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

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

Aptima HPV kontrollmaterjalide karp (kat. nr 302556)
(pärast tarnet hoiustada temperatuuril 2 °C kuni 8 °C)

Sümbol	Komponent	Kogus
PC	HPV positiivne kontrollmaterjal Lüüsitud ja inaktiveeritud HPV negatiivsed ning HPV positiivsed kultiveeritud rakud (25 rakku mL kohta) < 5% detergentsi sisaldavas puhverdatud lahuses.	5 viaali
NC	HPV negatiivne kontrollmaterjal Lüüsitud ja inaktiveeritud HPV negatiivsed kultiveeritud rakud < 5% detergentsi sisaldavas puhverdatud lahuses.	5 viaali

Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi

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

	Kat. nr
Süsteem Tigris DTS System	105118
Aptima analüüsivedelike komplekt (Aptima pesulahus, Aptima desaktiveerimisvedeliku puhver ja Aptima õlireaktiiv)	302382
Aptima automaattuvastuse komplekt	301048
Aptima süsteemi vedeliku säilitusainete komplekt	302380
Otsakud, 1000 µL, voolujuhtivad, vedelikku tajuvad	10612513 (Tecan)
Süsteemi Tigris DTS System analüüsikomplekt	301191
Mitme katsutiga elemendid (Multi-tube Units, MTU)	104772-02
MTU ühekordsete otsakute jäätmekott	900907
MTU jäätmedeflektorid	900931
MTU jäätmekatted	105523
Aptima proovide ülekandmise komplekt	301154C
Aptima proovide ülekandmise komplekt — trükitav	PRD-05110
Aptima emakakaela proovimaterjalide kogumise ja transportimise komplekt	302657
Aptima läbistatavad korgid	105668
Läbistamatud asenduskorgid	103036A
Amplifikatsiooni- ja sondireaktiivi taastamislahuste varukorgid	CL0041
Ensüümreaktiivi taastamislahuse varukorgid	501616
TCR-i ja selektsioonireaktiivi varukorgid	CL0040
Valgendi, minimaalselt 5% või 0,7 M naatriumhüpokloriti lahus	—

Vesi süsteemile Tigris DTS System	—
<i>Spetsifikatsioon vaadake süsteemi Tigris DTS kasutaja käsiraamatust.</i>	
Ühekordsed kindad	—
Aptima ülekandmislahuse komplekt (ainult SurePathi proovimaterjalidele)	303658

Valikulised materjalid

	<u>Kat. nr</u>
Valgenditugevdaja puhastamiseks	302101

Süsteemiga Tigris DTS System analüüsimise protseduur

Märkus: Lisateavet süsteemi Tigris DTS kasutamise kohta vaadake süsteemi Tigris DTS kasutaja käsiraamatust.

A. Tööpiirkonna ettevalmistamine

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

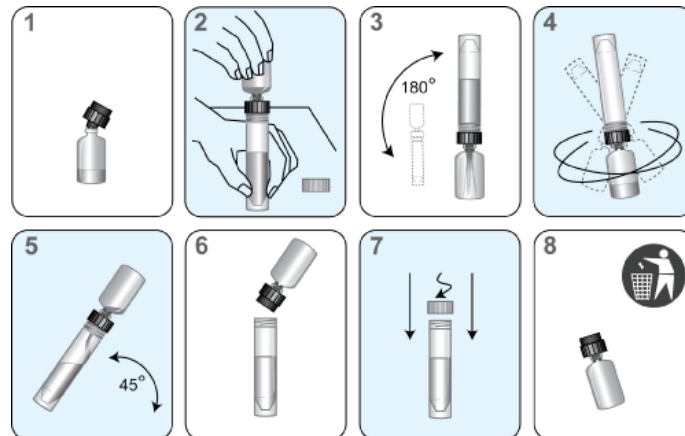
B. Uue komplekti reaktiivide ettevalmistamine

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

1. Amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondireaktiivide taastamiseks kombineerige lüofiliseeritud reaktiivi pudelid taastamise lahusega. Kui taastamise lahused on külmutatud, laske neil enne kasutamist toatemperatuurile soojeneda.
 - a. Viige iga taastamise lahus kokku vastava lüofiliseeritud reaktiiviga. Veenduge enne lahustamise kinnitusrõnga kinnitamist, et lahuse ja lüofiliseeritud reaktiivi siltide värvid ühtiksid.
 - b. Kontrollige partiinumbreid põhipartii vötkoodide lehelt, et tagada õigete reaktiivide kokkuviimine.
 - c. Avage lüofiliseeritud reaktiivi viaal ja sisestage taastamise muhvi sälguga ots kindlalt viaali avausse (Joonis 1, 1. samm).
 - d. Avage vastav taastamise lahus ja asetage kork puhtale kaetud tööpinnale.
 - e. Hoidke lahusepudelit töölaual ja sisestage taastamise muhvi teine ots kindlalt pudeli avausse (Joonis 1, 2. samm).
 - f. Pöörake kokkupandud pudelid aeglaselt ümber. Laske lahusel pudelist klaasviaali voolata (Joonis 1, 3. samm).
 - g. Keerutage lahust pudelis aeglaselt, et seda põhjalikult segada. Vältige pudeli keerutamise ajal vahu teket (Joonis 1, 4. samm).
 - h. Oodake, kuni lüofiliseeritud reaktiiv lahusesse jõuab, seejärel pöörake kokkupandud pudelid uuesti ümber, kallutades need vahu tekkimise minimeerimiseks 45° nurga alla (Joonis 1, 5. samm). Laske kogu vedelikul tagasi plastpudelis voolata.
 - i. Eemaldage taastamise muhv ja klaasviaal (Joonis 1, 6. samm).
 - j. Katke plastpudel uuesti korgiga. Kirjutage kõigi lahustatud reaktiivide sildile kasutaja initialsid ja lahustamise kuupäev (Joonis 1, 7. samm).

k. Visake lahustamismuhv ja klaasviaal ära (Joonis 1, 8. samm).

Hoiatus: Vältige reaktiivide taastamise ajal vahu teket. Vaht kahjustab süsteemis Tigris DTS tasemetundlikkust.



Joonis 1. Süsteemi Tigris DTS System lahuste valmistamise protseduur

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

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

C. Varasemalt taastatud reaktiivide ettevalmistamine

1. Varasemalt taastatud amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondireaktiivid peavad enne analüüsi algust olema jõudnud toatemperatuurile (15–30 °C).
2. Kui taastatud sondireaktiivis on sadet, mis toatemperatuuril taas ei lahustu, soojendage seda kuni 60 °C juures 1–2 minutit. Sademe või hägususe esinemisel ärge reaktiivi kasutage.
3. Kui wTCR-is on sadet, soojendage seda temperatuuril 42–60 °C kuni 90 minutit. Enne kasutamist laske wTCR-il toatemperatuurini jõuda. Sademe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.
4. Kui selektsioonireaktiiv sisaldab sadet, soojendage selektsioonireaktiivi temperatuuril 60 °C ± 1 °C kuni 45 minutit, et soodustada sademe lahustumist. Segage pudelit aeglaselt iga 5–10 minuti järel. Enne kasutamist laske selektsioonireaktiivil toatemperatuurini jõuda. Sademe või hägususe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.
5. Enne süsteemi sisestamist segage kõiki reaktiive põhjalikult, pöörates neid aeglaselt üles-alla. Vältige reaktiivide pööramise ajal vahu teket.
6. Ärge reaktiivipudelite ääreni täitmiseks nendesse reaktiivi juurde kallake. Süsteem Tigris DTS tunneb ääreni täidetud pudelid ära ja lükkab need tagasi.

D. Proovide käsitlemine

1. Enne töötlemist laske proovidel (kalibraatorid, kontrollmaterjalid ja proovimaterjalid) toatemperatuurini jõuda.
2. **Ärge segage proove vorteksil.**
3. Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale tuleb enne Aptima HPV analüüsiga analüüsimist töödelda proteinaasiga K, järgides jaotise *Proovimaterjali kogumine ja säilitamine* lõigus C toodud juhiseid.
4. Kontrollige proovikatsuteid enne alusele paigutamist. Kui proovikatsutis on mulle või kui selle maht on tüüpiliselt nähtavast väiksem, tsentrifuugige katsutit 420 RCF-i juures 5 minutit, et tagada vedeliku väljumine korgist.

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

E. Süsteemi ettevalmistamine

Seadke süsteem ja tööloend valmis *Süsteemi Tigris DTS System kasutusjuhendi* ja alloleva jaotise *Märkused protseduuri kohta* juhiste järgi.

Märkused protseduuri kohta

A. Kalibraatorid

1. Iga tööloend peab sisaldama 3 paralleeli negatiivset kalibraatorit ja positiivset kalibraatorit. Aptima HPV analüüsitarkvaraga õigeks töötamiseks peab negatiivne kalibraator olema tööloendi esimese aluse esimese katsuti asendis ja positiivne kalibraator tööloendi esimese aluse teise katsuti asendis.
2. Kui üritate pipeteerida kalibraatorikatsutist enam kui kolme paralleeli, võib tekkida ebapiisava mahu tõrge.

B. Kontrollid

1. Aptima HPV analüüsitarkvara nõuab kontrollide käitamise alustamist ja lõpetamist. Negatiivne kontrollmaterjal peab olema tööloendi esimese aluse kolmanda katsuti asendis ja viimase aluse eelviimase katsuti asendis. Positiivne kontrollmaterjal peab olema tööloendi esimese aluse neljanda katsuti asendis ja viimase aluse viimase katsuti asendis.
2. Kui üritate pipeteerida kontrollmaterjali katsutist mitu korda, võib tekkida ebapiisava mahu tõrge.

C. Temperatuur

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

D. Kinnaste puuder

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

Süsteem Panther System

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

Kaasasolevad reaktiivid ja materjalid

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

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

Kalibraatoreid müüakse eraldi. Vt altpoolt vastavaid katalooginumbreid.

Aptima HPV külmkarp

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

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

Aptima HPV analüüsi toatemperatuuril karp

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

Sümbol	Komponent	Kogus
AR	HPV amplifikatsiooni taastamislahus Säilitusaineid sisaldav vesilahus.	1
ER	HPV ensüümi taastamislahus Pindaktiivset ainet ja glütserooli sisaldav HEPES-puhverdatud lahus.	1
PR	HPV sondi taastamislahus < 5% detergentsi sisaldav suktsinaatpuhverdatud lahus.	1
S	HPV selektsioonireaktiiv Pindaktiivset ainet sisaldav 600 mM boraatpuhverdatud lahus.	1
TCR	HPV sihtmärgi isoleerimisreaktiiv Tahket faasi (< 0,5 mg/mL) sisaldavas puhverdatud lahuses olev mitteinfektsioosne nukleiinhape.	1
	Taastamismuhvid	3
	Põhipartii vöötkoodide leht	1 leht

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

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

Vajalikud materjalid, mis on saadaval eraldi

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

	<u>Kat. nr</u>
Süsteem Panther System	303095
Analüüsikomplekt Panther	303096
<i>Aptima analüüsivedelike komplekt</i>	303014
<i>(Aptima pesulahus, Aptima inaktiveerimisvedeliku puhver ja Aptima õlireaktiiv)</i>	
<i>Aptima automaattuvastuse komplekt</i>	303013
<i>Mitme katsutiga elemendid (Multi-tube Units, MTU)</i>	104772-02
<i>Jäätmekottide komplekt Panther</i>	902731
<i>Jäätmekastikate Panther</i>	504405
Otsakud, 1000 µL, voolujuhtivad, vedelikku tajuvad	10612513 (Tecan)
Aptima proovide ülekandmise komplekt	301154C
Aptima proovide ülekandmise komplekt — trükitav	PRD-05110
Aptima emakakaela proovimaterjalide kogumise ja transportimise komplekt	302657
Aptima läbistatavad korgid	105668
Läbistamatud asenduskorgid	103036A
250 analüüsikomplekti varukorgid:	
<i>Amplifikatsioonireaktiivi ja sondireaktiivi taastamislahused</i>	CL0041
<i>Ensüümreaktiivi taastamislahus</i>	501616
<i>TCR ja seleksioonireaktiiv</i>	CL0040
100 analüüsikomplekti varukorgid:	
<i>Amplifikatsioonireaktiivi ja sondireaktiivi taastamislahused</i>	CL0041
<i>Ensüümreaktiivi taastamislahus</i>	CL0041
<i>TCR ja seleksioonireaktiiv</i>	501604
Valgendi, minimaalselt 5% või 0,7 M naatriumhüpokloriti lahus	—
Ühekordsed kindad	—
Aptima ülekandmislahuse komplekt (ainult SurePathi proovimaterjalidele)	303658

Valikulised materjalid

	<u>Kat. nr</u>
Valgenditugevdaja puhastamiseks	302101

Süsteemi Panther analüüsimenetlus

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

A. Tööpiirkonna ettevalmistamine

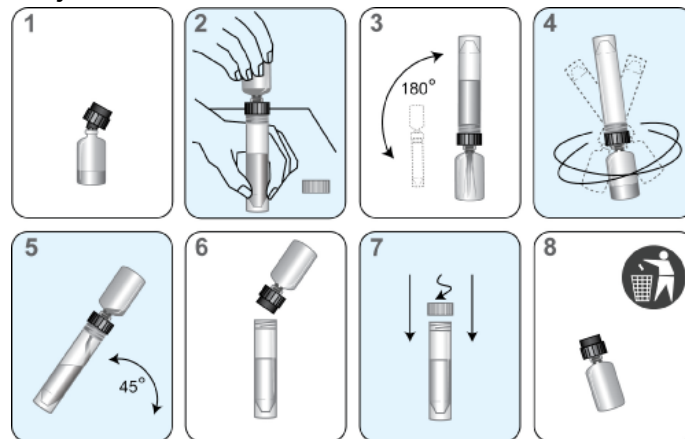
Puhastage tööpinnad, kus reaktiive ja proove ette valmistama hakatakse. Pühkige tööpinnad üle 2,5% kuni 3,5% (0,35 M kuni 0,5 M) naatriumhüpokloriti lahusega. Laske naatriumhüpokloriti lahusel pindadega vähemalt 1 minuti kokku puutuda ning seejärel loputage veega. Ärge laske naatriumhüpokloriti lahusel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

B. Uue komplekti reaktiivide ettevalmistamine

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

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

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



Joonis 2. Süsteemi Panther System taastamise protseduur

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

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

C. Varasemalt taastatud reaktiivide ettevalmistamine

1. Varasemalt taastatud amplifikatsiooni-, ensüüm- ja sondireaktiivid peavad enne analüüsi algust olema jõudnud toatemperatuurile (15–30 °C).
2. Kui taastatud sondireaktiivis on sadet, mis toatemperatuuril taas ei lahustu, soojendage seda kuni 60 °C juures 1–2 minutit. Sademe või hägususe esinemisel ärge reaktiivi kasutage.
3. Kui wTCR-is on sadet, soojendage seda temperatuuril 42–60 °C kuni 90 minutit. Enne kasutamist laske wTCR-il toatemperatuurini jõuda. Sademe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.
4. Kui selektsioonireaktiiv sisaldab sadet, soojendage selektsioonireaktiivi temperatuuril 60 °C ± 1 °C kuni 45 minutit, et soodustada sademe lahustumist. Segage pudelit aeglaselt iga 5–10 minuti järel. Enne kasutamist laske selektsioonireaktiivil toatemperatuurini jõuda. Sademe või hägususe püsimisel ärge reaktiivi kasutage.
5. Enne süsteemi sisestamist segage kõiki reaktiive põhjalikult, pöörates neid aeglaselt üles-alla. Vältige reaktiivide pööramise ajal vahu teket.
6. Ärge reaktiivipudelite ääreni täitmiseks nendesse reaktiivi juurde kallake. Süsteem Panther System tunneb ära ja lükkab tagasi pudelid, millesse on reaktiivi juurde kallatud.

D. Proovide käsitlemine

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

Märkus: 3. sammu tegemata jätmisel võib vedelik proovimaterjali katsuti korgist erituda.

E. Süsteemi ettevalmistamine

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

Märkused protseduuri kohta

A. Kalibraatorid

1. Selleks et Aptima HPV analüüsitarvara süsteemiga Panther System õigesti töötaks, on vaja kolme positiivset kalibraatori paralleeli ja kolme negatiivset kalibraatori paralleeli. Iga kalibraatori ühe viaali võib laadida süsteemi Panther System proovisektsiooni mis tahes rajal proovialuse mis tahes asendisse. Proovi pipeteerimine algab, kui täidetud on üks järgmisest kahest tingimusest.
 - a. Süsteem töötleb parajasti positiivset ja negatiivset kalibraatorit.
 - b. Kalibraatorite kehtivad tulemused registreeritakse süsteemis.

2. Pärast kalibraatorikatsutite pipeteerimist ja vastava reaktiivikomplekti jaoks töötlemise ajal tohib proove analüüsida vastava analüüsireaktiivide komplektiga kuni 24 tunni jooksul, välja arvatud järgmistel juhtudel.
 - a. Kalibraatorid on kehtetud.
 - b. Analüüsiga seotud reaktiivikomplekt eemaldatakse süsteemist.
 - c. Vastav analüüsireaktiivide komplekt on ületanud stabiilsuse piirmäärad.
 3. Kui üritate pipeteerida kalibraatorikatsutist enam kui kolme paralleeli, võib tekkida töötlemistõrkeid.
- B. Temperatuur
Toatemperatuur on määratletud temperatuurivahemikuna 15 °C kuni 30 °C.
- C. Kinnaste puuder
Sarnaselt kõigile reaktiivisüsteemidele võib teatud kinnaste korral põhjustada liigne puuder avatud katsutite saastumist. Soovitatakse kasutada puudrita kindaid.

Kvaliteedikontrolli protseduurid

A. Analüüsiseeria kehtivuskriteeriumid

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

- Rohkem kui üks negatiivse kalibraatori paralleel on kehtetu.
- Rohkem kui üks positiivse kalibraatori paralleel on kehtetu.
- Kehtetu negatiivne kontrollmaterjal (ainult süsteem Tigris DTS System).
- Kehtetu positiivne kontrollmaterjal (ainult süsteem Tigris DTS System).

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

Kehtetut analüüsiseeriat peab kordama. Katkestatud analüüsiseeriaid peab kordama.

B. Kalibraatori vastuvõtukriteeriumid

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

Negatiivne kalibraator	
Analüüt	≥ 0 ja $\leq 45\ 000$ RLU
IC	$\geq 75\ 000$ ja $\leq 400\ 000$ RLU
Positiivne kalibraator	
Analüüt	$\geq 480\ 000$ ja $\leq 1\ 850\ 000$ RLU
IC	$\leq 450\ 000$ RLU

C. IC piirväärtuse arvutamine

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

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

D. Analüüdi piirväärtuse arvutamine

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

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

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

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

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

F. Kontrollmaterjali vastuvõtukriteeriumid (ainult süsteem Tigris DTS System)

Negatiivsel kontrollmaterjalil peab olema kehtiv negatiivne tulemus (IC RLU \geq IC piirväärtus ja analüüdi S/CO $<$ 0,50). Positiivsel kontrollmaterjalil peab olema kehtiv positiivne tulemus (analüüdi S/CO \geq 0,50).

Analüüsi tõlgendamine

Analüüsitarkvara määrab analüüsitulemused automaatselt. Analüüsitulemus võib olla analüüdi IC RLU ja S/CO kohaselt negatiivne, positiivne või kehtetu. Analüüsitulemus võib olla kehtetu ka muude parameetrite oodatavast normivahemikust välja jäämise tõttu (nt ebanormaalse kujuga kineetiline kõver). Esialgse kehtetu tulemusega analüüse peab kordama.

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

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

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

Piirangud

- A. Ettenähtud kasutuse jaotises nimetamata proovimaterjali tüüpe pole hinnatud.
- B. Aptima HPV analüüsi toimivust HPV vastu vaktsineeritud patsientidel pole hinnatud.
- C. Aptima HPV analüüsi pole hinnatud seksuaalse väärkohtlemise kahtlusega patsientidel.
- D. HPV-infektsiooni levimus populatsioonis võib mõjutada analüüsi tulemuslikkust. Madala levimusega populatsioonide või ilma infektsiooniriskita patsientide analüüsimisel on positiivsed ennustusväärtused väiksemad.
- E. Vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale, mis sisaldavad pärast Pap-testi ThinPrep alusklaaside ettevalmistamist alla 1 mL materjali, peetakse Aptima HPV analüüsi jaoks ebapiisavaks.
- F. Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath 1 mL proovimaterjali eemaldamist enne tsütoloogilist töötlemist pole tsütoloogia tulemuse mõju suhtes hinnatud.
- G. Analüüsitulemusi võivad mõjutada proovimaterjali väär kogumine, säilitamine või töötlemine.
- H. Sisemine kontroll seirab analüüsi sihtmärgi isoleerimise, amplifitseerimise ja tuvastamise samme, kuid see pole mõeldud hindama emakakaela proovimaterjali kogumise adekvaatsust.
- I. Aptima HPV genotüübi analüüsi negatiivne tulemus ei välistada tsütoloogiliste kõrvalekallete esinemist ega CIN2, CIN3 või vähirakkude teket tulevikus või olemasolu praegu.
- J. Libestid, mis sisaldavad analüüsitavas proovis polükvaternium-15 suuremas kontsentratsioonis kui 0,025% (massi- või mahuprotsenti), võivad häirida analüüsi toimivust.
- K. Seenevastased ravimid, mis sisaldavad analüüsitavas proovis tiokonasooli suuremas kontsentratsioonis kui 0,075% (massiprotsenti), võivad häirida analüüsi toimivust.
- L. Analüüs Aptima HPV annab kvalitatiivseid tulemusi. Seega ei saa korreleerida positiivse analüüsi signaali suurusjärku proovis oleva mRNA ekspressiooni tasemega.
- M. Suure riskiga HPV mRNA tuvastamine sõltub proovis olevate koopiate arvust ning seda võivad mõjutada proovikogumismeetodid, patsiendiga seotud tegurid, nakkuse staadium ja segavate ainete juuresolek.
- N. HPV-infektsioon ei ole tsütoloogilise HSIL-i ega olemasoleva kõrge astme CIN-i indikaator ega viita CIN2, CIN3 või vähirakkude tekkimisele tulevikus. Enamikul naistel, kes on nakatunud ühe või mitme suure riskiga HPV tüübiga, ei teki CIN2, CIN3 ega vähirakke.
- O. Teiste potentsiaalsete häirivate tegurite, nagu tupeeritis, tampoonide kasutamine, veega loputamine jne, ning proovi kogumisega seotud muutujate mõju ei ole hinnatud.
- P. Selle toote kasutamine on lubatud vaid Aptima HPV analüüsi kasutamise alal koolitatud töötajatele.
- Q. Proovide ristsaastumine võib viia valepositiivsete tulemusteni. Aptima HPV analüüsi ülekandumise määr süsteemis Tigris DTS System on mittekliinilise uuringu kohaselt 0,3%.

- R. Aptima HPV analüüsi peab tõlgendama koos muude kliinistile saadaolevate laboratoorsete ja kliiniliste andmetega.
- S. See analüüs võib anda valepositiivseid tulemusi. *In vitro* transkriptid väikese riskiga HPV genotüüpidel 26, 67, 70 ja 82 ilmnes Aptima HPV analüüsiga ristreaktiivsus.
- T. Positiivsed kontrollmaterjalid pole mõeldud analüüsi piirväärtuse toimivuse jälgimiseks.

Süsteemi Tigris DTS System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus

Suure riskiga HPV-infektsiooni levimus on väga erinev ja seda mõjutavad mitmed tegurid, kõige rohkem vanus.^{32,33} Paljudes uuringutes on hinnatud HPV levimust HPV DNA tuvastamise alusel, kuid vähestes on levimust hinnatud HPV onkogeense mRNA tuvastamise alusel. Laia geograafilise jaotusega ja mitmekülgse populatsiooniga (10 USA osariiki) erinevatest kliinilistest keskustest värvati naised (n = 18) osalema prospektiivses kliinilises uuringus CLEAR.³⁴ Kliinilises uuringus täheldatud HPV mRNA-positiivsete proovide levimus kategoriseeriti üldiselt, vanuserühma järgi ja analüüsikeskuse järgi. Tabel 1 esitab tulemused kindlaks määramata tähendusega atüüpiliste lameepiteeli rakkude (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) ja intraepiteliaalsele kahjustuse või maliigsuse suhtes negatiivsete (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) populatsioonide kohta.

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

	Positiivsuse määr % (x/n)	
	ASC-US-i populatsioon (≥ 21-aastased)	NILM-i populatsioon (≥ 30-aastased)
Kõik	41,8 (400/958)	5,0 (540/10 871)
Vanuserühm (aastad)		
21–29	60,3 (252/418)	N/A
30–39	36,8 (98/266)	6,9 (289/4199)
≥ 40	18,2 (50/274)	3,8 (251/6672)
Testimiskeskus		
1	41,6 (134/322)	4,7 (172/3682)
2	41,4 (150/362)	5,2 (194/3702)
3	42,3 (116/274)	5,0 (174/3487)

N/A = ei kohaldu

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

Prospektiivne mitmekeskuseline uuring USA-s ehk CLEAR viidi läbi, et määrata kindlaks Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus emakakaela 2. astme intraepiteliaalse neoplaasia või raskema emakakaehaiguse (\geq CIN2) tuvastamisel. Uuring CLEAR hõlmas esialgset hindamist ja 3-aastast järelhindamist.³⁴

Uuring CLEAR – esialgne hindamine

Uuringu CLEAR algfasel (algfaas) värvati naised rutiinse emakakaelavähi sõeluuringu tsütoloogiatulemuse põhjal kas ASC-US-i või NILM-i uuringusse. ASC-US-i uuringu populatsioon hõlmas 21-aastaseid ja vanemaid naisi, kelle kohta olid teada ASC-US-i tsütoloogia tulemused, ning NILM-i uuringu populatsioon hõlmas 30-aastaseid ja vanemaid naisi, kelle kohta olid teada NILM-i tsütoloogia tulemused. NILM-i uuring toetab 30-aastaste ja vanemate naiste samaaegset sõeluuringut, kuna selles vanuses naised, kelle tsütoloogiatulemused on suuremad kui ASC-US, peaksid olenemata oma HPV seisundist jätkama kolposkoopiaga.³⁵

Uuringusse värvati naisi laia geograafilise jaotuse ja mitmekülgse populatsiooniga 18 kliinilisest keskusest (peamiselt sünnitusabi ja günekoloogia kliinikud). Sobilikud naised määrati ASC-US-i või NILM-i uuringusse nende vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep referentsproovimaterjali põhjal. Algfaasis analüüsiti ASC-US-i ja NILM-i uuringus osalevate naiste referentsproovimaterjalide jääke nii Aptima HPV analüüsi kui ka kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsiga.

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

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

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

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

Uuring CLEAR – järelhindamine

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

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

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

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

Süsteemi Tigris DTS System analüüsi toimivus

ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjale

Kokku värvati ASC-US-i uuringusse 1252 ASC-US-i tsütoloogia tulemustega naist vanuses 21 aastat ja vanemad. Neist 294 naist taandati uuringust ja 19 naisel oli määramata haiguse diagnoos, kes kõik välistati analüüsimisest. Ülejäänud 939 hinnatava 21-aastase ja vanema naise kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused, Aptima HPV analüüsi tulemused ning lõplik haiguse seisund. Üheksakümne ühel (91) naisel oli \geq CIN2 ja neljakümne ühel (41) naisel oli \geq CIN3. \geq CIN2 ja \geq CIN3 levimus hinnatavatel naistel, kelle kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused, oli vastavalt 9,7% ja 4,4%. Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoosi alusel on toodud allpool (Tabel 2).

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

Aptima HPV analüüsi tulemus*	HPV DNA analüüs	Konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoos						
		Määramata**	Normaalne	CIN1	CIN2	CIN3	Vähk	Kokku
Positiivne	Positiivne	6	170	113	41	32	1	363
Positiivne	Negatiivne	0	7	0	1	2	0	10
Positiivne	Tulemus puudub***	0	14	11	0	2	0	27
Negatiivne	Positiivne	0	47	13	2	3	0	65
Negatiivne	Negatiivne	10	371	55	6	1	0	443
Negatiivne	Tulemus puudub***	3	40	7	0	0	0	50
Kokku		19	649	199	50	40	1****	958

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

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

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

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

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

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

	Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 939		HPV DNA analüüs N = 865*	
		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
≥ CIN2	Kõik biopsiad				
	Tundlikkus (%)	86,8 (79/91)	(78,4, 92,3)	88,8 (79/89)	(80,5, 93,8)
	Spetsiifilisus (%)	62,9 (533/848)	(59,6, 66,0)	55,8 (433/776)	(52,3, 59,3)
	PPV (%)	20,1 (79/394)	(18,1, 22,0)	18,7 (79/422)	(17,0, 20,4)
	NPV (%)	97,8 (533/545)	(96,5, 98,8)	97,7 (433/443)	(96,2, 98,8)
	Levimus (%)	9,7 (91/939)		10,3 (89/865)	
	Suunatud biopsiad**				
	Tundlikkus (%)	93,3 (56/60)	(84,1, 97,4)	93,2 (55/59)	(83,8, 97,3)
	Spetsiifilisus (%)	61,5 (539/876)	(58,3, 64,7)	54,5 (438/804)	(51,0, 57,9)
	PPV (%)	14,2 (56/393)	(12,7, 15,6)	13,1 (55/421)	(11,7, 14,2)
	NPV (%)	99,3 (539/543)	(98,3, 99,8)	99,1 (438/442)	(97,9, 99,7)
	Levimus (%)	6,4 (60/936)		6,8 (59/863)	
	≥ CIN3	Kõik biopsiad			
Tundlikkus (%)		90,2 (37/41)	(77,5, 96,1)	92,3 (36/39)	(79,7, 97,3)
Spetsiifilisus (%)		60,2 (541/898)	(57,0, 63,4)	53,3 (440/826)	(49,9, 56,6)
PPV (%)		9,4 (37/394)	(8,1, 10,4)	8,5 (36/422)	(7,4, 9,4)
NPV (%)		99,3 (541/545)	(98,3, 99,8)	99,3 (440/443)	(98,3, 99,8)
Levimus (%)		4,4 (41/939)		4,5 (39/865)	
Suunatud biopsiad**					
Tundlikkus (%)		93,1 (27/29)	(78,0, 98,1)	96,4 (27/28)	(82,3, 99,4)
Spetsiifilisus (%)		59,6 (541/908)	(56,4, 62,7)	52,8 (441/836)	(49,4, 56,1)
PPV (%)		6,9 (27/394)	(5,8, 7,6)	6,4 (27/422)	(5,5, 7,0)
NPV (%)		99,6 (541/543)	(98,8, 100)	99,8 (441/442)	(98,9, 100)
Levimus (%)		3,1 (29/937)		3,2 (28/864)	

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

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

Kõigi biopsiate hindamisel olid Aptima HPV analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi, kus mõlema analüüsi tulemused on \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamiseks saadaval, hinnanguline kliiniline tundlikkus sarnane (hinnangulise kliinilise tundlikkuse erinevus ei olnud statistiliselt oluline: tundlikkuse erinevus = $-2,3\%$ [95% CI: $-9,5\%$, $4,8\%$]). Aptima HPV analüüsi hinnanguline kliiniline spetsiifilisus \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamisel oli kõrgem kui kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi näitajad (hinnangulise spetsiifilisuse erinevus oli statistiliselt oluline). \geq CIN2 puhul oli spetsiifilisuse erinevus $6,8\%$ (95% CI: $4,9\%$, $9,0\%$). NPV-d olid sarnased, kuid \geq CIN2 tuvastamisel oli Aptima HPV analüüsi PPV pisut kõrgem kui kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi PPV ($20,1\%$ vs. $18,7\%$).

91-st \geq CIN2 juhtumist tuvastati 60 ($65,9\%$) suunatud biopsiates ja 31 ($34,1\%$) juhuslikes ja/või abrasioonbiopsiates (ECC) (st mitte suunatud biopsiates). Need leiud on võrreldavad avaldatud uuringute tulemustega, kus \geq CIN2 juhtumitest ligikaudu 25% kuni 40% tuvastati ainult juhuslikest ja/või ECC-biopsia proovimaterjalidest.^{36,37} Kasutades haiguse seisundi kindlaksmääramiseks üksnes suunatud biopsiaid (eeldusel, et suunatud biopsiateta naistel olid normaalsed histoloogilised tulemused, kuna nähtavaid koldeid ei esinenud), oli \geq CIN2 ja \geq CIN3 levimus vastavalt $6,4\%$ ja $3,1\%$. Hinnanguline kliiniline tundlikkus \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamisel oli mõlema analüüsi puhul üksnes suunatud biopsiate kasutamisel kõrgem kui kõigi biopsiate põhjal arvatud hinnanguline näitaja. Mõlema analüüsi puhul oli kliiniline spetsiifilisus üksnes suunatud biopsiate kasutamisel sarnane kõigi biopsiate kasutamisel saadud spetsiifilisusega. Seega üksnes suunatud biopsiate kasutamisel oli Aptima HPV analüüsi spetsiifilisus pisut kõrgem kui kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi spetsiifilisus.

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

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

	Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 939		HPV DNA analüüs N = 865*	
		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
21–29-aastased		N = 415		N = 389	
	Tundlikkus (%)	90,2 (55/61)	(80,2, 95,4)	94,9 (56/59)	(86,1, 98,3)
	Spetsiifilisus (%)	44,9 (159/354)	(39,8, 50,1)	35,5 (117/330)	(30,5, 40,8)
	PPV (%)	22,0 (55/250)	(19,6, 24,2)	20,8 (56/269)	(19,0, 22,5)
	NPV (%)	96,4 (159/165)	(93,0, 98,5)	97,5 (117/120)	(93,6, 99,4)
	Levimus (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
30–39-aastased		N = 262		N = 239	
	Tundlikkus (%)	90,0 (18/20)	(69,9, 97,2)	80,0 (16/20)	(58,4, 91,9)
	Spetsiifilisus (%)	68,2 (165/242)	(62,1, 73,7)	61,6 (135/219)	(55,1, 67,8)
	PPV (%)	18,9 (18/95)	(14,7, 22,7)	16,0 (16/100)	(11,8, 19,6)
	NPV (%)	98,8 (165/167)	(96,5, 99,8)	97,1 (135/139)	(94,1, 99,1)
	Levimus (%)	7,6 (20/262)		8,4 (20/239)	
≥ 40 aastat		N = 262		N = 237	
	Tundlikkus (%)	60,0 (6/10)	(31,3, 83,2)	70,0 (7/10)	(39,7, 89,2)
	Spetsiifilisus (%)	82,9 (209/252)	(77,8, 87,1)	79,7 (181/227)	(74,0, 84,4)
	PPV (%)	12,2 (6/49)	(5,8, 18,4)	13,2 (7/53)	(6,9, 18,7)
	NPV (%)	98,1 (209/213)	(96,6, 99,4)	98,4 (181/184)	(96,6, 99,6)
	Levimus (%)	3,8 (10/262)		4,2 (10/237)	

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

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

	Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 939		HPV DNA analüüs N = 865*	
		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
21–29-aastased		N = 415		N = 389	
	Tundlikkus (%)	96,3 (26/27)	(81,7, 99,3)	100 (25/25)	(86,7, 100)
	Spetsiifilisus (%)	42,3 (164/388)	(37,5, 47,2)	33,0 (120/364)	(28,3, 38,0)
	PPV (%)	10,4 (26/250)	(8,9, 11,4)	9,3 (25/269)	(8,2, 10,0)
	NPV (%)	99,4 (164/165)	(97,2, 100)	100 (120/120)	(97,5, 100)
	Levimus (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
30–39-aastased		N = 262		N = 239	
	Tundlikkus (%)	88,9 (8/9)	(56,5, 98,0)	77,8 (7/9)	(45,3, 93,7)
	Spetsiifilisus (%)	65,6 (166/253)	(59,6, 71,2)	59,6 (137/230)	(53,1, 65,7)
	PPV (%)	8,4 (8/95)	(5,2, 10,4)	7,0 (7/100)	(3,9, 9,1)
	NPV (%)	99,4 (166/167)	(97,6, 100)	98,6 (137/139)	(96,4, 99,8)
	Levimus (%)	3,4 (9/262)		3,8 (9/239)	
≥ 40 aastat		N = 262		N = 237	
	Tundlikkus (%)	60,0 (3/5)	(23,1, 88,2)	80,0 (4/5)	(37,6, 96,4)
	Spetsiifilisus (%)	82,1 (211/257)	(77,0, 86,3)	78,9 (183/232)	(73,2, 83,6)
	PPV (%)	6,1 (3/49)	(1,6, 10,2)	7,5 (4/53)	(2,9, 10,7)
	NPV (%)	99,1 (211/213)	(98,0, 99,9)	99,5 (183/184)	(98,2, 100)
	Levimus (%)	1,9 (5/262)		2,1 (5/237)	

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

Haiguse absoluutne risk (\geq CIN2 ja \geq CIN3, kõigi biopsiate hindamise põhjal) Aptima HPV analüüsi tulemuse alusel ja haiguse suhteline risk Aptima HPV analüüsi positiivsete ja negatiivsete tulemuste võrdluses on näidatud allpool (Tabel 6), need on hinnangulised näitajad kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi kohta. \geq CIN2 suhteline risk oli 9,1 (95% CI: 5,0, 16,5), mis näitab, et naisel, kelle Aptima HPV analüüs oli positiivne, on 9,1 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 kui naisel, kelle Aptima HPV analüüs oli negatiivne. \geq CIN3 suhteline risk oli 12,8 (95% CI: 4,6, 35,6).

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

	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs N = 939		HPV DNA analüüs N = 865*	
		Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
\geq CIN2	Positiivne	20,1 (79/394) (18,1, 22,0)	9,1 (5,0, 16,5)	18,7 (79/422) (17,0, 20,4)	8,3 (4,4, 15,8)
	Negatiivne	2,2 (12/545) (1,2, 3,5)		2,3 (10/443) (1,2, 3,8)	
	Levimus (%)	9,7 (91/939)		10,3 (89/865)	
\geq CIN3	Positiivne	9,4 (37/394) (8,1, 10,4)	12,8 (4,6, 35,6)	8,5 (36/422) (7,4, 9,4)	12,6 (3,9, 40,6)
	Negatiivne	0,7 (4/545) (0,2, 1,7)		0,7 (3/443) (0,2, 1,7)	
	Levimus (%)	4,4 (41/939)		4,5 (39/865)	

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

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

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

	Vanus	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs N = 939		HPV DNA analüüs N = 865*	
			Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
\geq CIN2	21–29-aastased		N = 415		N = 389	
		Positiivne	22,0 (55/250) (19,6, 24,2)	6,1 (2,7, 13,7)	20,8 (56/269) (19,0, 22,5)	8,3 (2,7, 26,1)
		Negatiivne	3,6 (6/165) (1,5, 7,0)		2,5 (3/120) (0,6, 6,4)	
		Levimus (%)	14,7 (61/415)		15,2 (59/389)	
	30–39-aastased		N = 262		N = 239	
		Positiivne	18,9 (18/95) (14,7, 22,7)	15,8 (3,8, 66,7)	16,0 (16/100) (11,8, 19,6)	5,6 (1,9, 16,1)
		Negatiivne	1,2 (2/167) (0,2, 3,5)		2,9 (4/139) (0,9, 5,9)	
		Levimus (%)	7,6 (20/262)		8,4 (20/239)	
	\geq 40-aastased		N = 262		N = 237	
		Positiivne	12,2 (6/49) (5,8, 18,4)	6,5 (1,9, 22,2)	13,2 (7/53) (6,9, 18,7)	8,1 (2,2, 30,2)
		Negatiivne	1,9 (4/213) (0,6, 3,4)		1,6 (3/184) (0,4, 3,4)	
		Levimus (%)	3,8 (10/262)		4,2 (10/237)	
\geq CIN3	21–29-aastased		N = 415		N = 389	
		Positiivne	10,4 (26/250) (8,9, 11,4)	17,2 (2,4, 125)	9,3 (25/269) (8,2, 10,0)	Pole arvatav
		Negatiivne	0,6 (1/165) (0,0, 2,8)		0,0 (0/120) (0,0, 2,5)	
		Levimus (%)	6,5 (27/415)		6,4 (25/389)	
	30–39-aastased		N = 262		N = 239	
		Positiivne	8,4 (8/95) (5,2, 10,4)	14,1 (1,8, 111)	7,0 (7/100) (3,9, 9,1)	4,9 (1,0, 22,9)
		Negatiivne	0,6 (1/167) (0,0, 2,4)		1,4 (2/139) (0,2, 3,6)	
		Levimus (%)	3,4 (9/262)		3,8 (9/239)	
	\geq 40-aastased		N = 262		N = 237	
		Positiivne	6,1 (3/49) (1,6, 10,2)	6,5 (1,1, 38,0)	7,5 (4/53) (2,9, 10,7)	13,9 (1,6, 122)
		Negatiivne	0,9 (2/213) (0,1, 2,0)		0,5 (1/184) (0,0, 1,8)	
		Levimus (%)	1,9 (5/262)		2,1 (5/237)	

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

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

NILM-i uuringusse värvati kokku 11 644 naist, kellel olid NILM-i tsütoloogia tulemused. Neist 773 naist taandati uuringust ja välistati esialgsest hindamisest. Ülejäänud 10 871 hinnatava 30-aastase ja vanema naise kohta olid olemas NILM-i tsütoloogia tulemused ning Aptima HPV analüüsi tulemused. 540 Aptima HPV analüüsi positiivse tulemusega naisele tehti 335-le alfaasis kolposkoopia. 10 331 Aptima HPV analüüsi negatiivse tulemusega naisele tehti 530-le alfaasis kolposkoopia. Kahekümnel (20) naisel oli \geq CIN2 ja üheteistkümnel (11) naisel \geq CIN3; 799 naisel oli histoloogiline tulemus normaalne/CIN1; 46 naisel oli määramata haiguse seisund. Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoosi alusel uuringu alfaasis on toodud allpool (Tabel 8).

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

Aptima HPV analüüsi tulemus*	HPV DNA analüüs	Konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoos						
		Määramata	Normaalne	CIN1	CIN2	CIN3	Vähk	Kokku
Positiivne	Positiivne	11	212	11	4	7	2	247
Positiivne	Negatiivne	7	59	0	1	0	1	68
Positiivne	Tulemus puudub**	3	16	1	0	0	0	20
Negatiivne	Positiivne	10	170	8	2	1	0	191
Negatiivne	Negatiivne	15	313	9	1	0	0	338
Negatiivne	Tulemus puudub**	0	0	0	1	0	0	1
Kokku		46	770	29	9	8	3***	865

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

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

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

Kokku oli 10 052 naisel verifitseerimata (sh määramata) haiguse seisund (Tabel 9). Kuna kolposkoopiale suunati vaid juhuslikult valitud naised, kelle nii Aptima HPV analüüsi kui ka kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA testi tulemused olid negatiivsed, oli selles rühmas verifitseerimata haiguse seisundiga naiste osakaal suur (96,6%). Selle verifitseerimisnihke korrigeerimiseks kasutati mitmese imputeerimise meetodit, millega hinnati nende naiste arvu, kellel oli haigus, mis oleks tuvastatud juhul, kui kõigile naistele oleks tehtud kolposkoopia. Esitatud on nii korrigeeritud verifitseerimisnihkega hinnanguline tulemuslikkus kui ka korrigeerimata hinnanguline tulemuslikkus nende 819 naise alusel, kelle haiguse seisund oli uuringu algaasis verifitseeritud.

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

Aptima HPV analüüsi tulemus*	HPV DNA Analüüsi	Naisi kokku	Verifitseeritud haiguse seisund: \geq CIN2		Verifitseeritud haiguse seisund: \geq CIN3		Verifitseerimata haiguse seisund
			Haigusega naised (\geq CIN2)	Haiguseta naised ($<$ CIN2)	Haigusega naised (\geq CIN3)	Haiguseta naised ($<$ CIN3)	Teadmata haiguse seisundiga naised (teadmata %)
Positiivne	Positiivne	360	13	223	9	227	124 (34,4%)
Positiivne	Negatiivne	150	2	59	1	60	89 (59,3%)
Positiivne	Tulemus puudub**	30	0	17	0	17	13 (43,3%)
Negatiivne	Positiivne	306	3	178	1	180	125 (40,8%)
Negatiivne	Negatiivne	9420	1	322	0	323	9097 (96,6%)
Negatiivne	Tulemus puudub**	605	1	0	0	1	604 (99,8%)
Kokku		10 871	20	799	11	808	10 052 (92,5%)

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

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

≥ CIN2 ja ≥ CIN3 korrigeeritud levimus naistel, kelle kohta olid olemas NILM-i tsütoloogia tulemused, oli vastavalt 0,9% ja 0,4%. Hinnanguline korrigeeritud absoluutne ja suhteline risk ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 tuvastamisel uuringu algaasis on toodud allpool (Tabel 10). ≥ CIN2 korrigeeritud suhteline risk oli 8,1 (95% CI: 2,3, 28,1), mis näitab, et naisel, kelle Aptima HPV analüüs on positiivne, on 8,1 korda suurema tõenäosusega ≥ CIN2 kui naisel, kelle Aptima HPV analüüs on negatiivne. ≥ CIN3 korrigeeritud suhteline risk oli 34,5 (95% CI: 2,7, 443,3). Hinnangulist korrigeerimata absoluutset ja suhtelist riski ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 tuvastamisel uuringu algaasis üldiselt näitab Tabel 11 ja vanuserühma järgi Tabel 12.

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

Analüüsi tulemus		Aptima HPV analüüs		HPV DNA analüüs	
		Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
≥ CIN2	Positiivne	4,7 (2,9, 7,6)	8,1 (2,3, 28,1)	3,7 (2,3, 6,0)	7,3 (1,6, 33,4)
	Negatiivne	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Levimus (%)	0,9		0,9	
≥ CIN3	Positiivne	3,3 (1,4, 7,6)	34,5 (2,7, 443,3)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,4)
	Negatiivne	0,1 (0,0, 1,6)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Levimus (%)	0,4		0,4	

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

Analüüsi tulemus		Aptima HPV analüüs N = 819		HPV DNA analüüs N = 801*	
		Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
≥ CIN2	Positiivne	4,8 (15/314) (3,4, 5,8)	4,8 (1,8, 13,1)	3,8 (16/417) (2,9, 4,4)	4,9 (1,4, 16,7)
	Negatiivne	1,0 (5/505) (0,4, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Levimus (%)	2,4 (20/819)		2,4 (19/801)	
≥ CIN3	Positiivne	3,2 (10/314) (2,2, 3,7)	16,1 (2,1, 125)	2,4 (10/417) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,6)
	Negatiivne	0,2 (1/505) (0,0, 0,9)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Levimus (%)	1,3 (11/819)		1,4 (11/801)	

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

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

	Vanus	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs N = 819		HPV DNA analüüs N = 801*	
			Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
\geq CIN2	30–39-aastased		N = 384		N = 377	
		Positiivne	4,8 (8/167) (2,1, 9,2)	10,4 (1,3, 82,3)	3,2 (7/216) (1,3, 6,6)	2,6 (0,5, 12,4)
		Negatiivne	0,5 (1/217) (0,0, 2,5)		1,2 (2/161) (0,2, 4,4)	
		Levimus (%)	2,3 (9/384)		2,4 (9/377)	
	\geq 40 aastat		N = 435		N = 424	
		Positiivne	4,8 (7/147) (1,9, 9,6)	3,4 (1,0, 11,5)	4,5 (9/201) (2,1, 8,3)	10,0 (1,3, 78,1)
		Negatiivne	1,4 (4/288) (0,4, 3,5)		0,4 (1/223) (0,0, 2,5)	
		Levimus (%)	2,5 (11/435)		2,4 (10/424)	
\geq CIN3	30–39-aastased		N = 384		N = 377	
		Positiivne	3,0 (5/167) (1,0, 6,8)	6,5 (0,8, 55,1)	2,3 (5/216) (0,8, 5,3)	3,7 (0,4, 31,6)
		Negatiivne	0,5 (1/217) (0,0, 2,5)		0,6 (1/161) (0,0, 3,4)	
		Levimus (%)	1,6 (6/384)		1,6 (6/377)	
	\geq 40 aastat		N = 435		N = 424	
		Positiivne	3,4 (5/147) (1,1, 7,8)	Pole arvatav	2,5 (5/201) (0,8, 5,7)	Pole arvatav
		Negatiivne	0,0 (0/288) (0,0, 1,3)		0,0 (0/223) (0,0, 1,6)	
		Levimus (%)	1,1 (5/435)		1,2 (5/424)	

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

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

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

	Toimivus	Aptima HPV analüüs		HPV DNA analüüs	
		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
\geq CIN2	Tundlikkus (%)	31,0	(5,9, 56,1)	35,4	(3,8, 66,9)
	Spetsiifilisus (%)	95,2	(94,8, 95,6)	93,7	(93,2, 94,2)
	PPV (%)	4,7	(2,9, 7,6)	3,7	(2,3, 6,0)
	NPV (%)	99,4	(98,1, 99,8)	99,5	(97,9, 99,9)
	Levimus (%)	0,9		0,9	
\geq CIN3	Tundlikkus (%)	61,5	(14,0, 100)	56,4	(0,4, 100)
	Spetsiifilisus (%)	95,2	(94,8, 95,6)	93,6	(93,1, 94,1)
	PPV (%)	3,3	(1,4, 7,6)	2,3	(1,3, 4,1)
	NPV (%)	99,9	(98,4, 100)	99,9	(97,6, 100)
	Levimus (%)	0,4		0,4	

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

	Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 819		HPV DNA analüüs N = 801*	
		Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
≥ CIN2	Tundlikkus (%)	75,0 (15/20)	(53,1, 88,8)	84,2 (16/19)	(62,4, 94,5)
	Spetsiifilisus (%)	62,6 (500/799)	(59,2, 65,9)	48,7 (381/782)	(45,2, 52,2)
	PPV (%)	4,8 (15/314)	(3,4, 5,8)	3,8 (16/417)	(2,9, 4,4)
	NPV (%)	99,0 (500/505)	(98,1, 99,6)	99,2 (381/384)	(98,1, 99,8)
	Levimus (%)	2,4 (20/819)		2,4 (19/801)	
≥ CIN3	Tundlikkus (%)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)	90,9 (10/11)	(62,3, 98,4)
	Spetsiifilisus (%)	62,4 (504/808)	(59,0, 65,7)	48,5 (383/790)	(45,0, 52,0)
	PPV (%)	3,2 (10/314)	(2,2, 3,7)	2,4 (10/417)	(1,6, 2,7)
	NPV (%)	99,8 (504/505)	(99,1, 100)	99,7 (383/384)	(98,9, 100)
	Levimus (%)	1,3 (11/819)		1,4 (11/801)	

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

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

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

		HPV DNA analüüs		Kokku
		Positiivne	Negatiivne	
Aptima HPV analüüs	Positiivne	13	2	15 (78,9%)
	Negatiivne	3	1	4
	Kokku	16 (84,2%)	3	19
Tõeselt positiivsete tulemuste suhtarv = 0,94 (15/16) (95% CI: 0,67, 1,20)				

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

		HPV DNA analüüs		Kokku
		Positiivne	Negatiivne	
Aptima HPV analüüs	Positiivne	223	59	282 (36,1%)
	Negatiivne	178	322	500
	Kokku	401 (51,3%)	381	782
Valepositiivsete tulemuste suhtarv = 0,70 (282/401) (95% CI: 0,64, 0,77)				

NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus pärast 3-aastast järeluuringu

Uuringu järelfaasi jaoks olid sobilikud 10 854 hinnatavat naist vanuses 30 aastat ja vanemad, kellel olid uuringu algfaasis NILM-i tsütoloogia tulemused ja kehtivad Aptima HPV analüüsi tulemused. Naistest, kellel ei olnud \geq CIN2, lõpetas 66,9% (7251/10 834) 1. aasta, 60,2% (6522/10 825) 2. aasta ja 58,6% (6344/10 818) 3. aasta Pap-järelvisiidi. Kokku lõpetas uuringu 58,8% naistest (6380/10 854) (\geq CIN2 esialgsel hindamisel või uuringu järelfaasis ja/või lõpetatud nõutavad visiidid).

10 854 naisest oli 540-l (5,0%) esialgsel hindamisel Aptima HPV analüüsi tulemus positiivne. Neist 540 naisest oli 263-l (48,7%) tsütoloogia või kolposkoopia/biopsia tulemuste põhjal positiivne või negatiivne 3-aastane haiguse seisund. Ülejäänud 10 314 naisel oli esialgsel hindamisel Aptima HPV analüüsi tulemus negatiivne. Neist 10 314 naisest oli 5943-l (57,6%) kas positiivne või negatiivne 3-aastane haiguse seisund. 6206-st 3-aastase haiguse seisundiga naisest oli 47-l \geq CIN2, sh 23-l \geq CIN3; 6159 naisel oli konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni hinnangul tulemus normaalne/CIN1. Allpool (Tabel 17) on toodud Aptima HPV analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi esialgsed tulemused ning 3-aastane haiguse seisund (sh esialgne ja järelhindamine) konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni hinnangul.

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

Aptima HPV analüüsi tulemus	HPV DNA analüüs	Naisi kokku	Verifitseeritud haiguse seisund: \geq CIN2		Verifitseeritud haiguse seisund: \geq CIN3		Verifitseerimata haiguse seisund	
			Haigussega naised (\geq CIN2)	Haiguseta naised (< CIN2)	Haigussega naised (\geq CIN3)	Haiguseta naised (< CIN3)	Puuduvad Järeluuringu	Määramata*
Positiivne	Positiivne	360	22	154	15	161	165	19
Positiivne	Negatiivne	150	2	72	1	73	68	8
Positiivne	Tulemus puudub**	30	2	11	1	12	14	3
Negatiivne	Positiivne	304	6	146	3	149	133	19
Negatiivne	Negatiivne	9 405	14	5 455	3	5 466	3 735	201
Negatiivne	Tulemus puudub**	605	1	321	0	322	269	14
Kokku		10 854	47	6 159	23	6 183	4 384	264

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

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

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

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

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

	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs		HPV DNA analüüs	
		Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
\geq CIN2	Positiivne	7,39 (5,12, 10,59)	22,55 (12,68, 40,10)	6,42 (4,50, 9,13)	22,71 (12,19, 42,29)
	Negatiivne	0,33 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Levimus (%)	0,68		0,68	
\geq CIN3	Positiivne	4,66 (2,94, 7,36)	44,12 (16,91, 115,10)	4,14 (2,62, 6,52)	51,33 (17,74, 148,55)
	Negatiivne	0,11 (0,04, 0,25)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Levimus (%)	0,34		0,35	

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

\geq CIN2 ja \geq CIN3 3-aastane kumulatiivne levimus naistel, kelle kohta olid algfaasis olemas NILM-i tsütoloogia tulemused, oli vastavalt 0,68% ja 0,34%. \geq CIN2 suhteline risk oli 22,55 (95% CI: 12,68, 40,10), mis näitab, et naisel, kelle Aptima HPV analüüs on positiivne, on 22,55 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 kui naisel, kelle Aptima HPV analüüs on negatiivne. \geq CIN3 suhteline risk oli 44,12 (95% CI: 16,91, 115,10).

Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale

Aptima ülekandmislahusega töödeldud SurePathi proovimaterjalid

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale koguti Kanada naistelt (n = 558), kes suunati uuringule ühe või mitme kõrvalekaldega Pap-testi, HPV-infektsiooni või muu põhjuse tõttu. Igast proovist kanti alikvoot (0,5 mL) Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse ja seejärel töödeldi Aptima ülekandmise lahusega. Igast proovimaterjalist analüüsiti üht paralleeli Aptima HPV analüüsiga. Igast proovimaterjalist võeti veel eraldi alikvoot (1 mL) hindamiseks kaubanduslikult kättesaadava HPV PCR-analüüsiga. Haiguse tuvastamise kliiniline tundlikkus määratletuna \geq CIN3 histoloogilise tulemusena arvutati nii Aptima HPV analüüsi kui ka HPV PCR-analüüsi kohta (Tabel 19) koos positiivsete ja negatiivsete prognoosväärtustega.

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

Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 558		HPV PCR-analüüsi tulemused N = 558	
	Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
Tundlikkus (%)	89,3 (25/28)	(72,8–96,3)	89,3 (25/28)	(72,8–96,3)
Spetsiifilisus (%)	56,8 (301/530)	(52,5–60,9)	49,1 (260/530)	(44,8–53,3)
PPV (%)	9,8 (25/254)	(8,1–11,2)	8,5 (25/295)	(7,0–9,5)
NPV (%)	99,0 (301/304)	(97,6–99,8)	98,9 (260/263)	(97,2–99,7)
Levimus (%)	5,0 (28/558)		5,0 (28/558)	

Tabel 20: Aptima HPV analüüsi tundlikkus, kasutades vedelikupõhiste tsütoloogiate SurePath ja ThinPrep proovimaterjale

HPV genotüüp	Koopiaid reaktsiooni kohta	ThinPrep	SurePath
		% positiivseid (95% CI)	% positiivseid (95% CI)
16	60	98,3 (91,1–99,7)	100 (94,0–100)
18	100	100 (94,0–100)	100 (94,0–100)
31	25	100 (94,0–100)	95,0 (86,3–98,3)
33	60	96,7 (88,6–99,1)	98,3 (91,1–99,7)
35	25	100 (94,0–100)	100 (94,0–100)
39	25	100 (94,0–100)	91,7 (81,9–96,4)
45	40	100 (94,0–100)	95,0 (86,3–98,3)
51	250	100 (94,0–100)	100 (94,0–100)
52	600	100 (94,0–100)	98,3 (91,1–99,7)
56	100	98,3 (91,1–99,7)	93,3 (84,1–97,4)
58	50	95,0 (86,3–98,3)	93,3 (84,1–97,4)
59	75	96,7 (88,6–99,1)	91,7 (81,9–96,4)
66	150	98,3 (91,1–99,7)	95,0 (86,3–98,3)
68	30	96,7 (88,6–99,1)	93,3 (84,1–97,4)

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

Paaristatud vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalid ja Aptima CSCT komplekti proovimaterjalid koguti 735 uuritaval. Üks milliliiter (1,0 mL) igat vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjali lahjendati 2,9 mL Aptima proovimaterjali transpordisöötmes ja üht paralleeli analüüsiti Aptima HPV analüüsiga süsteemis Tigris DTS System. Üht paralleeli igast CSCT proovimaterjalist analüüsiti samuti Aptima HPV analüüsiga. Määrati kindlaks Aptima HPV analüüsi vastavusprotsent vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjali ja CSCT proovimaterjali vahel ja tulemused on toodud allpool (Tabel 21).

Positiivne vastavus oli 95,9% (95% CI: 92,6–97,8), negatiivne vastavus 95,5% (95% CI: 93,3–97,0) ja üldine vastavus 95,6% (95% CI: 93,9–96,9). Vedelikupõhise tsütoloogia ja transpordikomplekti proovimaterjalide vahel täheldati tugevat korrelatsiooni (kapa = 0,90).

Tabel 21: Aptima HPV analüüsi tulemuste üldine vastavus süsteemis Tigris DTS System analüüsitud vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalide ning Aptima emakakaela proovimaterjalide kogumis- ja transpordikomplekti proovimaterjalide põhjal

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

Positiivne vastavus = 95,9% (92,6–97,8)
 Negatiivne vastavus = 95,5% (93,3–97,0)
 Üldine vastavus = 95,6% (93,9–96,9)
 Kapa-koefitsient = 0,90

Analüütiline tundlikkus

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

Probit-analüüsi tulemused (Tabel 22) näitavad, et HPV 16, 18, 31, 33, 35, 38, 45, 58, 59 ja 68 puhul oli 95% tuvastuspiir väiksem kui 100 koopiat reaktsiooni kohta ning tüüpide 51, 52, 56 ja 66 puhul oli 95% tuvastuspiir vahemikus 100 kuni 300 koopiat reaktsiooni kohta. Kõigil neljal analüüsitud rakuliinil oli 95% tuvastuspiir väiksem kui 1 rakk reaktsiooni kohta.

Tabel 22: Tuvastuspiir Aptima HPV analüüsi kliinilise piirväärtuse juures

Sihtväärtus	Tuvastuspiir* (95% CI)
HPV 16	48,7 (36,6–72,2)
HPV 18	80,9 (60,4–118,4)
HPV 31	18,6 (14,2–27,3)
HPV 33	49,1 (37,0–71,3)
HPV 35	19,1 (14,2–29,1)
HPV 39	24,6 (19,1–34,4)
HPV 45	33,8 (25,7–49,4)
HPV 51	206,6 (157,5–297,7)
HPV 52	266,2 (205,5–373,8)
HPV 56	100,1 (81,9–129,9)
HPV 58	48,0 (37,3–68,7)
HPV 59	49,0 (36,4–75,9)
HPV 66	168,7 (129,6–241,1)
HPV 68	27,0 (20,3–40,1)
SiHa	0,30 (0,24–0,43)
HeLa	0,18 (0,14–0,29)
ME180	0,11 (0,09–0,16)
MS751	0,19 (0,14–0,33)

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

Analüüsi kordustäpsus

Aptima HPV analüüsi kordustäpsust hinnati sama 20-pesalise paneeliga kahes uuringus. Uuring 1 viidi läbi 3 välises testimiskeskuses, et määrata kindlaks analüüsi korratavus. Uuring 2 viidi läbi uuringukeskuses, et mõõta analüüsi korratavust. Paneel sisaldas 10 HPV-positiivset pesa, mille kontsentratsioonid olid analüüsi tuvastuspiiril või sellest suuremad (oodatav positiivsus: $\geq 95\%$), 4 HPV-positiivset pesa, mille kontsentratsioonid olid analüüsi tuvastuspiirist väiksemad (oodatav positiivsus: $> 0\%$ kuni $< 25\%$), ja 6 HPV-negatiivset pesa. HPV-positiivsed paneelipesad valmistati ette, lisades *in vitro* RNA transkripte (IVT) proovimaterjali transpordisöötmesse (STM) või HPV-infektsiooniga kultiveeritud rakke (SiHa, HeLa, ME180 ja MS751; ATCC, Manassas, Virginia) lahusesse PreservCyt. HPV-negatiivsed paneelipesad valmistati ette STM-i vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep jääkproovimaterjalide kogumiga.

Uuringus 1 teostasid 2 kasutajat kõigest 3 analüüsikeskusest (1 instrument keskuse kohta) 3 päeva jooksul 1 Aptima HPV analüüsi tööloendi päevas kõigi 3 reaktiivpartii puhul. Iga tööloend sisaldas 3 paralleeli igast reprodutseeritavuse paneeli liikmest. Iga paneelipesa kohta analüüsiti sada kuutkümmet kaht (162) individuaalset proovikatsutit (3 keskust \times 1 instrument \times 2 kasutajat \times 3 partiid \times 3 tööloendit \times 3 paralleeli). Uuringus 2 testiti proove uuringukeskuses koha peal 20 päeva jooksul ja iga paneeliliikme kohta testiti kokku 162 reaktsiooni (1 keskus \times 3 instrumenti \times 3 kasutajat \times 3 partiid \times 2 tööloendit \times 3 paralleeli).

Paneelipesasid kirjeldavad Tabel 23a (oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesad) ja Tabel 23b (oodatavalt negatiivsete tulemustega paneelipesad) koos oodatavate tulemuste vastavuse kokkuvõtte ning analüüdi S/CO väärtustega S/CO jaotuse 2,5., 50. ja 97,5. protsentiili juures. Analüüdi S/CO varieeruvust oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade puhul näitab Tabel 24 uuringu 1 ja Tabel 25 uuringu 2 puhul.

HPV-positiivsete paneelipesade positiivne vastavus analüüsi tuvastuspiiril olevate või seda ületavate kontsentratsioonide korral jäi 10 paneelipesast 9 korral uuringus 1 vahemikku 95,1% kuni 100% ja uuringus 2 vahemikku 93,2% kuni 100%. Ülejäänud HPV-positiivsed paneelipesad saavutasid uuringus 1 vastavuse 77,2% ja uuringus 2 vastavuse 79,0%, mis oli oodatust madalam, kuid 2 uuringu lõikes järjepidev. Suure riskiga HPV suhtes negatiivsete paneelipesade negatiivne vastavus analüüsi tuvastuspiirist madalamate kontsentratsioonide korral jäi uuringus 1 vahemikku 78,8% kuni 93,8% ja uuringus 2 vahemikku 82,1% kuni 95,7%. Vastavus HPV-negatiivsete paneelipesade oodatavate tulemustega jäi uuringus 1 vahemikku 96,9% kuni 100% ja uuringus 2 vahemikku 96,3% kuni 100%.

Tabel 23a: Aptima HPV analüüsi reprodutseeritavuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus, positiivne vastavus ning analüüdi S/CO väärtuste protsentiiljaotus oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade puhul

Paneeli kirjeldus (koopiaid või rakke reaktsiooni kohta)	Uuring 1 (3 testimiskeskust)	Uuring 2 (1 testimiskeskus)
	Positiivse vastavuse % (95% CI)	Positiivse vastavuse % (95% CI)
HPV 16 ja HPV 18 IVT (100 koopiat)	100 (161/161) (97,7, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa rakud (3 rakku) ja HeLa rakud (7,5 rakku)	100 (162/162) (97,7, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (100 koopiat)	100 (162/162) (97,7, 100)	100 (160/160) (97,7, 100)
HPV 16 IVT (100 koopiat)	100 (162/162) (97,7, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 rakud (1 rakk)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)	96,9 (157/162) (93,0, 98,7)
ME180 rakud (0,3 rakku)	95,1 (154/162) (90,6, 97,5)	93,2 (151/162) (88,3, 96,2)
HPV 18 IVT (30 koopiat)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 IVT (30 koopiat)	100 (162/162) (97,7, 100)	97,5 (158/162) (93,8, 99,0)
HeLa rakud (2,5 rakku)	100 (162/162) (97,7, 100)	95,6 (152/159) (91,2, 97,9)
SiHa rakud (1 rakk)*	77,2 (125/162) (70,1, 83,0)	79,0 (128/162) (72,1, 84,6)

IVT = *in vitro* transkript. IVT lisati STM-i ja rakud lisati lahusesse PreservCyt.

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

Tabel 23b: Aptima HPV analüüsi reprodutseeritavuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus, negatiivne vastavus ning analüüdi S/CO väärtuste protsentijaotus oodatavalt negatiivsete tulemustega paneelipesade puhul

Paneeli kirjeldus (koopiaid või rakke reaktsiooni kohta)	Uuring 1 (3 testimiskeskust)	Uuring 2 (1 testimiskeskus)
	Negatiivse vastavuse % (95% CI)	Negatiivse vastavuse % (95% CI)
HPV 18 IVT (1 koopia)*	78,8 (126/160) (71,8, 84,4)	83,3 (135/162) (76,8, 88,3)
HPV 16 IVT (1 koopia)*	80,9 (131/162) (74,1, 86,2)	88,3 (143/162) (82,4, 92,4)
HeLa rakud (0,05 rakku)*	79,0 (128/162) (72,1, 84,6)	82,1 (133/162) (75,5, 87,2)
SiHa rakud (0,03 rakku)*	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)
STM-i partii 1	100 (162/162) (97,7, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
STM-i partii 2	99,4 (160/161) (96,6, 99,9)	100 (162/162) (97,7, 100)
STM-i partii 3	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
ThinPrepi kogum 1	97,5 (158/162) (93,8, 99,0)	97,5 (158/162) (93,8, 99,0)
ThinPrepi kogum 2	96,9 (157/162) (93,0, 98,7)	96,3 (156/162) (92,2, 98,3)
ThinPrepi kogum 3	100 (162/162) (97,7, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)

STM = proovimaterjali transpordisööde; IVT = *in vitro* transkript. IVT lisati STM-i ja rakud lisati lahusesse PreservCyt.

* Oodatav negatiivne vastavus > 75% ja < 100%.

Tabel 24: Aptima HPV analüüsi reprodutseeritavuse uuring 1: oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade signaalide varieeruvus

Paneeli kirjeldus (koopiaid või rakke reaktsiooni kohta)	n	Kesk- mine S/CO	Keskusteva heline		Kasutajatev aheline		Partiide- vaheline		Tööloendite vaheline		Tööloendite sisene		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 ja HPV 18 IVT (100 koopiat)	161 [^]	23,4	0,1	0,4	0,1	0,4	0,9	4,0	0	0	1,6	7,0	1,9	8,1
SiHa rakud (3 rakku) ja HeLa rakud (7,5 rakku)	162	17,9	0	0	1,4	8,1	0	0	0,6	3,1	5,1	28,6	5,3	29,9
HPV 18 IVT (100 koopiat)	162	11,8	0	0	0	0	0,8	6,4	0,1	0,9	1,2	10,1	1,4	12,0
HPV 16 IVT (100 koopiat)	162	10,8	0,2	1,5	0	0	0,1	1,1	0,3	2,6	0,3	3,1	0,5	4,5
MS751 rakud (1 rakk)	162	13,3	0,3	2,1	0	0	1,0	7,8	0,9	7,1	2,2	16,2	2,6	19,4
ME180 rakud (0,3 rakku)	162	6,5	0,2	3,2	0	0	0,6	8,6	0,4	5,5	2,4	36,2	2,5	37,7
HPV 18 IVT (30 koopiat)	162	9,0	0,7	7,3	0	0	0,7	7,2	0,8	8,3	2,3	25,3	2,6	28,5
HPV 16 IVT (30 koopiat)	162	10,8	0,1	0,8	0	0	0,1	1,3	0,4	3,8	0,9	8,4	1,0	9,3
HeLa rakud (2,5 rakku)	162	12,4	0	0	0,4	3,3	0,4	3,1	0	0	2,3	18,4	2,4	19,0
SiHa rakud (1 rakk)	162	7,5	0,3	3,7	1,0	13,0	0	0	0	0	4,8	63,6	4,9	65,0

SD = standardhälve (Standard Deviation); CV = variatsioonikordaja (Coefficient of Variation); IVT = *in vitro* transkript;
S/CO = signaali ja piirväärtuse suhe (Signal to Cutoff Ratio)

[^] Ühel proovil oli Aptima HPV analüüsi tulemus kehtetu ja seda ei kaasatud analüüsimisse.

Märkus: Varieeruvus mõne teguri põhjal võib olla arvuliselt negatiivne. See võib juhtuda siis, kui neist teguritest tingitud varieeruvus on väga väike. Sel juhul kuvatakse SD ja CV kui 0.

Tabel 25: Aptima HPV analüüsi reprodutseeritavuse uuring 2: oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade signaalide varieeruvus

Paneeli kirjeldus (koopialid või rakke reaktsiooni kohta)	n	Kesk mine S/CO	Instrumentid evaheline		Kasutajatev aheline		Partiidevahe line		Tööloendite vaheline		Tööloendite sisene		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
HPV 16 ja HPV 18 IVT (100 koopiat)	162	23,2	0,4	1,5	0,6	2,3	0,8	3,4	0,8	3,4	1,5	6,3	2,0	8,4
SiHa rakud (3 rakku) ja HeLa rakud (7,5 rakku)	162	18,6	0	0	1,7	9,3	0	0	3,5	18,6	3,7	20,0	5,4	28,9
HPV 18 IVT (100 koopiat)	160 [^]	11,9	0,1	0,6	0,2	1,6	0,8	7,0	0,4	3,6	1,3	11,3	1,7	13,8
HPV 16 IVT (100 koopiat)	162	10,8	0	0	0,1	1,3	0	0	0,2	2,2	0,7	6,1	0,7	6,6
MS751 rakud (1 rakk)	162	13,6	0	0	0,6	4,3	0	0	2,5	18,4	2,1	15,2	3,3	24,2
ME180 rakud (0,3 rakku)	162	5,8	0	0	0,6	10,8	0,5	9,4	2,2	36,9	1,7	29,7	2,9	49,5
HPV 18 IVT (30 koopiat)	162	8,8	0,4	4,4	0,5	6,0	0,7	7,9	1,0	11,5	1,9	21,4	2,4	26,6
HPV 16 IVT (30 koopiat)	162	10,5	0	0	0,1	1,3	0,2	2,0	1,6	14,9	1,2	11,2	2,0	18,8
HeLa rakud (2,5 rakku)	159 [^]	12,0	0,6	5,1	1,0	8,5	0	0	2,8	23,8	2,0	16,6	3,7	30,6
SiHa rakud (1 rakk)	162	7,4	0,9	12,5	0	0	0,7	9,3	1,8	24	4,2	56,8	4,7	63,8

SD = standardhälve (Standard Deviation); CV = variatsioonikordaja (Coefficient of Variation); IVT = *in vitro* transkript; S/CO = signaali ja piirväärtuse suhe (Signal to Cutoff Ratio)

[^] Viiel proovil olid Aptima HPV analüüsi tulemused kehtetud (HPV 18 IVT puhul 2 (100 koopiat), HeLa rakkude puhul 3 (2,5 rakku)) ja neid ei kaasatud analüüsimisse.

Märkus: Varieeruvus mõne teguri põhjal võib olla arvuliselt negatiivne. See võib juhtuda siis, kui neist teguritest tingitud varieeruvus on väga väike. Sel juhul kuvatakse SD ja CV kui 0.

Viidi läbi ka kolmas uuring analüüsi reprodutseeritavuse määramiseks, analüüsidest kliiniliste vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep proovimaterjalide kogumi 6-pesalist paneeli. Kuus kordumatut kogumit vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep HPV-negatiivsetest jääkproovimaterjalidest valmistati ette maatriksina, millest kaht analüüsiti HPV-negatiivsete paneelipesadena. Nelja kordumatut kogumit vedelikupõhise tsütoloogia ThinPrep HPV suhtes positiivsetest proovimaterjalidest kasutati väikese (n = 2) ja suure riskiga (n = 2) HPV suhtes positiivsete paneelipesade ettevalmistamiseks. Väikese riski suhtes positiivsete paneelipesade kontsentratsioonid olid analüüsi tuvastuspiiril (oodatav positiivsus: $\geq 95\%$ määrati iga üksiku HPV-positiivse kogumi puhul, analüüsidest kogumite lahendusi seeriana). Suure riski suhtes positiivsete paneelipesade kontsentratsioonid olid iga üksiku HPV suhtes positiivse kogumi puhul 1–2 logaritmitud väärtust üle hinnangulise tuvastuspiiri (oodatav positiivsus: 100%). Analüüsipäeval kanti iga paneelipesa üle (1 mL) STM-i sisaldavasse Aptima proovide transpordikatsutisse. Analüüsi teostasid keskuses 2 kasutajat 3 instrumendil 6 päeva jooksul (3 päeva kumbki kasutaja), kasutades 1 reaktiivpartiidi ja tehes päevas 2 analüüsiseeriat, milles paneeli analüüsiti kahes eksemplaris.

Paneelipesasid kirjeldab Tabel 26 koos oodatavate tulemuste vastavuse kokkuvõtte ning analüüdi S/CO väärtustega signaalijaotuse 2,5., 50. ja 97,5. protsentiili juures. Analüüdi S/CO varieeruvust oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade puhul näitab Tabel 27.

Suure riskiga HPV suhtes positiivsete paneelipesade puhul oli vastavus 100%, väikese riskiga HPV suhtes positiivsete paneelipesade puhul $\geq 98,6\%$ ja HPV suhtes negatiivsete paneelipesade puhul $\geq 94,4\%$.

Tabel 26: Aptima HPV analüüsi reprodutseeritavuse uuring 3: paneeli kirjeldus, vastavusprotsent

Paneeli kirjeldus	Vastavuse % (95% CI)
Väikese riski suhtes positiivne 1	98,6 (71/72) (92,5, 99,8)
Väikese riski suhtes positiivne 2	100 (72/72) (94,9, 100)
Suure riski suhtes positiivne 1	100 (72/72) (94,9, 100)
Suure riski suhtes positiivne 2	100 (72/72) (94,9, 100)
Negatiivne 1	98,6 (71/72) (92,5, 99,8)
Negatiivne 2	94,4 (68/72) (86,6, 97,8)

Tabel 27: Aptima HPV analüüsi reprodutseeritavuse uuring 3: oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade signaalide analüüs

Paneeli kirjeldus	n	Keskmine S/CO	Instrumentid evaheline		Kasutajatev aheline		Partiide- vaheline		Tööloendite vaheline		Tööloendite sisene		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Väikese riski suhtes positiivne 1	72	9,8	0	0	0	0	0	0	2,2	22,8	3,0	30,4	3,7	38,0
Väikese riski suhtes positiivne 2	72	10,5	0	0	2,2	21,0	0,9	9,0	3,7	35,3	2,7	26,1	5,2	49,5
Suure riski suhtes positiivne 1	72	22,7	1,3	5,6	0	0	0,1	0,5	3,0	13,3	3,7	16,4	5,0	21,9
Suure riski suhtes positiivne 2	72	23,9	0	0	0	0	0	0	2,9	12,3	3,0	12,4	4,2	17,4

SD = standardhälve (Standard Deviation); CV = variatsioonikordaja (Coefficient of Variation); S/CO = signaali ja piirväärtuse suhe (Signal to Cutoff Ratio)

Märkus: Varieeruvus mõne teguri põhjal võib olla arvuliselt negatiivne. See võib juhtuda siis, kui neist teguritest tingitud varieeruvus on väga väike. Sel juhul kuvatakse SD ja CV kui 0.

Ristreaktiivsus

Aptima HPV analüüsi analüütilist spetsiifilisust hinnati lahuse PreservCyt söötmega, mida lahjendati suhtes 1 : 2,9 STM-iga ja rikastati kultiveeritud bakterite, pärmide või seentega, kultiveeritud viirusega või väikese riskiga HPV *in vitro* transkriptidega. Organisme ja analüüsitavaid kontsentratsioone näitab Tabel 28. Kriteeriumid uuringule, millega hinnati mikroorganismi leidumise mõju analüüsi spetsiifilisusele, põhinesid positiivsusel.

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

Tabel 28: Analüütilise spetsiifilisuse paneel: ristreaktiivsuseta organismid ja kontsentratsioonid

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

Tabel 28: Analüütilise spetsiifilisuse paneel: ristreaktiivsuseta organismid ja kontsentratsioonid

Organism	Analüüsi kontsentratsioon ilma ristreaktiivsuseta	Organism	Analüüsi kontsentratsioon ilma ristreaktiivsuseta
Pärmid/alglloomad			
<i>Candida albicans</i>	1 × 10 ⁸ KMÜ/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 × 10 ⁷ rakku/mL
Viirused			
Adenoviirus 2	1 × 10 ⁷ vp/mL	<i>Herpes simplex</i> viirus 1	2,5 × 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Tsütomegaloviirus	5,6 × 10 ² TCID ₅₀ /mL	<i>Herpes simplex</i> viirus 2	5 × 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Epstein-Barri viirus	4,3 × 10 ⁶ vp/mL	SV40	1,2 × 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
HIV-1	1,0 × 10 ⁶ koopiat/mL		
HPV mittesihht-genotüübid			
HPV 6	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 61	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 11	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 67	1 koopia/mL
HPV 26	2,5 koopiat/mL	HPV 69	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 30	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 70	1 koopia/mL
HPV 34	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 71	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 42	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 73	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 43	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 81	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 44	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 82	1 koopia/mL
HPV 53	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL	HPV 85	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL
HPV 54	2,5 × 10 ⁶ koopiat/mL		

vp = viiruspartiklid (Viral Particles)

CFU = kolooniat moodustavad ühikud (Colony Forming Units)

TCID₅₀ = koekultuuri nakatav annus (Tissue Culture Infective Dose) 50

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

Aptima HPV analüüsi analüütilist spetsiifilisust mikroorganismide juuresolekul hinnati sama paneeliga, mida kirjeldab Tabel 28, kuid mida rikastati veel väikeses kontsentratsioonis HPV-ga nakatatud SiHa rakkudega (1 rakk reaktsiooni kohta). Kriteeriumid uuringule, millega hinnati mikroorganismi leidumise mõju analüüsi tundlikkusele, põhinesid positiivsusel. Aptima HPV analüüsi tundlikkust ei mõjutanud ükski analüüsitud organism.

Segav mõju

Aineid, mida kirjeldab Tabel 29, lisati üksikult lahusesse PreservCyt mahu- või massiprotsendiga 1% ja 10%, seejärel lahjendati STM-iga ja analüüsiti Aptima HPV analüüsiga. Kõiki aineid analüüsiti HPV-infektsiooniga kultiveeritud rakkude (SiHa, 3 raku reaktsiooni kohta) olemasolul ja puudumisel. Segavat mõju täheldati seitsmest polükvaternium-15 sisaldavast libestist kahega ja viiest tiokonasooli sisaldavast seenevastasest ravimist ühega. Segavat mõju ei täheldatud ühegi muu analüüsitud ainega.

Tabel 29: Ained, mida analüüsiti võimaliku segava mõju suhtes Aptima HPV analüüsile

Toote kategooria	Toote mark või tüüp	Suurim analüüsitud kontsentratsioon*, mis analüüsi toimivust ei seganud
Libesti	KY Sensual Mist	10% (mahu/mahu protsent)
	KY Warming Jelly	10% (massiprotsent)
	KY Warming Liquid	10% (mahu/mahu protsent)
	Kaubamärgi CVS libesti	10% (massiprotsent)
	Kaubamärgi Target soojendav massaažilosjoon ja libesti	10% (mahu/mahu protsent)
	Ettevõtte Astroglide libesti	0,3% (massiprotsent) (0,075% (massiprotsent) analüüsitava proovis)
	Kaubamärgi Target libestav vedelik	0,1% (mahu/mahu protsent) (0,025% (mahu/mahu protsent) analüüsitava proovis)
Spermiitsiid	Gynol II Vaginal Contraceptive Original Formula	10% (massiprotsent)
	Gynol II Vaginal Contraceptive Extra Strength	10% (massiprotsent)
	Delfen Vaginal Contraceptive Foam	10% (massiprotsent)
	Encare Vaginal Contraceptive	10% (massiprotsent)
	Conceptrol Vaginal Contraceptive	10% (massiprotsent)
Seenevastane/ sügelusvastane ravim	Vagisil Maximum Strength	10% (massiprotsent)
	Monistat Soothing Care	10% (massiprotsent)
	Monistat 3 Combination Pack	10% (massiprotsent)
	Kaubamärgi Target Tioconazole 1	0,3% (massiprotsent) (0,075% (massiprotsent) analüüsitava proovis)
	Kaubamärgi Target Micoconazole 3	10% (massiprotsent)
Jää-äädikhape	EMD M/N AX0073-11	10% (mahu/mahu protsent)
Täisveri	täisveri	10% (mahu/mahu protsent)

* Libesti, mis sisaldab polükvaaternium-15.

Süsteemi Panther System oodatavad tulemused: suure riskiga HPV mRNA levimus

Suure riskiga HPV-infektsiooni levimus on väga erinev ja seda mõjutavad mitmed tegurid, kõige rohkem vanus.^{32,33} Paljudes uuringutes on hinnatud HPV levimust HPV DNA tuvastamise alusel, kuid vähestes on levimust hinnatud HPV onkogeense mRNA tuvastamise alusel. Laia geograafilise jaotusega ja mitmekülgse populatsiooniga (10 USA osariiki) erinevatest kliinilistest keskustest värvati naised (n = 18) osalema prospektiivses kliinilises uuringus CLEAR.³⁴ Kliinilises uuringus süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi tulemusel täheldatud HPV mRNA-positiivsete proovide levimus kategoriseeriti üldiselt, vanuserühma järgi ja analüüsikeskuse järgi. Tabel 30 esitab tulemused kindlaks määramata tähendusega atüüpiliste lameepiteeli rakkude (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) ja intraepiteliaalsele kahjustuse või maliigsuse suhtes negatiivsete (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) populatsioonide kohta.

Tabel 30: Suure riskiga HPV mRNA levimus vanuserühma ja analüüsikeskuse kohta ning kombineerituna

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

N/A = ei kohaldu

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

Süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi hinnati nõusoleku andnud naistelt kogutud tsütoloogiliste referentsproovimaterjalide jääkkoguste abil USA prospektiivse mitmekesuselise uuringu CLEAR käigus.³⁴

Uuring CLEAR – esialgne hindamine

Uuring CLEAR viidi läbi, et määrata kindlaks süsteemiga Tigris DTS System tehtava Aptima HPV analüüsi kliiniline tulemuslikkus 2. astme emakakaela intraepiteliaalse neoplaasia või raskema emakakaelahaiguse (\geq CIN2) tuvastamisel. Uuring CLEAR hõlmas esialgset hindamist ja 3-aastast järelhindamist. Naised värvati emakakaelavähi plaanilise sõeluuringu ajal võetud tsütoloogiaproovide tulemuse alusel kas ASC-US-i uuringusse või NILM-i uuringusse. ASC-US-i uuringu populatsioon hõlmas 21-aastaseid ja vanemaid naisi, kelle kohta olid teada ASC-US-i tsütoloogia tulemused, ning NILM-i uuringu populatsioon hõlmas 30-aastaseid ja vanemaid naisi, kelle kohta olid teada NILM-i tsütoloogia tulemused. NILM-i uuring toetab 30-aastaste ja vanemate naiste samaaegset sõeluuringut, kuna selles vanuses naised, kelle tsütoloogiatulemused on suuremad kui ASC-US, peaksid olenemata oma HPV seisundist jätkama kolposkoopiaga.³⁵

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

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

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

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

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

Uuring CLEAR – järelhindamine

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

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

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

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

Süsteemi Panther System analüüsi toimivus

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

Kokku värvati ASC-US-i uuringusse 1252 ASC-US-i tsütoloogia tulemustega naist vanuses 21 aastat ja vanemad, kellest 294 taandati uuringust. Ülejäänud 958 naist olid süsteemiga Panther System analüüsimiseks sobilikud. Kahel naisel puudusid proovid ja 19 naisel oli määramata haiguse diagnoos; nad kõik välistati analüüsimisest. Ülejäänud 937 hinnatava 21-aastase ja vanema naise kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused, süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi tulemused ning lõplik haiguse seisund. Üheksakümne ühel (91) naisel oli \geq CIN2 ja neljakümne ühel (41) naisel oli \geq CIN3. \geq CIN2 ja \geq CIN3 levimus hinnatavatel naistel, kelle kohta olid olemas ASC-US-i tsütoloogia tulemused, oli vastavalt 9,7% ja 4,4%. Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoosi alusel on toodud allpool (Tabel 31).

Tabel 31: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi alusel

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

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

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

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

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

Allpool (Tabel 32) on toodud Aptima HPV analüüsi kliinilise toimivuse hinnangulised näitajad, sh tundlikkus, spetsiifilisus, positiivne ennustatav väärtus (PPV) ja negatiivne ennustatav väärtus (NPV) \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamiseks kõigi biopsiate ja sh ainult suunatud biopsiate põhjal, mis on hinnangulised näitajad kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi kohta.

Tabel 32: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioonis: Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi toimivus \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamisel

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

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

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

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

91-st \geq CIN2 juhtumist tuvastati 60 ($65,9\%$) suunatud biopsiates ja 31 ($34,1\%$) juhuslikes ja/või abrasioonbiopsiates (ECC) (st mitte suunatud biopsiates). Need leiud on võrreldavad avaldatud uuringute tulemustega, kus \geq CIN2 juhtumitest ligikaudu 25% kuni 40% tuvastati ainult juhuslikest ja/või ECC-biopsia proovimaterjalidest.^{36,37} Kasutades haiguse seisundi kindlaksmääramiseks üksnes suunatud biopsiaid (eeldusel, et suunatud biopsiateta naistel olid normaalsed histoloogilised tulemused, kuna nähtavaid koldeid ei esinenud), oli \geq CIN2 ja \geq CIN3 levimus vastavalt $6,4\%$ ja $3,1\%$. Hinnanguline kliiniline tundlikkus \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamisel oli mõlema analüüsi puhul üksnes suunatud biopsiate kasutamisel kõrgem kui kõigi biopsiate põhjal arvatud hinnanguline näitaja. Mõlema analüüsi puhul oli kliiniline spetsiifilisus üksnes suunatud biopsiate kasutamisel sarnane kõigi biopsiate kasutamisel saadud spetsiifilisusega. Seega üksnes suunatud biopsiate kasutamisel oli Aptima HPV analüüsi spetsiifilisus pisut kõrgem kui kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi spetsiifilisus.

Allpool on toodud Aptima HPV analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi kliinilise toimivuse näitaja vanuserühma järgi (Tabel 33) ja (Tabel 34) (vastavalt \geq CIN2 ja \geq CIN3, kõigi biopsiate hindamise põhjal).

Tabel 33: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi toimivus \geq CIN2 tuvastamisel vanuserühma järgi

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

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

Tabel 34: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi toimivus \geq CIN3 tuvastamisel vanuserühma järgi

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

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

Haiguse absoluutne risk (\geq CIN2 ja \geq CIN3, kõigi biopsiate hindamise põhjal) Aptima HPV analüüsi tulemuse alusel ja haiguse suhteline risk Aptima HPV analüüsi positiivsete ja negatiivsete tulemuste võrdluses on näidatud allpool (Tabel 35), need on hinnangulised näitajad kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi kohta. \geq CIN2 suhteline risk oli 7,4 (95% CI: 4,3, 13,0), mis näitab, et naisel, kelle Aptima HPV analüüs oli positiivne, on 7,4 korda suurema tõenäosusega \geq CIN2 kui naisel, kelle Aptima HPV analüüs oli negatiivne. \geq CIN3 suhteline risk oli 12,5 (95% CI: 4,5, 34,9).

Tabel 35: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 absoluutne ja suhteline risk Aptima HPV analüüsi ning HPV DNA analüüsi tulemuste alusel

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

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

Allpool (Tabel 36) on näidatud haiguse hinnanguline absoluutne ja suhteline risk (\geq CIN2 ja \geq CIN3, kõigi biopsiate hindamise põhjal) Aptima HPV analüüsi ning kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi puhul vanuserühma järgi.

Tabel 36: ASC-US-i \geq 21-aastaste populatsioon: \geq CIN2 ja \geq CIN3 absoluutne ning suhteline risk Aptima HPV analüüsi ning HPV DNA analüüsi tulemuste alusel vanuserühma järgi

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

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

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

NILM-i uuringusse värvati kokku 11 644 naist, kellel olid NILM-i tsütoloogia tulemused, neist 773 taandati uuringust. Ülejäänud 10 871 naist olid süsteemiga Panther System analüüsimiseks sobilikud. Üheteistkümnel naisel puudusid proovid ja nad välistati süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi esialgsest hindamisest. Ülejäänud 10 860 hinnatava 30-aastase ja vanema naise kohta olid olemas NILM-i tsütoloogia tulemused ning süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi tulemused. 512 süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi positiivse tulemusega naisest tehti 284-le algfaasis kolposkoopia. 10 348 Aptima HPV analüüsi negatiivse tulemusega naisele tehti 580-le algfaasis kolposkoopia. Kahekümnel (20) naisel oli \geq CIN2 ja üheteistkümnel (11) naisel \geq CIN3; 798 naisel oli histoloogiline tulemus normaalne/CIN1; 46 naisel oli määramata haiguse seisund. Süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni diagnoosi alusel uuringu algfaasis on toodud allpool (Tabel 37).

Tabel 37: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi ja Aptima HPV analüüsi tulemused konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni määratud diagnoosi alusel uuringu algfaasis

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

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

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

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

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

Kokku oli 10 042 naisel verifitseerimata (sh määramata) haiguse seisund (Tabel 38). Kuna kolposkoopiale suunati vaid juhuslikult valitud naised, kelle nii süsteemis Tigris DTS System teostatud Aptima HPV analüüsi kui ka kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi tulemused olid negatiivsed, oli selles rühmas verifitseerimata haiguse seisundiga naiste osakaal suur (96,6%). Selle verifitseerimisnihe korrigeerimiseks kasutati mitmese imputeerimise meetodit, millega hinnati nende naiste arvu, kellel oli haigus, mis oleks tuvastatud juhul, kui kõigile naistele oleks tehtud kolposkoopia. Esitatud on nii korrigeeritud verifitseerimisnihega hinnanguline tulemuslikkus kui ka korrigeerimata hinnanguline tulemuslikkus nende 818 naise alusel, kelle haiguse seisund oli uuringu algaasis verifitseeritud.

Tabel 38: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: hinnatavate NILM-i uuringu naiste klassifitseerimine Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi tulemuste, haiguse seisundi (\geq CIN2 ja \geq CIN3) ning haiguse verifitseerimise seisundi alusel

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

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

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

≥ CIN2 ja ≥ CIN3 korrigeeritud levimus naistel, kelle kohta olid olemas NILM-i tsütoloogia tulemused, oli vastavalt 0,9% ja 0,4%. Hinnanguline korrigeeritud absoluutne ja suhteline risk ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 tuvastamisel uuringu algaasis on toodud allpool (Tabel 39). ≥ CIN2 korrigeeritud suhteline risk oli 7,5 (95% CI: 2,1, 26,3), mis näitab, et naisel, kelle Aptima HPV analüüs on positiivne, on 7,5 korda suurema tõenäosusega ≥ CIN2 kui naisel, kelle Aptima HPV analüüs on negatiivne. ≥ CIN3 korrigeeritud suhteline risk oli 24,9 (95% CI: 2,0, 307,0). Hinnangulist korrigeerimata absoluutset ja suhtelist riski ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 tuvastamisel uuringu algaasis üldiselt näitab Tabel 40 ja vanuserühma järgi Tabel 41.

Tabel 39: NILM-i ≥ 30-aastaste populatsioon: ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 absoluutne ning suhteline risk Aptima HPV analüüsi ning HPV DNA analüüsi tulemuste alusel (korrigeeritud verifitseerimisnihega hinnangulised näitajad) uuringu algaasis

	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs		HPV DNA analüüs	
		Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
≥ CIN2	Positiivne	4,5 (2,7, 7,4)	7,5 (2,1, 26,3)	3,7 (2,3, 6,1)	7,3 (1,6, 33,5)
	Negatiivne	0,6 (0,2, 1,9)		0,5 (0,1, 2,1)	
	Levimus (%)	0,9		0,9	
≥ CIN3	Positiivne	3,0 (1,6, 5,5)	24,9 (2,0, 307,0)	2,3 (1,3, 4,1)	21,0 (1,0, 423,8)
	Negatiivne	0,1 (0,0, 1,7)		0,1 (0,0, 2,4)	
	Levimus (%)	0,4		0,4	

Tabel 40: NILM-i ≥ 30-aastaste populatsioon: ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 absoluutne ning suhteline risk Aptima HPV analüüsi ning HPV DNA analüüsi tulemuste alusel (korrigeerimata hinnangulised näitajad) uuringu algaasis

	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs N = 818		HPV DNA analüüs N = 800*	
		Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
≥ CIN2	Positiivne	5,2 (14/269) (3,5, 6,6)	4,8 (1,9, 12,3)	3,8 (16/416) (2,9, 4,5)	4,9 (1,4, 16,8)
	Negatiivne	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)		0,8 (3/384) (0,2, 1,9)	
	Levimus (%)	2,4 (20/818)		2,4 (19/800)	
≥ CIN3	Positiivne	3,7 (10/269) (2,5, 4,3)	20,4 (2,6, 159)	2,4 (10/416) (1,6, 2,7)	9,2 (1,2, 71,8)
	Negatiivne	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)		0,3 (1/384) (0,0, 1,1)	
	Levimus (%)	1,3 (11/818)		1,4 (11/800)	

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

Tabel 41: NILM-i ≥ 30-aastaste populatsioon: ≥ CIN2 ja ≥ CIN3 absoluutne ning suhteline risk Aptima HPV analüüsi ning HPV DNA analüüsi tulemuste alusel vanuserühma järgi (korrigeerimata hinnangulised näitajad) uuringu algfaasis

	Vanus	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs N = 818		HPV DNA analüüs N = 800*	
			Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
≥ CIN2	30–39-aastased		N = 383		N = 376	
		Positiivne	4,6 (7/153) (2,5, 5,9)	5,3 (1,1, 25,0)	3,3 (7/215) (1,8, 4,1)	2,6 (0,6, 12,4)
		Negatiivne	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)		1,2 (2/161) (0,2, 3,2)	
		Levimus (%)	2,3 (9/383)		2,4 (9/376)	
	≥ 40 aastat		N = 435		N = 424	
		Positiivne	6,0 (7/116) (3,2, 8,5)	4,8 (1,4, 16,1)	4,5 (9/201) (2,9, 5,3)	10,0 (1,3, 78,1)
		Negatiivne	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)		0,4 (1/223) (0,0, 1,8)	
		Levimus (%)	2,5 (11/435)		2,4 (10/424)	
≥ CIN3	30–39-aastased		N = 383		N = 376	
		Positiivne	3,3 (5/153) (1,6, 4,1)	7,5 (0,9, 63,7)	2,3 (5/215) (1,1, 2,9)	3,7 (0,4, 31,7)
		Negatiivne	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)		0,6 (1/161) (0,0, 2,2)	
		Levimus (%)	1,6 (6/383)		1,6 (6/376)	
	≥ 40 aastat		N = 435		N = 424	
		Positiivne	4,3 (5/116) (2,2, 5,1)	Pole arvatav	2,5 (5/201) (1,3, 2,8)	Pole arvatav
		Negatiivne	0,0 (0/319) (0,0, 0,8)		0,0 (0/223) (0,0, 1,1)	
		Levimus (%)	1,1 (5/435)		1,2 (5/424)	

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

Allpool (Tabel 42) on toodud Aptima HPV analüüsi korrigeeritud kliinilise toimivuse hinnangulised näitajad, sh tundlikkus, spetsiifilisus, PPV ja NPV \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamiseks uuringu algaasis, mis on hinnangulised näitajad kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi kohta. Hinnangulist korrigeerimata kliinilist toimivust näitab Tabel 43. Aptima HPV analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi tundlikkus oli sarnane, samas kui spetsiifilisus on Aptima HPV analüüsi puhul märgatavalt kõrgem (mittekattuvad 95% CI-d). Aptima HPV analüüsi hinnangulised prognoosväärtused olid kliiniliselt asjakohased ja sarnanesid kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi hinnanguliste prognoosväärtustele. NPV-d olid sarnased, kuid \geq CIN2 tuvastamisel oli Aptima HPV analüüsi PPV pisut kõrgem kui kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi PPV (4,5% vs. 3,7%).

Tabel 42: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioonis: Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi toimivus \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamisel (korrigeeritud verifitseerimisnihkega hinnangulised näitajad) uuringu algaasis

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

Tabel 43: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: Aptima HPV analüüsi ja HPV DNA analüüsi toimivus \geq CIN2 ja \geq CIN3 tuvastamisel (korrigeerimata hinnangulised näitajad) uuringu alfaasis

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

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

Süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi otsene võrdlus näitab Aptima HPV analüüsi sarnast tundlikkust ja statistiliselt olulist paranenud spetsiifilisust võrreldes kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsiga \geq CIN2 tuvastamisel, mida näitavad tõeselt positiivsete ja valepositiivsete tulemuste suhtarvud (vastavalt Tabel 44 ja Tabel 45).

Tabel 44: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: tõeselt positiivsete tulemuste suhtarv (Aptima HPV analüüs / HPV DNA analüüs) naiste puhul, kellel oli \geq CIN2 (korrigeerimata hinnangulised näitajad) uuringu algaasis

		HPV DNA analüüs		Kokku
		Positiivne	Negatiivne	
Aptima HPV analüüs	Positiivne	13	1	14 (73,7%)
	Negatiivne	3	2	5
	Kokku	16 (84,2%)	3	19
Tõeselt positiivsete tulemuste suhtarv = 0,88 (14/16) (95% CI: 0,65, 1,10)				

Tabel 45: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: valepositiivsete tulemuste suhtarv (Aptima HPV analüüs / HPV DNA analüüs) naiste puhul, kellel oli $<$ CIN2 (korrigeerimata hinnangulised näitajad) uuringu algaasis

		HPV DNA analüüs		Kokku
		Positiivne	Negatiivne	
Aptima HPV analüüs	Positiivne	223	19	242 (31,0%)
	Negatiivne	177	362	539
	Kokku	400 (51,2%)	381	781
Valepositiivsete tulemuste suhtarv = 0,61 (242/400) (95% CI: 0,55, 0,66)				

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

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

10 843 hinnatavast naisest oli 511-l (4,7%) esialgsel hindamisel süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi tulemus positiivne. Neist 511 naisest oli 255-l (49,9%) tsütoloogia või kolposkoopia/biopsia tulemuste põhjal positiivne või negatiivne 3-aastane haiguse seisund. Ülejäänud 10 332 naisel oli esialgsel hindamisel süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi tulemus negatiivne. Neist 10 332 naisest oli 5 946-l (57,5%) kas positiivne või negatiivne 3-aastane haiguse seisund. 6 201-st 3-aastase haiguse seisundiga naisest oli 47-l \geq CIN2, sh 23-l \geq CIN3; 6 154 naisel oli konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni hinnangul tulemus normaalne/CIN1. Allpool (Tabel 46) on toodud süsteemiga Panther System teostatud Aptima HPV analüüsi ja kaubanduslikult kättesaadava HPV DNA analüüsi esialgsed tulemused ning 3-aastane haiguse seisund (sh esialgne ja järelhindamine) konsensusliku histoloogiliste proovide hindamiskomisjoni hinnangul.

Tabel 46: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioon: uuringu järelfaasiks sobilike naiste klassifikatsioon algaasi Aptima HPV analüüsi tulemuste, algaasi HPV DNA analüüsi tulemuste ja haiguse seisundi (\geq CIN2, \geq CIN3, verifitseerimata) järgi määratuna uuringu alg- ja järelfaasis

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

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

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

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

3-aastane kumulatiivne absoluutne ja suhteline risk \geq CIN2 ning \geq CIN3 tuvastamisel uuringu algaasis on toodud allpool (Tabel 47).

Tabel 47: NILM-i \geq 30-aastaste populatsioonis: \geq CIN2 ja \geq CIN3 3-aastane kumulatiivne absoluutne ning suhteline risk* Aptima HPV analüüsi ning HPV DNA analüüsi tulemuste alusel uuringu algfaasis

	Analüüsi tulemus	Aptima HPV analüüs		HPV DNA analüüs	
		Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)	Absoluutne risk (95% CI)	Suhteline risk (95% CI)
\geq CIN2	Positiivne	7,90 (5,50, 11,27)	24,45 (13,85, 43,15)	6,43 (4,50, 9,14)	22,71 (12,20, 42,30)
	Negatiivne	0,32 (0,21, 0,51)		0,28 (0,17, 0,47)	
	Levimus (%)	0,68		0,68	
\geq CIN3	Positiivne	5,23 (3,34, 8,13)	57,11 (21,09, 154,62)	4,14 (2,62, 6,52)	51,34 (17,74, 148,58)
	Negatiivne	0,09 (0,04, 0,23)		0,08 (0,03, 0,22)	
	Levimus (%)	0,34		0,35	

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

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

Aptima HPV analüüsi kliiniline toimivus, kasutades vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale

Vedelikupõhise tsütoloogia SurePath proovimaterjale koguti Kanada naistelt (n = 558), kes suunati uuringule ühe või mitme kõrvalekaldega Pap-testi, HPV-infektsiooni või muu põhjuse tõttu. Igast proovist kanti alikvoot (0,5 mL) Aptima proovimaterjali ülekandmise katsutisse ja seejärel töödeldi Aptima ülekandmise lahusega. Igast proovimaterjalist analüüsiti üht paralleeli Aptima HPV analüüsiga. Igast proovimaterjalist võeti veel eraldi alikvoot (1 mL) hindamiseks kaubanduslikult kättesaadava HPV PCR-analüüsiga. Haiguse tuvastamise kliiniline tundlikkus määratletuna \geq CIN3 histoloogilise tulemusena arvutati nii Aptima HPV analüüsi kui ka HPV PCR-analüüsi kohta (Tabel 48) koos positiivsete ja negatiivsete prognoosväärtustega.

Tabel 48: Aptima HPV analüüsi ja HPV PCR-analüüsi toimivus \geq CIN3 tuvastamisel

Toimivus	Aptima HPV analüüs N = 558		HPV PCR-analüüsi tulemused N = 558	
	Hinnanguline	(95% CI)	Hinnanguline	(95% CI)
Tundlikkus (%)	89,3 (25/28)	(72,8–96,3)	89,3 (25/28)	(72,8–96,3)
Spetsiifilisus (%)	58,7 (311/530)	(54,4–62,8)	49,1 (260/530)	(44,8–53,3)
PPV (%)	10,2 (25/244)	(8,4–11,7)	8,5 (25/295)	(7,0–9,5)
NPV (%)	99,0 (311/314)	(97,6–99,8)	98,9 (260/263)	(97,2–99,7)
Levimus (%)	5,0 (28/558)		5,0 (28/558)	

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

Suure riskiga HPV suhtes positiivseid ja suure riskiga HPV suhtes negatiivseid kliinilisi proovimaterjale, mida koguti Aptima CSCT komplektiga nii sõeluuringul (plaaniline visiit) kui ka suunatud (kolposkoopia) visiidil osalenutelt, analüüsiti süsteemides Panther System ja Tigris DTS System Aptima HPV analüüsiga, kasutades kaht reaktiivipartiid. Süsteemide Panther System ja Tigris DTS System vastavust CSCT proovimaterjalide puhul näitab Tabel 49.

CSCT proovimaterjalide puhul oli üldine vastavus süsteemide Panther System ja Tigris DTS System vahel $> 98\%$, nagu näitab Tabel 49. 632 analüüsitud kliinilisest proovimaterjalist olid 69 CIN2+ ja 38 CIN3+. Aptima HPV analüüsi tundlikkus CIN2+ tuvastamisel oli süsteemis Panther System 97,1% (95% CI: 90,0%–99,2%) ja süsteemis Tigris DTS System 98,6% (95% CI: 92,2–99,7). Tundlikkus CIN3+ tuvastamisel oli 100% (CI: 90,8%–100%) nii süsteemis Panther System kui ka Tigris DTS System.

Tabel 49: Aptima HPV analüüsi tulemuste vastavus süsteemides Tigris DTS System ja Panther System analüüsitud Aptima CSCT proovimaterjalide põhjal

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

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

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

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

Analüütiline tundlikkus

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

Probit-analüüsi tulemused (Tabel 50) näitavad, et HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 59 ja 68 puhul oli 95% tuvastuspiir väiksem kui 100 koopiat reaktsiooni kohta ning tüüpide 52, 58 ja 66 puhul oli 95% tuvastuspiir vahemikus 100 kuni 500 koopiat reaktsiooni kohta. Kõigil neljal analüüsitud rakuliinil oli 95% tuvastuspiir väiksem kui 1 rakk reaktsiooni kohta.

Tabel 50: Tuvastuspiir Aptima HPV analüüsi kliinilise piirväärtuse juures

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

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

Analüüsi kordustäpsus

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

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

Paneelipesasid kirjeldavad Tabel 51a (oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesad) ja Tabel 51b (oodatavalt negatiivsete tulemustega paneelipesad) koos oodatavate tulemuste vastavuse kokkuvõtte ning analüüdi S/CO väärtustega S/CO jaotuse 2,5., 50. ja 97,5. protsentiili juures. Analüüdi S/CO varieeruvust oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade puhul näitab Tabel 52 uuringu 1 ja Tabel 53 uuringu 2 puhul.

Tabel 51a: Aptima HPV analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus, positiivne vastavus ning analüüdi S/CO väärtuste protsentiiljaotus oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade puhul

Paneeli kirjeldus (koopiat või rakku reaktsiooni kohta)	Uuring 1 (3 testimiskeskust)	Uuring 2 (1 testimiskeskus)
	Positiivse vastavuse % (95% CI)	Positiivse vastavuse % (95% CI)
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 1	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
HPV suhtes tugevalt positiivne kliiniline proov 2	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 16 IVT (1830 koopiat)	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (161/161) (97,1, 100)
HPV 18 IVT (1550 koopiat)	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 1	94,4 (101/107) (88,3, 97,4)	89,5 (145/162) (83,3, 93,3)
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 2	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 3	100 (108/108) (96,6, 100)	97,5 (157/161) (93,8, 99,0)
HPV suhtes nõrgalt positiivne kliiniline proov 4	90,7 (98/108) (83,8, 94,9)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
HPV 16 IVT (183 koopiat)	100 (102/102) (96,4, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (155 koopiat)	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (159/159) (97,6, 100)
MS751 rakud (0,63 rakku)	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HeLa rakud (0,35 rakku)	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa rakud (0,90 rakku)	87,9 (94/107) (80,3, 92,8)	89,5 (145/162) (83,8, 93,3)

IVT = *in vitro* transkript

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

Tabel 51b: Aptima HPV analüüsi kordustäpsuse uuringud 1 ja 2: paneeli kirjeldus, negatiivne vastavus ning analüüdi S/CO väärtuste protsentiiljaotus oodatavalt negatiivsete tulemustega paneelipesade puhul

Paneeli kirjeldus (koopiat või rakku reaktsiooni kohta)	Uuring 1 (3 testimiskeskust)	Uuring 2 (1 testimiskeskus)
	Negatiivse vastavuse % (95% CI)	Negatiivse vastavuse % (95% CI)
MS751 rakud (0,005 rakku)	87,0 (94/108) (79,4, 92,1)	93,8 (152/162) (89,0, 96,6)
SiHa rakud (0,008 rakku)	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	95,7 (155/162) (91,4, 97,9)
HeLa rakud (0,02 rakku)	70,4 (76/108) (61,2, 78,2)	67,3 (109/162) (59,8, 74,0)
HPV-negatiivne kliiniline proov 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV-negatiivne kliiniline proov 2	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	100 (162/162) (97,7, 100)
PreservCyti lahus 1	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
PreservCyti lahus 2	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (161/161) (97,7, 100)

IVT = *in vitro* transkript.

* Oodatav negatiivne vastavus > 75% ja < 100%.

Tabel 52: Aptima HPV analüüsi kordustäpsuse uuring 1: oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade signaalide varieeruvus

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

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

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

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

Tabel 53: Aptima HPV analüüsi kordustäpsuse uuring 2: oodatavalt positiivsete tulemustega paneelipesade signaalide varieeruvus

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

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

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

Ristreaktiivsus

Aptima HPV analüüsi suhtes potentsiaalselt ristreaktiivseid organisme analüüsiti süsteemiga Tigris DTS System. Tulemusi vt süsteemi Tigris DTS System jaotise alajaotisest *Ristreaktiivsus* (Tabel 28).

Segav mõju

Aptima HPV analüüsi suhtes potentsiaalselt segavaid aineid analüüsiti süsteemiga Tigris DTS System. Tulemusi vt süsteemi Tigris DTS System jaotise alajaotisest *Segav mõju* (Tabel 29).

Bibliograafia

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., S. Franceschi, R. Howell-Jones, P. J. Snijders, G. M. Clifford.** 2010. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*, n/a. doi: 10.1002/ijc.25396.
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. Sunyum, 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. **Baseman J.G., and L.A. Koutsky.** 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* **32 Suppl 1**:S16-24.
11. **Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, Qu X, Wu R, et al.** Human papillomavirus messenger RNA assay for cervical cancer screening: the Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2010; 20(8):1411-4.
12. **Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, Ghatage P, et al.** Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *Journal of Clinical Microbiology.* 2011; 49(2):557-64.
13. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al.** Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer Journal international du cancer.* 2011;129:691-701.
14. **Monsonogo J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Smith JS.** Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study). *Gynecologic Oncology.* 2012;125:175-80.
15. **Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al.** Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *International Journal of Gynecological Cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2013;23(3):513-8.
16. **Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al.** Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. *British Journal of Cancer.* 2013;108:908-13.
17. **Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Bonde J, Rygaard C, Lynge E.** Prevalence of human papillomavirus infection in unselected SurePath samples using the APTIMA HPV mRNA assay. *The Journal of Molecular Diagnostics.*2013;15(5):670-7.
18. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lynge E.** A daunting challenge: human papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30 years. *European Journal of Cancer.* 2015;51:1456-66.
19. **Heideman DAM, Hesselink AT, van Kemenade FJ, Iftner T, Berkhof J, Topal F, et al.** The Aptima HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical screening. *Journal of Clinical Microbiology.* 2013;51(11):3653-7.
20. **Pyne MT, Hamula CL, Tardif K, Law C, Schlaberg R.** High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples. *Journal of Virological Methods.* 2015;221:95-9.
21. **Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, et al.** Head-to-Head Comparison of the RNA368 Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *Journal of Clinical Microbiology.* 2015;53:2509-16.
22. **Rebolj M, Bonde J, Preisler S, Ejegod D, Rygaard C, Lynge E.** Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above. *PLoS One.* 2016 Jan 20;11(1):e0147326.
23. **Rebolj M, Bonde J, Ejegod D, Preisler S, Rygaard C, Lynge E.** A daunting challenge: Human Papillomavirus assays and cytology in primary cervical screening of women below age 30years. *Eur J Cancer.* 2015 Jul;51(11):1456-66.
24. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
25. **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.
26. **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.

27. **Clad, A., M. Reuschenbach, J. Weinschenk, R. Grote, J. Rahmsdorf, and N. Freudenberg.** Performance of the Aptima high-risk HPV mRNA assay in a referral population in comparison with Hybrid Capture 2 and cytology. 2010. *J Clin Microbiol*, n/a. doi: 10.1128/JCM.01674-10.
28. **Ratnam S., F. Coutless, D. Fontaine, J. Bentley, N. Escott, P. Ghatage, G. Holloway, E. Bartellas, N. Kum, and A. Lear.** 2008. Clinical Correlations of Aptima HPV E6/E7 mRNA Test in Cervical Cancer Screening: Preliminary Results from a Multicentre Canadian Study. Presented at EUROGIN 2008, November 12-15, 2008, Scientific Communication SS **8-6**.
29. **Szarewski A., L. Ambroisine, L. Cadman, J. Austin, L. Ho, G. Terry, S. Little, R. Dina, J. McCarthy, H. Buckley, C. Bergeron, P. Soutter, D. Lyons, and J. Cuzick.** 2008. Comparison of predictors for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with Abnormal Smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **17(11)**, November.
30. **Castle P.E., J. Dockter, C. Giachetti, F.A.R. Garcia, M. McCormick, A.L. Mitchell, E.B. Holladay, and D.P. Kolk.** 2007. A Cross-sectional Study of a Prototype Carcinogenic Human Papillomavirus E6/E7 Messenger RNA Assay for Detection of Cervical Pre-cancer and Cancer. *Clin Cancer Res.* **13(9)**. 2599.
31. **Monsonogo J., M.G. Hudgens, L. Zerat, J.C. Zerat, K. Syrjänen, P. Halfon, F. Ruiz, and J.S. Smith.** 2010. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid based cytology in primary cervical cancer screening (The FASE study). *Int J Cancer.* n/a. doi 10.1002/ijc.25726.
32. **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.
33. **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.
34. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** 2013. Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* **208(2)**:144-145.
35. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D.** 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests. 2007. *Am J Obstet Gynecol* **197** (4); 346-355.
36. **Pretorius R.G., W. H. Zhang, J. L. Belinson, et al.** Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. 2004. *Am J Obstet Gynecol.* **191**: 430-434.
37. **Pretorius R.G., R. J. Kim, J. L. Belinson, P. Elson, Y-L Qiao.** Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. 2006. *J Low Genit Tract Dis.* **10(1)**:5-9.



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

Klienditugi: +1 800 442 9892
customersupport@hologic.com

Tehniline tugi: +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

EC REP
Hologic BVBA
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

Lisakontaktandmeid vt veebilehelt www.hologic.com.

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

Hologic, Aptima, DTS, Genesis, Leader, Panther, PreservCyt, SB100, ThinPrep ja Tigris on ettevõtte Hologic, Inc. ja/või selle tütaretevõtete kaubamärgid ja/või registreeritud kaubamärgid Ameerika Ühendriikides ja/või teistes riikides.

eppendorf (stiliseeritud) ja REPEATER on ettevõtte Eppendorf AG kaubamärgid.

RAININ on ettevõtte Rainin Instruments, LLC kaubamärk.

TECAN ja FREEDOM EVO on ettevõtte Tecan Group AG kaubamärgid.

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

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

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

© 2007–2019 Hologic, Inc. Kõik õigused reserveeritud.
AW-14517-2701 Rev. 007 (ET)

2019-07