

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay

In vitro diagnosztikai használatra.

Kizárólag U.S. exportra.

Általános tudnivalók	2
Alkalmazási terület	2
A teszt összefoglalása és leírása	2
Az eljárás alapelvei	3
Figyelmeztetések és óvintézkedések	4
Reagenstárolási és -kezelési előírások	5
Mintavétel és -tárolás	6
A tesztek értelmezése	19
Korlátozások	20
Tigris DTS System várt eredményei: A magas kockázatú HPV mRNS prevalenciája	21
A Tigris DTS System vizsgálati teljesítőképessége	22
A Panther System várt eredményei: A magas kockázatú HPV mRNS prevalenciája ...	41
A Panther System készüléken végzett vizsgálat teljesítőképessége	42
Irodalomjegyzék	59

Tigris™ DTS™ System

Tigris DTS System	8
Mellékelt reagensek és anyagok	8
Szükséges, de külön beszerezhető anyagok	9
A Tigris DTS System teszteljárás	10
Megjegyzések az eljáráshoz	12

A Panther™ System

Panther System	13
Mellékelt reagensek és anyagok	13
Szükséges, de külön beszerezhető anyagok	14
A Panther System teszteljárás.....	15
Megjegyzések az eljáráshoz	17

Általános tudnivalók

Alkalmazási terület

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat egy *in vitro* nukleinsav-amplifikációs teszt a magas kockázatú 16-os, 18-as és 45-ös típusú humán papillomavírus (HPV) E6/E7 vírus messenger RNS-ének (mRNS) minőségi kimutatására olyan nőkből származó mintákban, akiknél az Aptima HPV vizsgálat eredménye pozitív. A HPV mRNS kimutatására a PreservCyt™ oldatot tartalmazó ThinPrep™ injekciós üvegekbe gyűjtött, folyékony alapú citológiai cervikális Pap-mintákban a Pap-feldolgozás előtt vagy után, vagy az Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit-tel (cervikális mintagyűjtő és -szállító készlettel) gyűjtött mintákban kerül sor. A SurePath Preservative Fluid tartósító folyadékban gyűjtött cervikális minták az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatával tesztelhetők. A vizsgálat a Tigris DTS System és a Panther System készülékkel együtt használatos.

A teszt összefoglalása és leírása

A méhnyakrák világszerte a leggyakoribb női rákbetegségek között van. A cervikális rákok kóreredete az esetek több mint 99%-a esetében a HPV-hez köthető.^{1,2,3} A HPV egy gyakori, szexuális úton terjedő, több mint 100 genotípusból összetevődő DNS-vírus.⁴

A HPV vírusgenomja hozzávetőleg 7900 bázispárból álló, kétszálú, kör alakú DNS. A genom nyolc, egymást átfedő, nyitott leolvasási keretet foglal magába. Hat korai (E) gént, két késői (L) gént és egy nem transzlálódó, hosszú szabályozó régiót tartalmaz. Az L1 és az L2 gén kódolja a fő, illetve a minor kapszidfehérjét. A korai gének szabályozzák a HPV vírus replikációját. A magas kockázatú HPV genotípusokban lévő E6 és E7 gének ismert onkogének. Az E6/E7 policisztron mRNS-ből expresszálandó fehérjék megváltoztatják a celluláris p53 és retinoblasztóma fehérjék funkcióját, ami a sejtciklus ellenőrző pontjainak károsodásához és a sejtgenom instabilitásához vezet.^{5,6}

Ismereteink szerint tizennégy HPV genotípus patogén, illetve a cervikális betegség progressziójának magas kockázatával jár.⁷ Számos vizsgálat mutatott ki összefüggést a 16-os, 18-as, 31-es, 33-as, 35-ös, 39-es, 45-ös, 51-es, 52-es, 56-os, 58-as, 59-es, 66-os és 68-as genotípus és a betegség progressziója között.^{2,5,8} A fenti típusok valamelyikével tartósan fertőzött nőknél megnövekszik a súlyos cervikális diszplázia vagy cervikális karcinóma kockázata.^{7,9}

Tanulmányok kimutatták, hogy a magas kockázatú HPV különböző típusai különböző mértékben hordozzák a súlyos diszplázia vagy cervikális karcinóma kialakulásának kockázatát. Világszerte a 16-os, 18-as és 45-ös HPV-típusok az összes invazív cervikális rákok mintegy 80%-ával hozhatók összefüggésbe.^{2,10} Ez a három típus az összes laphámkarcinóma 75%-ában megtalálható, és a 16-os típus teszi ki e fertőzések többségét (85%). Adenokarcinómákban a 16-os, 18-as és 45-ös HPV-típusok az esetek 80-94%-ában fordulnak elő, a 18-as és 45-ös típusok a fertőzések közel felét teszik ki.^{2,10} A 18-as HPV-típus jelenléte a korai stádiumú cervikális rákban a jelentések szerint rossz prognózissal jár együtt.¹¹ A 18-as és 45-ös HPV-típusok alulreprezentáltak a rákot megelőző elváltozásokban, amit a kolposzkópos vizsgálat számára hozzáférhetetlen cervikális csatorna okkult elváltozásai okozhatnak.¹² A 16-os és/vagy 18-as HPV-típussal fertőzött nőknél a cervikális betegség kialakulásának kumulatív kockázata 10-szer nagyobb, mint a többi magas kockázatú típus által okozott betegség kialakulásáé.^{13,14,15}

Az eljárás alapelvei

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat három fő lépésből áll, melyek egyetlen csőben mennek végbe: a célmolekula megkötése, a célszekvencia amplifikációja transzkripciómediált amplifikáció (TMA) útján¹⁶ és végül az amplifikáció termékeinek (amplikon) kimutatása hibridizációs védelmi teszt (HPA) útján.¹⁷ A vizsgálat részét képező belső kontroll (IC) a nukleinsav megkötés, amplifikáció és kimutatás, valamint a kezelői vagy készülékhibák monitorozására szolgál.

A mintákat mintaszállító közeget (STM) tartalmazó csőbe kell levenni vagy átvinni levétel után, ez a közeg lizálja a sejteket, felszabadítja az mRNS-t és védi a lebomlástól a tárolás során. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat végzése során mágneses mikrorészecskékhez kötött befogó oligomerek megkötik a cél mRNS-t és ezáltal izolálják a mintából. A befogó oligomerek a HPV mRNS célmolekulák specifikus régióinak megfelelő szekvenciákat és egymás utáni dezoxiadenozin csoportokat tartalmaznak. A hibridizációs lépés során a befogó oligomerek szekvenciaspecifikus régiói hozzákötődnek a HPV mRNS célmolekula specifikus régióihoz. Ezt követően a befogó oligomer:cél komplex kinyeréséhez szobahőmérsékletre kell csökkenteni a reakció hőmérsékletét. A hőmérséklet csökkenése lehetővé teszi a befogó oligomer dezoxiadenozin régiója és a kovalens kötéssel mágneses részecskékhez kapcsolt poli-dezoxitimidin molekulák közötti hibridizációt. A mikrorészecskék, beleértve a megkötött HPV mRNS-célmolekulákat is, mágnesek segítségével a reakciócső oldalára húzódnak, és a felülúszó leszívásra kerül. A részecskék mosásával eltávolítják a visszamaradt mintamatrixot, amely esetlegesen az amplifikációt gátló anyagokat tartalmazhat.

A célmolekula megkötése után TMA eljárással amplifikálják a HPV mRNS-t; a TMA egy transzkripció alapú nukleinsav amplifikáló módszer, amely két enzimet alkalmaz, az MMLV reverz transzkriptázt és a T7 RNS-polimerázt. A reverz transzkriptázzal a T7 RNS-polimeráz promoter szekvenciáját magában foglaló DNS kópiát készítenek a cél mRNS szekvenciáról. A T7 RNS-polimeráz a DNS kópia alapján több kópiát készít az RNS amplikonból.

Az amplikon kimutatása HPA reakcióval történik, melynek során az amplikonnak megfelelő, kemilumineszcens jelölő molekulát tartalmazó, egyszálú nukleinsav próbákat használnak. A megjelölt nukleinsav próbák specifikusan hibridizálódnak az amplikonhoz. A szelekciós reagens a nem hibridizált próbákon lévő jelölés inaktiválásával különbözteti meg a hibridizált és nem hibridizált próbákat. A kimutatási lépés során a megjelölt RNS:DNS hibridek által kibocsátott fényt relatív fényegységnek (RLU) nevezett fotonjelek formájában mérik egy luminométerben. A vizsgálat végső eredményét az adott analithoz megállapított jel-küszöbérték (S/CO) arány alapján értelmezik.

Mindegyik reakcióban IC is van, melyet a hozzáadott célmolekula-megkötő reagens tartalmaz. Az IC monitorozza a vizsgálat célmolekula-megkötő, amplifikációs és kimutatási lépéseit. A kettős kinetikájú vizsgálat (DKA) olyan módszer, amely megkülönbözteti a HPV-jeleket és az IC-jelet.¹⁸ Az IC és a HPV 16 amplikon kimutatása gyors fényemissziós kinetikájú (villanó jel) próbákkal történik. Az IC jel az egyes reakciókban a fényemisszió nagysága alapján különböztethető meg a HPV 16 jelétől. A HPV 18-ra és 45-re specifikus amplikonok kimutatása viszonylag lassabb fénykibocsátási kinetikájú (égő jel) próbákkal történik.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- A. *In vitro* diagnosztikai használatra.
- B. Szakemberek általi használatra.
- C. A műszerekkel kapcsolatos további specifikus figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket lásd a *Tigris DTS System Operator's Manual (Tigris DTS System kezelői kézikönyvben)* és a *Panther System Operator's Manual (Panther System kezelői kézikönyvben)*.

Laboratóriumhoz kapcsolódó

- D. Kizárólag a gyártótól beszerzett vagy a gyártó által előírt egyszer használatos laboratóriumi eszközök használhatók.
- E. Tartsa be a rutinszerű laboratóriumi óvintézkedéseket. A kijelölt munkaterületeken tilos az étkezés, ivás vagy dohányzás. A minták és a készletek reagenseinek kezelése során viseljen egyszer használatos, púdermentes kesztyűt, védőszemüveget és laborköpenyt. A minták és a készletek reagenseinek kezelését követően a kezet alaposan meg kell mosni.
- F. **Figyelmeztetés: Irritáló és maró hatású:** Ügyeljen arra, hogy az Auto Detect 2 ne kerüljön szembe, bőrre vagy a nyálkahártyákra. Ha a folyadék bőrre vagy szembe kerül, mossa le az érintett területet vízzel. Ha a folyadék kiömlik, először hígítsa vízzel, majd törölje szárazra.
- G. A munkafelületeket, pipettákat és egyéb felszereléseket rendszeresen dekontaminálni kell 2,5–3,5%-os (0,35–0,5 M) nátrium-hipoklorit oldattal. További információkért lásd: *A Tigris DTS System teszteljárás* vagy *A Panther System teszteljárás*.



Mintához kapcsolódó

- H. A minta épségének megőrzése érdekében megfelelő hőmérsékleti viszonyokat kell biztosítani a minta szállítása és tárolása során. A minták stabilitását kizárólag az ajánlott szállítási és tárolási körülmények között értékelték.
- I. A mintavételi/-átviteli készleteken és csöveken felsorolt lejáratási idők a mintavételi/-átviteli helyre vonatkoznak, nem a tesztelő intézményre. A feltüntetett lejáratási idők előtt levett/átvitt minták még a lejáratási idő után is alkalmasak a tesztelésre, feltéve, hogy a mintákat a megfelelő használati utasításban közölt előírások szerint szállították és tárolták.
- J. A minták fertőzőek lehetnek. A vizsgálat végzése során alkalmazzon általános óvintézkedéseket. A megfelelő kezelési és ártalmatlanítási módszerek meghatározása a laboratórium vezetőjének felelőssége. Ezt az eljárást kizárólag a fertőző anyagok kezelésére megfelelően kiképzett személyzet hajthatja végre.
- K. A minták kezelési lépései során óvakodjon a keresztszennyezéstől. Ügyeljen arra, hogy a mintatartályok ne érintkezzenek egymással, és ne vigye az elhasznált anyagokat a minták fölé, amikor kidobja azokat. Ha megérinti a vizsgálati mintát, cserélje le a kesztyűjét.
- L. Bizonyos körülmények között a csőkupak átszúrásakor folyadék folyhat ki a csőkupakból. További információkért lásd: *A Tigris DTS System teszteljárás* vagy *A Panther System teszteljárás*.
- M. A ThinPrep folyékony citológiai és az Aptima Cervical Specimen Collection and Transport (CSCT) típusú mintákat vissza kell utasítani, ha a minta levételéhez használt eszköz a mintavételi csőben maradt.
- N. A SurePath folyékony citológiai mintákat vissza kell utasítani, ha a minta levételéhez használt eszköz nincs a mintavételi csőben.

Vizsgálathoz kapcsolódó

- O. A reagenseket a megadott hőmérsékleten kell tárolni. A nem az előírt módon tárolt reagensek befolyásolhatják a vizsgálat teljesítőképességét.
- P. Kerülje a reagensek mikrobiális vagy ribonukleázzal történő kontaminációját.
- Q. Ne használja a készletet a lejárat idején túl.
- R. Ne cserélje ki, keverje össze vagy kombinálja az eltérő tételszámú készletekben lévő reagenseket vagy kalibrátorokat.
- S. Az Aptima Assay Fluids, az Aptima System Fluid Preservative (csak a Tigris DTS System esetén) és az Auto Detect reagensek nem részei a törzstételnek; ezekből tetszőleges tételszám használható.
- T. A pontos teszteredmények előfeltétele a vizsgálati reagensek alapos összekeverése.
- U. Hidrofób dugót tartalmazó hegyeket kell használni.
- V. A készletben lévő egyes reagensek R- és S-mondatokkal vannak ellátva.

Megjegyzés: A veszélyjelző mondatok megfelelnek az EU biztonsági adatlapokon (SDS) alkalmazott osztályoknak. Az Ön régiójában használt veszélyjelző információkat lásd a weboldalunkon – www.hologicsds.com – található biztonsági adatlap könyvtár régióspecifikus biztonsági adatlapján (SDS).

EU H-mondatok	
	<p>Szelekciós reagens BÓRSÁV, 1–5% Nátrium-hidroxid <1% FIGYELMEZTETÉS H315 – Bőrirritáló hatású H319 – Súlyos szemirritációt okoz</p>
	<p>Célmolekula-megkötő reagens EDTA 1–5% H411 – Mérgező a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz P273 – Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását P280 – Szemvédő/arcvédő használata kötelező</p>

Reagenstárolási és -kezelési előírások

Ne használja a reagenseket az üvegeken feltüntetett lejárat idő után. További előírásokat lásd alább.

- A. Az alábbi reagenseket kézhezvételük után 2 °C és 8 °C között (hűtve) kell tárolni:
 - HPV 16 18/45 Amplification Reagent
 - HPV 16 18/45 Enzyme Reagent
 - HPV 16 18/45 Probe Reagent
 - HPV 16 18/45 Internal Control Reagent
 - HPV 16 18/45 Positive Calibrators and HPV 16 18/45 Negative Calibrators
- B. Az alábbi reagenseket 15 °C és 30 °C között (szobahőmérsékleten) kell tárolni:
 - HPV 16 18/45 Amplification Reconstitution Solution
 - HPV 16 18/45 Enzyme Reconstitution Solution
 - HPV 16 18/45 Probe Reconstitution Solution

HPV 16 18/45 Target Capture Reagent
HPV 16 18/45 Selection Reagent
Mosóoldat
Olajreagens
Dezaktivációs folyadék-puffer
Auto Detect Reagent 1
Auto Detect Reagent 2
Aptima System Fluid Preservative (csak a Tigris DTS System esetén)

- C. Feloldást követően az alábbi reagensek 2 °C és 8 °C között tárolva 30 napig stabilak:
- HPV 16 18/45 Amplification Reagent
HPV 16 18/45 Enzyme Reagent
HPV 16 18/45 Probe Reagent
- D. A munkahígítású célmolekula-megkötő reagens (wTCR) 15 °C és 30 °C között tárolva 30 napig stabil. Nem szabad hűtve tárolni.
- E. A fel nem használt feloldott reagenseket és a wTCR reagenst ártalmatlanítani kell 30 nap után vagy a törzstétel lejáratási ideje után, amelyik hamarabb következik be.
- F. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat reagensei a Tigris DTS System készülékben tárolva összesen 48 órán át stabilak.
- G. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálati reagensei a Panther System készülékben tárolva összesen 72 órán át stabilak.
- H. A próbareagens és a feloldott próbareagens fényérzékeny. Ezek a reagensek fénytől védve tárolandók.
- I. Ne fagyassza le a reagenseket.

Mintavétel és -tárolás

A. Mintavétel és -feldolgozás

ThinPrep folyékony citológiai minták

1. A méhnyakmintákat méhlesöprő kefe vagy citokefe/spatula mintavételi eszközzel, PreservCyt Solution oldatot tartalmazó ThinPrep Pap Test mintavételi csövekbe kell levenni a gyártói utasításoknak megfelelően.
2. A ThinPrep 2000 System, a ThinPrep 3000 System, a ThinPrep 5000 Processor, a ThinPrep 5000 Processor with Autoloader vagy a ThinPrep Genesis Processor készülékeken való feldolgozás előtt vagy után vigyen át 1 mL ThinPrep folyékony citológiai mintát az Aptima mintatranszfer csőbe az Aptima mintaátviteli készlet használati utasítása szerint.

SurePath folyékony citológiai minták

1. A SurePath folyékony citológiai mintákat a SurePath Pap Test és/vagy a PrepStain System utasításoknak megfelelően kell levenni.
2. Vigye át a SurePath folyékony citológiai mintákat egy Aptima mintaátviteli csőbe az Aptima mintaátviteli készlet használati utasításában leírt utasítások szerint.

Aptima Cervical Specimen Collection és Transport Kit vizsgálati minták

A mintákat a CSCT készlet használati utasítása szerint kell levenni.

B. Szállítás és tesztelés előtti tárolás

ThinPrep folyékony citológiai minták

1. A ThinPrep folyékony citológiai mintákat 2 °C és 30 °C között kell szállítani.
2. A mintákat a levételüktől számított 105 napon belül át kell vinni egy Aptima mintaátviteli csőbe.
3. Az átvitel előtt a ThinPrep folyékony citológiai mintákat 2 °C és 30 °C között kell tárolni, de legfeljebb 30 napig tárolhatók 8 °C-ot meghaladó hőmérsékleten.
4. Az Aptima Specimen Transfer csőbe átvitt ThinPrep folyékony citológiai mintákat 60 napig 2 °C és 30 °C között lehet tárolni.
5. Ha ennél hosszabb tárolásra van szükség, akkor a ThinPrep folyékony citológiai minták vagy a mintatranszfer csőbe hígított ThinPrep folyékony citológiai minták -20 °C és -70 °C között 24 hónapig tárolhatók.

SurePath folyékony citológiai minták

1. A SurePath folyékony citológiai mintákat 2 °C és 25 °C között kell szállítani.
2. A mintákat a levételüktől számított 7 napon belül át kell vinni egy AptimaSpecimen Transfer csőbe.
3. Átvitel előtt a SurePath folyékony citológiai mintákat 2 °C és 25 °C között kell tárolni.
4. Az Aptima Specimen Transfer csőbe átvitt SurePath folyékony citológiai mintákat 7 napig 2 °C és 25 °C között lehet tárolni.
5. Az átvitt SurePath mintákat az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat előtt az Aptima Transfer Solution oldattal kell kezelni. A kezelt minták 2 °C és 8 °C között legfeljebb 17 napig tárolhatók az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat elvégzése előtt. További részleteket lásd a mintatranszfer készlet használati utasításában.

Aptima Cervical Specimen Collection és Transport Kit vizsgálati minták

1. A minták 2 °C és 30 °C között legfeljebb 60 napig tárolhatók.
2. Ha ennél hosszabb tárolásra van szükség, akkor a minták -20 °C és -70 °C között, maximum 24 hónapig tárolhatók.

C. Mintatárolás tesztelés után:

1. A vizsgált mintákat felállítva, állványon kell tárolni.
2. A mintatartó csöveket friss, átlátszó műanyaggal vagy fóliával kell lefedni.
3. Ha fagyasztani vagy szállítani kell a vizsgálat által vizsgált mintákat, távolítsa el az átszűrhető kupakot a mintatartó csövekről és tegyen a helyükre nem átszűrhető kupakot. Ha másik intézménybe kell szállítani a mintákat tesztelés céljából, mindvégig meg kell őrizni az előírt hőmérsékletet. Korábban már tesztelt és újra lefedett minták esetében centrifugálással (5 perc, 420 relatív centrifugális erő (RCF)) vissza kell juttatni az összes folyadékot a cső aljára.

Megjegyzés: A minták szállítását a vonatkozó helyi, nemzeti és nemzetközi szállítási előírásoknak megfelelően kell végezni.

Tigris DTS System

Mellékelt reagensek és anyagok

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Kit, 100 teszt (3 doboz) Kat. sz. 303234

A kalibrátorok külön beszerezhetők. A különféle kiszerezések katalógusszámát lásd alább.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Refrigerated Box (kézhezvétel után 2 °C és 8 °C között kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
A	HPV 16 18/45 Amplification Reagent <i>Nem fertőző nukleinsavak < 5% térfogatnövelő szert tartalmazó, pufferelt oldatban szárítva.</i>	1 üveg
E	HPV 16 18/45 Enzyme Reagent <i>Reverz transzkriptáz és RNS polimeráz < 10% térfogatnövelő szert tartalmazó, HEPES-sel pufferelt oldatban szárítva.</i>	1 üveg
P	HPV 16 18/45 Probe Reagent <i>Nem fertőző kemilumineszcens DNS próbák (< 500 ng/üveg) < 5% detergenst tartalmazó borostyánkősav pufferes oldatban szárítva.</i>	1 üveg
IC	HPV 16 18/45 Internal Control Reagent <i>Nem fertőző RNS transzkriptum < 5% detergenst tartalmazó pufferelt oldatban.</i>	1 üveg

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Room Temperature Box (kézhezvétel után 15 °C és 30 °C között kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
AR	HPV 16 18/45 Amplification Reconstitution Solution <i>Tartósítószereket tartalmazó vizes oldat.</i>	1 üveg
ER	HPV 16 18/45 Enzyme Reconstitution Solution <i>Felületaktív anyagot és glicerint tartalmazó, HEPES-sel pufferelt oldat.</i>	1 üveg
PR	HPV 16 18/45 Probe Reconstitution Solution <i>< 5% detergenst tartalmazó borostyánkősav pufferes oldat.</i>	1 üveg
S	HPV 16 18/45 Selection Reagent <i>Felületaktív anyagot tartalmazó, 600 mM borátpufferes oldat.</i>	1 üveg
TCR	HPV 16 18/45 Target Capture Reagent <i>Nem fertőző nukleinsav szilárd fázist (< 0,5 mg/mL) tartalmazó pufferelt oldatban.</i>	1 üveg
	Rekonstitúciós feltétek	3
	Törzstétel vonalkódos lapja	1 lap

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Calibrators Box (Kat. sz. 303235)
(kézhezvétel után 2 °C és 8 °C között kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
PCAL1	HPV 16 18/45 Positive Calibrator 1 <i>Nem fertőző HPV 18 in vitro transzkriptum, 750 másolat/mL, < 5% detergenst tartalmazó puffereelt oldatban.</i>	5 üveg
PCAL2	HPV 16 18/45 Positive Calibrator 2 <i>Nem fertőző HPV 16 in vitro transzkriptum, 1000 másolat/mL, < 5% detergenst tartalmazó puffereelt oldatban.</i>	5 üveg
NCAL	HPV 16 18/45 Negative Calibrator <i>< 5% detergenst tartalmazó puffereelt oldat.</i>	5 üveg

Szükséges, de külön beszerezhető anyagok

Megjegyzés: Ellenkező megjegyzés hiányában a Hologic által értékesített anyagok mellett fel van tüntetve a katalógusszám.

	<u>Kat. sz.</u>
Tigris DTS System	105118
Tigris DTS System Run Kit	301191
Multi-tube Units (MTU)	104772-02
MTU-Tiplet Waste Bag	900907
MTU Waste Deflectors	900931
MTU Waste Covers	105523
Aptima Assay Fluids Kit	302382
(Aptima Wash Solution, Aptima Buffer for Deactivation Fluid és Aptima Oil Reagent)	
Aptima Auto Detect Kit	301048
Aptima System Fluid Preservative Kit	302380
Tips, 1000 µL conductive, liquid sensing	10612513 (Tecan)
Aptima Specimen Transfer Kit	301154C
Aptima Specimen Transfer Kit — nyomtatható	PRD-05110
Aptima Cervical Specimen Collection és Transport Kit	302657
Aptima átszűrhető kupakok	105668
Nem átszűrhető cserekupakok	103036A
Tartalék kupakok 100 tesztkészlethez:	
Amplifikációs reagens és próbareagens rekonstitúciós oldatok	CL0041
Enzyme Reagent reconstitution solution	CL0041
TCR and Selection Reagent	501604
Nátrium-hipoklorit, legalább 5% vagy 0,7 M nátrium-hipoklorit oldat	—
Víz Tigris DTS System készülékhez	—
specifikációkat lásd a Tigris DTS System Kezelői kézikönyvében	
Egyszer használatos kesztyűk	—
Aptima Transfer Solution Kit (csak SurePath mintákhoz)	303658

Opcionális anyagok

	<u>Kat. sz.</u>
Bleach Enhancer for Cleaning	302101

A Tigris DTS System teszteljárás

Megjegyzés: A Tigris DTS System készülékre vonatkozó további eljárásleírásokat lásd a Tigris DTS System Kezelői kézikönyvében.

A. A munkaterület előkészítése

Tisztítsa meg a reagensek készítéséhez használt munkafelületeket. Törölje le a munkafelületeket és a pipettorokat 2,5–3,5%-os (0,35–0,5 M) nátrium-hipoklorit oldattal. Hagyja, hogy a nátrium-hipoklorit oldat legalább 1 percig érintkezzen a felületekkel és a pipettorokkal, majd öblítse le vízzel. Ne hagyja megszáradni a nátrium-hipoklorit oldatot. Takarja le a reagensek készítéséhez használt munkafelületeket tiszta, műanyag hátlappal borított, nedvszívó laboratóriumi terítővel.

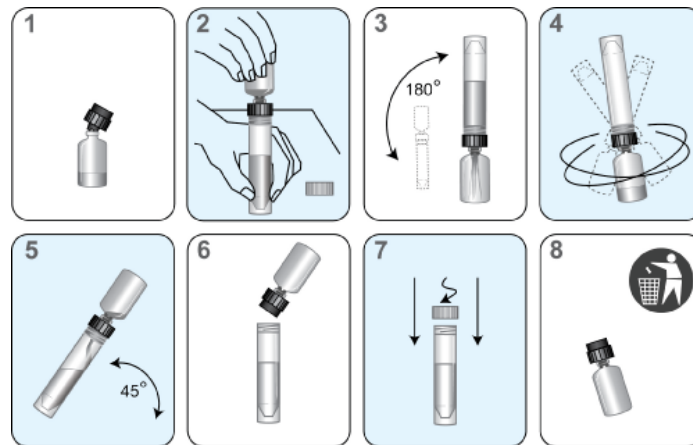
B. Reagens-előkészítés új készlethez

Megjegyzés: Mindig kezdje a reagensek feloldásával, és csak utána kezdje el a munkát a Tigris DTS System készüléken.

1. Az amplifikációs, enzim- és próbareagensek feloldásához keverje össze a liofilizált reagenst a rekonstitúciós oldattal. A hűtve tárolt rekonstitúciós oldatokat használat előtt szobahőmérsékletre kell melegíteni.
 - a. Párosítsa össze az egyes rekonstitúciós oldatokat a megfelelő liofilizált reagenssel.
 - b. A törzstétel vonalkódos lapja segítségével ellenőrizze, hogy megfelelő reagenseket párosított-e össze.
 - c. Vegye le a liofilizált reagens üvegéről a kupakot, és határozott mozdulattal illessze be a rekonstitúciós feltét bevágott végét az üveg nyílásába (1. ábra, 1. lépés).
 - d. Nyissa fel a megfelelő rekonstitúciós oldatot, és helyezze a kupakját tiszta, lefedett munkafelületre.
 - e. Támassa meg az oldat palackot az asztalon, és határozott mozdulattal illessze be a rekonstitúciós feltét másik végét a palack nyílásába (1. ábra, 2. lépés).
 - f. Lassan fordítsa fejjel lefelé az így összekapcsolt palackokat. Hagyja, hogy az oldat lefolyjon a palackból a porüvegbe (1. ábra, 3. lépés).
 - g. Óvatosan forgatva keverje meg az üvegben lévő oldatot a por és az oldat alapos összekeveréséhez. Ügyeljen arra, hogy ne képződjön hab az üveg mozgása közben (1. ábra, 4. lépés).
 - h. Várja meg, amíg a liofilizált reagens teljesen feloldódik, majd ismét fordítsa meg a palackokat 45° -os dőlésszöget használva a habképződés minimalizálása érdekében (1. ábra, 5. lépés). Hagyja, hogy a folyadék lefolyjon a műanyag palackba.
 - i. Vegye le a rekonstitúciós feltétet és az üveget (1. ábra, 6. lépés).
 - j. Helyezze vissza a műanyag palack kupakját. Írja fel a kezelő monogramját és a rekonstitúciós dátumot a címkére. (1. ábra, 7. lépés).
 - k. Dobja ki a használt rekonstitúciós feltétet és üveget (1. ábra, 8. lépés).

Figyelmeztetés: A reagensek feloldása során kerülje a habképződést. A hab zavarja a Tigris DTS System készülék szintérzékelő funkcióját.

Megjegyzés: Alaposan keverje össze az amplifikációs, enzim, próba és szelekciós reagenseket óvatosan fejjel lefelé fordítva, mielőtt a rendszerbe töltené. Eközben kerülje a habképződést.



1. ábra. A Tigris DTS System készülékhez használt rekonstitúciós eljárás

2. Készítse el a munkahígítású célmolekula-megkötő reagenst (wTCR):
 - a. Párosítsa össze a megfelelő TCR és IC palackokat.
 - b. A törzstétel vonalkódos lapja segítségével ellenőrizze, hogy megfelelő reagenseket párosított-e össze.
 - c. Nyissa fel a TCR palackot, és helyezze a kupakját tiszta, lefedett munkafelületre.
 - d. Nyissa fel az IC palackot és töltsé a palack teljes tartalmát a TCR palackba. Várható, hogy kis mennyiségű folyadék az IC palackban marad.
 - e. Helyezze fel a TCR kupakját, és óvatosan forgassa a palackot a tartalom összekeveréséhez. Kerülje a habképződést ebben a lépésben.
 - f. Írja fel a kezelő monogramját és az aktuális dátumot a címkére.
 - g. Dobja ki az elhasznált IC palackot és a kupakját.
 - h. A wTCR reagensben csapadék képződhet, ami térfogatigazolási hibák miatt érvénytelen eredményekhez vezethet. A csapadék feloldásához melegítse a wTCR reagenst 42 °C és 60 °C között legfeljebb 90 percig. Használat előtt hagyja a wTCR reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha nem oldható fel a csapadék.
3. A szelektációs reagens előkészítése
 - a. A törzstétel vonalkódos lapja segítségével ellenőrizze, hogy a reagens a készlethez tartozik-e.
 - b. Ha a szelektációs reagens csapadékot tartalmaz, melegítse 60 °C ± 1 °C-on legfeljebb 45 percig a csapadék feloldódásának megkönnyítése érdekében. 5–10 percenként óvatosan keverje össze a palack tartalmát. Használat előtt hagyja a szelektációs reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha a csapadék nem oldható fel vagy nem oldható fel teljesen (az oldat zavaros marad).

Megjegyzés: A rendszerbe töltés előtt fejjel lefelé fordítva óvatosan keverje össze mindegyik reagenst. Eközben kerülje a habképződést.

C. Előzőleg feloldott reagensek előkészítése

1. Az előzőleg feloldott amplifikációs, enzim- és próbareagenseket hagyni kell szobahőmérsékletre melegedni (15 °C és 30 °C között) a vizsgálat elindítása előtt.
2. Ha a feloldott próbareagensben csapadék képződött és szobahőmérsékleten nem oldható fel, melegítse legfeljebb 60 °C-on 1–2 percig. Ne használja, ha a csapadék nem oldható fel vagy nem oldható fel teljesen (az oldat zavaros).
3. Ha a wTCR csapadékot tartalmaz, melegítse 42 °C és 60 °C között legfeljebb 90 percig. Használat előtt hagyja a wTCR reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha nem oldható fel a csapadék.

4. Ha a szelekciós reagens csapadékot tartalmaz, melegítse $60\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ -on legfeljebb 45 percig a csapadék feloldódásának megkönnyítése érdekében. 5–10 percenként óvatosan keverje össze a palack tartalmát. Használat előtt hagyja a szelekciós reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha a csapadék nem oldható fel vagy nem oldható fel teljesen (az oldat zavaros marad).
5. A rendszerbe töltés előtt fejjel lefelé fordítva óvatosan keverje össze mindegyik reagenst. Eközben kerülje a habképződést.
6. A reagenspalackokat nem szabad utántölteni. A Tigris DTS System felismeri és elutasítja az utántöltött palackokat.

D. Mintakezelés

1. Feldolgozás előtt hagyja, hogy szobahőmérsékletre melegedjenek a minták (kalibrátorok és minták).
2. **Ne vortexelje a mintákat.**
3. Az állványokba töltés előtt vizsgálja meg a mintacsöveket. Ha valamelyik mintacső buborékokat tartalmaz, vagy a szokásosnál alacsonyabb a benne lévő minta térfogata, a cső centrifugálásával (5 perc, 420 RCF) biztosítsa, hogy ne maradjon minta a kupakban.

Megjegyzés: A 3. lépés figyelmen kívül hagyása esetén kiömlhet a mintacső kupakjában maradt folyadék.

E. A rendszer előkészítése

Állítsa be a rendszert és a munkalistát a *Tigris DTS System kezelői kézikönyve* és az alábbi, *Megjegyzések az eljáráshoz* című szakasz alapján.

Megjegyzések az eljáráshoz

A. Kalibrátorok

1. Mindegyik munkalistán 2 ismétlésnek kell szerepelni a negatív kalibrátor és mindegyik pozitív kalibrátor mintából. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szoftvere akkor működik megfelelően, ha a negatív kalibrátor a munkalista első állványának első pozíciójába, a pozitív kalibrátor 1 a munkalista első állványának második pozíciójába, míg a pozitív kalibrátor 2 a munkalista első állványának harmadik pozíciójába van helyezve.
2. Ha kettőnél több ismétlést próbál készíteni a kalibrátorcsőből, elégtelen mennyiség miatti hibát idézhet elő.
3. A kalibrátorokat a megfelelő reagensek törzstételével kell használni. A kezelőnek ellenőriznie kell, hogy a megfelelő kalibrátortételt használja a készlet reagenseinek megfelelő törzstételeivel, a törzstétel vonalkódos lapján feltüntetettek szerint. További kalibrátorok rendelésekor a megfelelő tételszámra kell hivatkozni.

B. Hőmérséklet

A szobahőmérséklet definíció szerint 15 °C és 30 °C között van.

C. Púderes kesztyűk

Mint más reagensrendszerek esetében, az egyes típusú kesztyűkön található túlzott mennyiségű púder a felnyitott csövek kontaminációjához vezethet. Púdermentes kesztyűk használata javasolt.

Panther System

Mellékelt reagensek és anyagok

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay, 100 teszt (3 doboz) Kat. sz. 303236

A kalibrátorok külön beszerezhetők. A különféle kiserelések katalógusszámát lásd alább.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Refrigerated Box
(kézhezvétel után 2 °C és 8 °C között kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
A	HPV 16 18/45 Amplification Reagent <i>Nem fertőző nukleinsavak < 5% térfogatnövelő szert tartalmazó, pufferelt oldatban szárítva.</i>	1 üveg
E	HPV 16 18/45 Enzyme Reagent <i>Reverz transzkriptáz és RNS polimeráz < 10% térfogatnövelő szert tartalmazó, HEPES-sel pufferelt oldatban szárítva.</i>	1 üveg
P	HPV 16 18/45 Probe Reagent <i>Nem fertőző kemilumineszcens DNS próbák (< 500 ng/üveg) < 5% detergenst tartalmazó borostyánkósav pufferes oldatban szárítva.</i>	1 üveg
IC	HPV 16 18/45 Internal Control Reagent <i>Nem fertőző RNS transzkriptum < 5% detergenst tartalmazó pufferelt oldatban.</i>	1 üveg

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Room Temperature Box
(kézhezvétel után 15 °C és 30 °C között kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
AR	HPV 16 18/45 Amplification Reconstitution Solution <i>Tartósítószeret tartalmazó vizes oldat.</i>	1 üveg
ER	HPV 16 18/45 Enzyme Reconstitution Solution <i>Felületaktív anyagot és glicerint tartalmazó, HEPES-sel pufferelt oldat.</i>	1 üveg
PR	HPV 16 18/45 Probe Reconstitution Solution <i>< 5% detergenst tartalmazó borostyánkósav pufferes oldat.</i>	1 üveg
S	HPV 16 18/45 Selection Reagent <i>Felületaktív anyagot tartalmazó, 600 mM borátpufferes oldat.</i>	1 üveg
TCR	HPV 16 18/45 Target Capture Reagent <i>Nem fertőző nukleinsav szilárd fázist (< 0,5 mg/mL) tartalmazó pufferelt oldatban.</i>	1 üveg
	Rekonstitúciós feltétek	3
	Törzstétel vonalkódos lapja	1 lap

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay Calibrators Box (Kat. sz. 303235)
(kézhezvétel után 2 °C és 8 °C között kell tárolni)

Szimbólum	Összetevő	Mennyiség
PCAL1	HPV 16 18/45 Positive Calibrator 1 <i>Nem fertőző HPV 18 in vitro transzkriptum, 750 másolat/mL, < 5% detergenst tartalmazó pufferelt oldatban.</i>	5 üveg
PCAL2	HPV 16 18/45 Positive Calibrator 2 <i>Nem fertőző HPV 16 in vitro transzkriptum, 1000 másolat/mL, < 5% detergenst tartalmazó pufferelt oldatban.</i>	5 üveg
NCAL	HPV 16 18/45 Negative Calibrator <i>< 5% detergenst tartalmazó pufferelt oldat.</i>	5 üveg

Szükséges, de külön beszerezhető anyagok

Megjegyzés: Ellenkező megjegyzés hiányában a Hologic által értékesített anyagok mellett fel van tüntetve a katalógusszám.

	<u>Kat. sz.</u>
Panther System	303095
Panther Run Kit	303096
<i>Aptima Assay Fluids Kit</i>	303014
<i>(Aptima Wash Solution, Aptima Buffer for Deactivation Fluid és Aptima Oil Reagent)</i>	
<i>Aptima Auto Detect Kit</i>	303013
<i>Multi-tube units (MTUs)</i>	104772-02
<i>Panther Waste Bag Kit</i>	902731
<i>Panther Waste Bin Cover</i>	504405
Tips, 1000 µL conductive, liquid sensing	10612513 (Tecan)
Aptima Specimen Transfer Kit	301154C
Aptima Specimen Transfer Kit — nyomtatható	PRD-05110
Aptima Cervical Specimen Collection és Transport Kit	302657
Aptima átszűrhető kupakok	105668
Replacement non-penetrable caps	103036A
Tartalék kupakok 100 tesztkészlethez:	
<i>Amplification Reagent and Probe Reagent reconstitution solutions</i>	CL0041
<i>Enzyme Reagent reconstitution solution</i>	CL0041
<i>TCR and Selection Reagent</i>	501604
Nátrium-hipoklorit, legalább 5% vagy 0,7 M nátrium-hipoklorit oldat	—
Egyszer használatos kesztyűk	—
Aptima Transfer Solution kit (csak SurePath vizsgálati mintákhoz)	303658

Opcionális anyagok

	<u>Kat. sz.</u>
Bleach Enhancer for Cleaning	302101

A Panther System teszteljárás

Megjegyzés: A Panther System készülékre vonatkozó további eljárásleírásokat lásd a Panther System kezelői kézikönyvében.

A. A munkaterület előkészítése

Tisztítsa meg a reagensek és minták készítéséhez használt munkafelületeket. Törölje le a munkafelületeket 2,5–3,5%-os (0,35–0,5 M) nátrium-hipoklorit oldattal. Hagyja, hogy a nátrium-hipoklorit oldat legalább 1 percig érintkezzen a felületekkel, majd öblítse le vízzel. Ne hagyja megszáradni a nátrium-hipoklorit oldatot. Takarja le a reagensek és minták készítéséhez használt munkafelületeket tiszta, műanyag hátlappal borított, nedvszívó laboratóriumi terítővel.

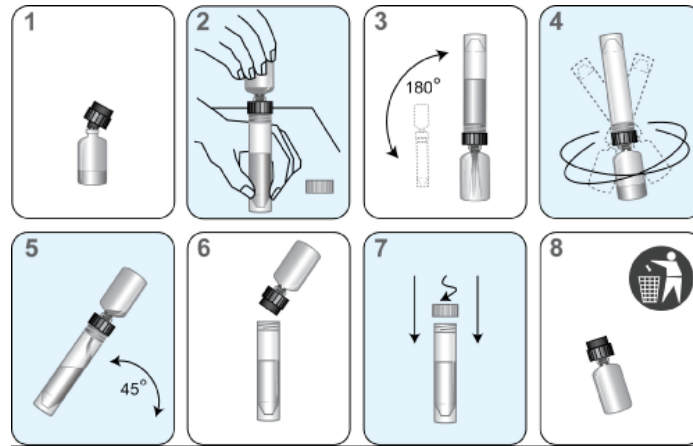
B. Reagens-előkészítés új készlethez

Megjegyzés: Mindig kezdje a reagensek feloldásával, és csak utána kezdje el a munkát a Panther System rendszeren.

1. Az amplifikációs, enzim- és próbareagensek feloldásához keverje össze a liofilizált reagenst a rekonstitúciós oldattal. A hűtve tárolt rekonstitúciós oldatokat használat előtt szobahőmérsékletre kell melegíteni.
 - a. Párosítsa össze az egyes rekonstitúciós oldatokat a megfelelő liofilizált reagenssel. A feloldáshoz használt feltét csatlakoztatása előtt győződjön meg arról, hogy a rekonstitúciós feltét és a reagens címkéje azonos színű.
 - b. A törzstétel vonalkódos lapja segítségével ellenőrizze, hogy megfelelő reagenseket párosított-e össze.
 - c. Vegye le a liofilizált reagens üvegéről a kupakot, és határozott mozdulattal illessze be a rekonstitúciós feltét bevágott végét az üveg nyílásába (2. ábra, 1. lépés).
 - d. Nyissa fel a megfelelő rekonstitúciós oldatot, és helyezze a kupakját tiszta, lefedett munkafelületre.
 - e. Támassza meg az oldat palackját az asztalon, és határozott mozdulattal illessze be a rekonstitúciós feltét másik végét a palackba (2. ábra, 2. lépés).
 - f. Lassan fordítsa fejjel lefelé az így összekapcsolt palackokat. Hagyja, hogy az oldat lefolyjon a palackból a porüvegbe (2. ábra, 3. lépés).
 - g. Óvatosan forgatva keverje meg az oldatot a por és az oldat alapos összekeveréséhez. Ügyeljen arra, hogy ne képződjön hab a palack mozgatása közben (2. ábra, 4. lépés).
 - h. Várja meg, amíg a liofilizált reagens teljesen feloldódik, majd ismét fordítsa meg a palackokat 45° -os dőlésszöget használva a habképződés minimalizálása érdekében (2. ábra, 5. lépés). Hagyja, hogy a folyadék lefolyjon a műanyag palackba.
 - i. Vegye le a rekonstitúciós feltétet és a porüveget (2. ábra, 6. lépés).
 - j. Helyezze vissza a műanyag palack kupakját. Írja fel a kezelő monogramját és a rekonstitúciós dátumot a címkére. (2. ábra, 7. lépés).
 - k. Dobja ki a használt rekonstitúciós feltétet és üveget (2. ábra, 8. lépés).

Figyelmeztetés: A reagensek feloldása során kerülje a habképződést. A hab zavarja a Panther System készülék szintérezékelő funkcióját.

Megjegyzés: Alaposan keverje össze az amplifikációs, enzim-, próba- és szelekciós reagenseket óvatosan fejjel lefelé fordítva, mielőtt a rendszerbe töltené. Eközben kerülje a habképződést.



2. ábra. Reagensek feloldása – Panther System

2. Készítse el a munkahígítású célmolekula-megkötő reagenst (wTCR):
 - a. Párosítsa össze a megfelelő TCR és IC palackokat.
 - b. A törzstétel vonalkódos lapja segítségével ellenőrizze, hogy megfelelő reagenseket párosított-e össze a készletből.
 - c. Nyissa fel a TCR palackot, és helyezze a kupakját tiszta, lefedett munkafelületre.
 - d. Nyissa fel az IC palackot és töltsze a palack teljes tartalmát a TCR palackba. Várható, hogy kis mennyiségű folyadék az IC palackban marad.
 - e. Helyezze fel a TCR kupakját, és óvatosan forgassa a palackot a tartalom összekeveréséhez. Kerülje a habképződést ebben a lépésben.
 - f. Írja fel a kezelő monogramját és az aktuális dátumot a címkére.
 - g. Dobja ki az elhasznált IC palackot és a kupakját.
 - h. A wTCR reagensben csapadék képződhet, ami térfogatigazolási hibák miatt érvénytelen eredményekhez vezethet. A csapadék feloldásához melegítse a wTCR reagenst 42 °C és 60 °C között legfeljebb 90 percig. Használat előtt hagyja a wTCR reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha nem oldható fel a csapadék.
3. A szelekciós reagens előkészítése
 - a. A törzstétel vonalkódos lapja segítségével ellenőrizze, hogy a reagens a készlethez tartozik-e.
 - b. Ha a szelekciós reagens csapadékot tartalmaz, melegítse 60 °C ± 1 °C-on legfeljebb 45 percig a csapadék feloldódásának megkönnyítése érdekében. 5–10 percenként óvatosan keverje össze a palack tartalmát. Használat előtt hagyja a szelekciós reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha a csapadék nem oldható fel vagy nem oldható fel teljesen (az oldat zavaros marad).

Megjegyzés: A rendszerbe töltés előtt fejjel lefelé fordítva óvatosan keverje össze mindegyik reagenst. Eközben kerülje a habképződést.

C. Előzőleg feloldott reagensek előkészítése

1. Az előzőleg feloldott amplifikációs, enzim- és próbareagenseket hagyni kell szobahőmérsékletre melegedni (15 °C és 30 °C között) a vizsgálat elindítása előtt.
2. Ha a feloldott próbareagensben csapadék képződött és szobahőmérsékleten nem oldható fel, melegítse legfeljebb 60 °C-on 1–2 percig. Ne használja, ha a csapadék nem oldható fel vagy nem oldható fel teljesen (az oldat zavaros).
3. Ha a wTCR csapadékot tartalmaz, melegítse 42 °C és 60 °C között legfeljebb 90 percig. Használat előtt hagyja a wTCR reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha nem oldható fel a csapadék.

4. Ha a szelekción reagens csapadékot tartalmaz, melegítse $60\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ -on legfeljebb 45 percig a csapadék feloldódásának megkönnyítése érdekében. 5–10 percenként óvatosan keverje össze a palack tartalmát. Használat előtt hagyja a szelekción reagenst szobahőmérsékletre melegedni. Ne használja, ha a csapadék nem oldható fel vagy nem oldható fel teljesen (az oldat zavaros marad).
5. A rendszerbe töltés előtt fejjel lefelé fordítva óvatosan keverje össze mindegyik reagenst. Eközben kerülje a habképződést.
6. A reagenspalackokat nem szabad utántölteni. A Panther System készülék felismeri és elutasítja az utántöltött palackokat.

D. Mintakezelés

1. Feldolgozás előtt hagyja, hogy a minták (kalibrátorok, minták és a felhasználó által biztosított külső minőségellenőrzési minták) elérjék a szobahőmérsékletet.
2. **Ne vortexelje a mintákat.**
3. Az állványba töltés előtt vizsgálja meg a mintacsöveket. Ha valamelyik mintacső buborékokat tartalmaz, vagy a szokásosnál alacsonyabb a benne lévő minta térfogata, a cső centrifugálásával (5 perc, 420 RCF) biztosítsa, hogy ne maradjon minta a kupakban.

Megjegyzés: A 3. lépés figyelmen kívül hagyása esetén kiömlhet a mintacső kupakjában maradt folyadék.

E. A rendszer előkészítése

Állítsa be a készüléket és a munkalistát a Panther System Kezelői kézikönyve és az alábbi fejezetben leírt Megjegyzések az eljáráshoz alapján. Ügyeljen arra, hogy megfelelő méretű reagensállványokat és TCR adaptereket használjanak.

Megjegyzések az eljáráshoz

A. Kalibrátorok

1. Ahhoz, hogy az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szoftver megfelelően működjön a Panther System készüléken, a negatív kalibrátor és mindegyik pozitív kalibrátor mintát két-két példányban kell használni. A két kalibrátorból egy-egy üveget bármelyik állványpozíció mintabeviteli sorába be lehet tölteni a Panther System készüléken. A minták pipettázása akkor indul el, ha az alábbi feltételek egyike teljesül:
 - a. A Panther System a pozitív kalibrátor és a negatív kalibrátor feldolgozását végzi.
 - b. Érvényes kalibrátoreredményeket regisztrált a Panther System.
2. Miután kipipettázták a kalibrátorokat a csövekbe és folyamatban van a feldolgozásuk egy adott reagenskészlet mérése során, az adott reagenskészlethez kapcsolódó minták 24 óráig futtathatók, kivéve, ha:
 - a. A kalibrátorok érvénytelenek.
 - b. A kapcsolódó vizsgálati reagenskészletet eltávolítják a Panther System-ből.
 - c. A kapcsolódó reagenskészlet meghaladta a stabilitási határértékeket.
3. Ha kettőnél több ismétlést próbál készíteni a kalibrátorcsőből, elégtelen mennyiség miatti hibát idézhet elő.

B. Hőmérséklet

A szobahőmérséklet definíció szerint 15 °C és 30 °C között van.

C. Púderes kesztyűk

Mint más reagensrendszerek esetében, az egyes típusú kesztyűkön található túlzott mennyiségű púder a felnyitott csövek kontaminációjához vezethet. Púdermentes kesztyűk használata javasolt.

Minőség-ellenőrzési eljárások

A. A futtatás érvényességi feltételei

A szoftver automatikusan meghatározza a futtatás érvényességét. A szoftver az alábbi esetekben érvényteleníti a futtatást:

- Egynél több érvénytelen Negative Calibrator példány volt.
- Egynél több érvénytelen Positive Calibrator 1 példány volt.
- Egynél több érvénytelen Positive Calibrator 2 példány volt.
- 6-ból összesen több mint 1 érvénytelen kombinált kalibrátorpéldány volt.

A futtatást a kezelő is érvénytelenítheti, ha műszaki, kezelői vagy készülékhibát figyel meg és dokumentál a vizsgálat futtatása során.

Az érvénytelen futtatást meg kell ismételni. A megszakított futtatást meg kell ismételni.

B. A kalibrátorok elfogadási kritériumai

Az alábbi táblázat meghatározza a negatív kalibrátor és pozitív kalibrátor példányok RLU kritériumait.

	Tigris DTS System	Panther System
Negatív kalibrátor		
18/45 RLU	≥ 0 és $\leq 60\ 000$ RLU	≥ 0 és $\leq 60\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\geq 75\ 000$ és $\leq 300\ 000$ RLU	$\geq 75\ 000$ és $\leq 300\ 000$ RLU
Pozitív kalibrátor 1		
18/45 RLU	$\geq 850\ 000$ és $\leq 2\ 200\ 000$ RLU	$\geq 800\ 000$ és $\leq 2\ 200\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\leq 475\ 000$ RLU	$\leq 475\ 000$ RLU
Pozitív kalibrátor 2		
18/45 RLU	$\leq 115\ 000$ RLU	$\leq 115\ 000$ RLU
IC/16 RLU	$\geq 625\ 000$ és $\leq 4\ 000\ 000$ RLU	$\geq 625\ 000$ és $\leq 4\ 000\ 000$ RLU

C. IC küszöbérték

Az IC küszöbértéket az érvényes negatív kalibrátor példányok IC/16 analit jeléből lehet meghatározni.

$$\text{IC határérték} = 0,5 \times [\text{érvényes negatív kalibrátor példányok átlagos IC/16 RLU értéke}]$$

D. Aanalit 16 küszöbérték

A HPV 16 analit küszöbértékét az IC/16 RLU jelből kell meghatározni az érvényes negatív kalibrátor példányok és az érvényes pozitív kalibrátor 2 példányok alapján.

$$\text{Analit 16 küszöbérték} = 2 \times [\text{érvényes negatív kalibrátor példányok átlagos IC/16 RLU értéke}] + 0,1 \times [\text{érvényes pozitív kalibrátor 2 példányok átlagos IC/16 RLU értéke}]$$

E. Analit 18/45 küszöbérték

A HPV 18/45 analit küszöbértékét a 18/45 RLU jelből kell meghatározni az érvényes negatív kalibrátor példányok és az érvényes pozitív kalibrátor 1 példányok alapján.

$$\text{Analit 18/45 küszöbérték} = 1 \times [\text{érvényes negatív kalibrátor példányok átlagos 18/45 RLU értéke}] + 0,18 \times [\text{érvényes pozitív kalibrátor 1 példányok átlagos 18/45 RLU értéke}]$$

A tesztek értelmezése

A vizsgálat szoftvere automatikusan meghatározza a teszt eredményeit. A teszteredmény lehet negatív mind a HPV 16, mind a HPV 18/45 esetében, negatív a HPV 16 és pozitív a HPV 18/45 esetében, pozitív a HPV 16 és negatív a HPV 18/45 esetében, pozitív mind a HPV 16, mind a HPV 18/45 esetében, vagy érvénytelen, ahogyan azt az IC RLU és S/CO arányok meghatározzák az alábbi táblázatban leírtak szerint. A teszteredmény olyan esetben is érvénytelen lehet, ha más paraméterek a várt normáltartományon kívül esnek (pl. abnormális lefutású görbe). Az érvénytelen tesztek meg kell ismételní.

A CSCT Kit mintákból hígítást kell készíteni az esetlegesen jelen lévő gátló anyagok hatásának csökkentése érdekében. Hígítson 1 rész érvénytelen mintát 8 rész mintaszállító közeggel (ez a CSCT Kit csöveiben lévő oldat); pl. mérjen be 4,5 mL mintaszállító közeget egy új CSCT Kit csőbe, majd adjon hozzá 560 µL mintát. Óvatosan fordítsa meg a hígított mintát az összekeveréshez; kerülje a habképződést. Tesztelje a hígított mintát a szabványos teszteljárás szerint.

Megjegyzés: Érvénytelen hígított mintát nem szabad tovább hígítani. Ha egy hígított minta érvénytelen eredményt ad, új mintát kell venni a betegtől.

Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay eredmények	Kritériumok
Negatív - 16 Negatív - 18/45	IC/HPV 16 RLU \geq IC küszöbérték és HPV 16 S/CO $<$ 1,00 és HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
Negatív - 16 Pozitív - 18/45	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 és HPV 18/45 S/CO \geq 1,00 és HPV 18/45 RLU \leq 3 000 000
Pozitív - 16 Negatív - 18/45	HPV 16 S/CO \geq 1,00 és IC/HPV 16 RLU \leq IC 4 000 000 és HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00
Pozitív - 16 Pozitív - 18/45	HPV 16 S/CO \geq 1,00 és IC/HPV 16 RLU \leq IC 4 000 000 és HPV 18/45 S/CO \geq 1,00 és HPV 18/45 RLU \leq 3 000 000
Érvénytelen	HPV 16 S/CO $<$ 1,00 és HPV 18/45 S/CO $<$ 1,00 és IC/HPV 16 RLU $<$ IC küszöbérték vagy IC/HPV 16 RLU $>$ IC 4 000 000 vagy HPV 18/45 RLU $>$ 3 000 000

Korlátozások

- A. Kizárólag a rendeltetésszerű használatban szereplő mintatípusokat értékelték.
- B. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat teljesítőképességét nem értékelték HPV ellen beoltott személyeknél.
- C. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat teljesítőképességét nem értékelték gyanítható szexuális abúzus esetén.
- D. A HPV fertőzés előfordulása egy populációban hatással lehet a teszt teljesítőképességére. A teszt pozitív prediktív értéke csökken alacsony prevalenciájú populációk vagy fertőzési kockázattal nem bíró személyek vizsgálata esetén.
- E. Azok a ThinPrep folyadék alapú citológiai minták, amelyek a ThinPrep Pap Test tárgylemez-előkészítést követően kevesebb, mint 1 mL mintát tartalmaznak, nem alkalmasak az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat elvégzésére.
- F. A teszteredményt befolyásolhatja a helytelen mintavétel, -tárolás vagy -feldolgozás.
- G. A belső kontroll a teszt célmolekula-megkötő, amplifikációs és detektálási lépéseinek ellenőrzésére szolgál, nem pedig a cervikális mintavétel megfelelőségének ellenőrzésére.
- H. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat negatív eredménye nem zárja ki citológiai abnormalitások jelenlétét, valamint a CIN2, CIN3 vagy daganatos állapot jövőben történő vagy rejtett kialakulását.
- I. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat kvalitatív eredményt ad. Ebből következően nincs összefüggés a pozitív tesztjelzés erőssége és az mRNS expressziós szintje között a mintában.
- J. A magas kockázatot jelentő (16-os, 18-as és 45-ös típusú) HPV mRNS-láncok azonosítása a mintában található kópiák számától függ, amit befolyásolhat a mintagyűjtés módja, a beteg paraméterei, a fertőzés stádiuma és különböző interferáló anyagok jelenléte.
- K. A HPV fertőzés ténye nem jelzi citológiai HSIL (súlyos fokú, CIN2 vagy CIN3 típusú, laphám-eredetű intraepiteliális lézió) vagy rejtett, súlyos fokú CIN (cervikális intraepiteliális neoplázia) jelenlétét, és nem következik belőle az sem, hogy CIN2, CIN3 állapot vagy daganat fog kialakulni. A magas kockázatot jelentő HPV törzsekkel fertőzött nők többségénél nem alakul ki CIN2, CIN3 állapot vagy daganat.
- L. A következők zavarhatják a vizsgálat elvégzését, ha a megadottnál nagyobb koncentrációban vannak jelen: hüvelyi síkosítók (Polyquaternium 15-t tartalmazó) 1%-os tömegkoncentrációban, gombaellenes krém (tioconazol-tartalmú) 0,03%-os tömegkoncentrációban, nyálka 0,3%-os tömegkoncentrációban, intravaginális hormonok (progeszteront tartalmazó) 1%-os tömegkoncentrációban, Trichomonas vaginalis 3×10^4 sejt/mL koncentrációban.
- M. A HPV 45 magas koncentrációja csökkentheti az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat képességét a HPV 16 alacsony szintű jelenlétének kimutatására.
- N. Olyan további faktorok, mint a hüvelyfolyás, tamponhasználat stb., valamint a mintagyűjtést érintő változókat nem értékelték.
- O. Ezt az eszközt kizárólag az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat alkalmazásában képzett személy használhatja.
- P. A minták közötti keresztzennyezés álpozitív eredményekhez vezethet. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat átviteli aránya a Tigris DTS System-en és a Panther System-en 0,35%, illetve 0,19% volt a nem klinikai vizsgálatokban meghatározottak szerint.
- Q. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredményét az orvos számára rendelkezésre álló további laboratóriumi és klinikai adatokkal együtt kell értékelni.

Tigris DTS System várt eredményei: A magas kockázatú HPV mRNS prevalenciája

A magas kockázatot jelentő HPV-fertőzések prevalenciája nagymértékben változó, azt számos tényező befolyásolja, melyek közül a legnagyobb hatású az életkor.^{19,20} Számos tanulmány vizsgálta a HPV prevalenciáját a HPV DNS-láncának meghatározásán keresztül, azonban csak néhány tanulmány közölte a prevalenciát a HPV onkogén mRNS-láncának meghatározása alapján. A 14 magas kockázatú HPV-típust kimutató Aptima HPV vizsgálatot értékelő, CLEAR néven ismert prospektív klinikai vizsgálatba széles földrajzi palettát képviselő számos klinikai helyszínről (n=18) válogattak be nőkből álló diverz populációt (az Amerikai Egyesült Államok 10 államából).²¹ Az Aptima HPV vizsgálaton pozitív eredményt mutató, a CLEAR vizsgálatban részt vevő nők mintáit az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatlal értékelték egy külön klinikai vizsgálatban. A HPV 16-os, 18-as és 45-ös, valamint a klinikai vizsgálatban megfigyelt fennmaradó 11 magas kockázatú HPV-típus előfordulását az Aptima HPV-vizsgálat és az Aptima HPV 16 18/45-ös genotípus vizsgálat eredményei alapján összességében, korcsoportonként és vizsgálati helyenként kategorizálták. A bizonytalanul megítélhető atípusos laphámsejtek (ASC-US) és az intraepiteliális lézió és daganat nem található (NILM) populációk eredményeit az 1a. táblázat mutatja be.

1. táblázat: A magas kockázatot jelentő HPV mRNS prevalenciája a különböző populációkban korcsoport és vizsgálati helyszín szerint felosztva, valamint összevont módon

	Pozitivitási arány % (x/n)							
	ASC-US populáció (≥ 21 év)				NILM populáció (≥ 30 év)			
	HPV 16 Poz	HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	11 egyéb HR* Poz	HPV 16 Poz	HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	11 egyéb HR* Poz
Összesen	7,8 (71/912)	5,2 (47/912)	0,3 (3/912)	25,5 (233/912)	0,4 (47/10 846)	0,4 (47/10 846)	0 (0/10 846)	3,9 (421/10 846)
Életkori csoport (év)								
21 és 29 között	13,2 (51/386)	4,9 (19/386)	0,5 (2/386)	38,3 (148/386)	N.a.	N.a.	N.a.	N.a.
30 és 39 között	5,4 (14/257)	7,0 (18/257)	0,4 (1/257)	21,8 (56/257)	0,7 (30/4 188)	0,6 (27/4 188)	0 (0/4 188)	5,3 (221/4 188)
≥ 40	2,2 (6/269)	3,7 (10/269)	0 (0/269)	10,8 (29/269)	0,3 (17/6 658)	0,3 (20/6 658)	0 (0/6 658)	3,0 (200/6 658)
Vizsgálati helyszín								
1	9,0 (27/301)	4,3 (13/301)	0,7 (2/301)	24,9 (75/301)	0,4 (13/3 666)	0,5 (18/3 666)	0 (0/3 666)	3,8 (141/3 666)
2	7,4 (23/310)	6,1 (19/310)	0 (0/310)	26,5 (82/310)	0,5 (18/3 671)	0,5 (17/3 671)	0 (0/3 671)	3,7 (136/3 671)
3	7,0 (21/301)	5,0 (15/301)	0,3 (1/301)	25,2 (76/301)	0,5 (16/3 509)	0,3 (12/3 509)	0 (0/3 509)	4,1 (144/3 509)

N/A = Nem alkalmazható, HR = Magas kockázatú, Pos = Pozitív

* HPV 31-es, 33-as, 35-ös, 39-es, 51-es, 52-es, 56-os, 58-as, 59-es, 66-os és 68-as típusok.

A Tigris DTS System vizsgálati teljesítőképessége

Az Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay-re vonatkozó klinikai vizsgálati terv ThinPrep folyadék alapú citológiai minták esetén

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatot a CLEAR vizsgálat néven ismert prospektív, multicentrikus amerikai klinikai vizsgálat során a beleegyező nőktől levett, beutalással nyert Pap-minták felhasználásával értékelték. A CLEAR vizsgálat az Aptima HPV vizsgálat klinikai teljesítőképességének meghatározására szolgált a 2-es súlyossági fokú cervikális intraepiteliális neoplázia és az ennél súlyosabb cervikális elváltozások (\geq CIN2) azonosítása tekintetében. A nőket a rutinszerű cervikális rákszűrés során kapott beutalással nyert ThinPrep folyadék alapú citológiai eredmények alapján vonták be az ASC-US vagy a NILM vizsgálatba. Az ASC-US vizsgálati csoportba olyan, legalább 21 éves nők kerültek, akiknél a citológia az ASC-US kategóriába sorolható eredményt adott, míg az NILM vizsgálati csoportba olyan, legalább 30 éves nők kerültek, akiknél az NILM kategóriába sorolható citológiai eredmény igazolódott.

18 kiterjedt földrajzi eloszlást mutató, elsődlegesen szülészeti/nőgyógyászati vizsgálati helyszínről származó diverz populáció elemzésére került sor. A CLEAR vizsgálat során a maradék beutalással nyert Pap-mintákat mind az Aptima HPV vizsgálat, mind egy kereskedelmi forgalomban kapható HPV-DNS-tesztel megvizsgálták. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat klinikai vizsgálatához a fennmaradó beutalással nyert Pap-mintákból származó mintákat az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, mind egy kereskedelmi forgalomban kapható HPV-DNS-tesztel megvizsgálták. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat klinikai vizsgálatához a fennmaradó beutalással nyert Pap-mintákból származó mintákat az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, mind egy kereskedelmi forgalomban kapható HPV-DNS-tesztel megvizsgálták.

Az ASC-US vizsgálatban részt vevő valamennyi nőt kolposzkópiára utalták, függetlenül az Aptima HPV-vizsgálat és a kereskedelmi forgalomban kapható HPV-DNS-teszt eredményeitől. Endocervikális curette (ECC) biopszia és cervikális punch biopszia (mind a 4 kvadránsból vett 1-1 biopszia) is történt. Látható elváltozás esetén punch biopszia történt az elváltozásból (direkt módszer, elváltozásonként 1 biopszia), látható elváltozás nélküli kvadránsok esetén a squamokolumnális junkcióból történt a biopszia (random módszer).

Az NILM vizsgálati csoportban az Aptima HPV teszttel és/vagy a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszttel pozitívnak bizonyult nőknél, valamint a mindkét vizsgálat, mind egy kereskedelmi forgalomban kapható HPV-DNS-tesztel megvizsgálták. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat klinikai vizsgálatához a fennmaradó beutalással nyert Pap-mintákból származó mintákat az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, mind egy kereskedelmi forgalomban kapható HPV-DNS-tesztel megvizsgálták. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat klinikai vizsgálatához a fennmaradó beutalással nyert Pap-mintákból származó mintákat az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, mind egy kereskedelmi forgalomban kapható HPV-DNS-tesztel megvizsgálták.

A betegség állapotának meghatározása egy konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján történt, ami legalább 2 patológus általi egyetértéssel alapult. A szakértő patológusok számára elleplezték a nők HPV- és citológiai státuszát, valamint egymás szövettani diagnózisát. A torzítások elkerülése miatt a kutatók, az orvosok és a vizsgált nők sem voltak tisztában az Aptima HPV vizsgálat és a kereskedelemben kapható HPV DNS tesztek eredményével a kolposzkópos vizsgálat lezárultáig.

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat tervezett felhasználásának validálása érdekében az Aptima HPV vizsgálat pozitív eredményének reflexvizsgálatként az ASC-US vizsgálatban és a NILM vizsgálatban az összes értékelhető, az Aptima HPV vizsgálat pozitív eredményével rendelkező nőből származó, a beutalással nyert Pap-minták maradványai alkalmasak voltak az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatra. Értékelték az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat klinikai teljesítményét a \geq CIN2 és a 3-as vagy súlyosabb fokú cervikális intraepiteliális neoplázia (\geq CIN3) kimutatására.

ASC-US ≥ 21 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay-re vonatkozó klinikai teljesítmény ThinPrep folyadék alapú citológiai minták esetén

Összesen 400 értékelhető, 21 éves vagy annál idősebb nő volt az ASC-US citológiai eredményével és az Aptima HPV vizsgálat pozitív eredményével, akiknek a beutalással nyert Pap-mintái alkalmasak voltak az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatra. Ezek közül 46 nőnél nem állt rendelkezésre beutalással nyert Pap-minta a vizsgálathoz, és 6 nőnél nem volt megállapítható a betegség diagnózisa; mindannyiukat kizárták az elemzésből. A fennmaradó 348 értékelhető, végleges betegségállapotú nőnek érvényes Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredménye volt az Aptima HPV vizsgálat pozitív eredménye alapján végzett reflexvizsgálat alapján. Hatvanhét (67) beteg esetében igazolódott ≥CIN2 elváltozás és huszonkilenc (29) esetben ≥CIN3 elváltozás.

A 348 értékelhető nő közül, akiknél az Aptima HPV-vizsgálat pozitív eredményt mutatott, 117 nőnél az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat pozitív eredményt mutatott, ami HPV 16 és/vagy HPV 18/45 jelenlétét jelezte; 231 nőnél negatív eredményt mutatott, ami az Aptima HPV-vizsgálat által kimutatott másik 11 magas kockázatú HPV-típus (azaz a 31-es, 33-as, 35-ös, 39-es, 51-es, 52-es, 56-os, 58-as, 59-es, 66-os és 68-as HPV-típusok közül egy vagy több jelenlétét jelezte. A CLEAR vizsgálat során további 545 értékelhető, 21 éves vagy idősebb, ASC-US citológiai eredménnyel rendelkező nő esetében az Aptima HPV-vizsgálat eredménye negatív lett. Az Aptima HPV-vizsgálat negatív eredménye azt jelzi, hogy a 14 magas kockázatú HPV-típus egyike sincs jelen, és az elemzés céljából az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat negatívnak minősült. A ≥CIN2 és a ≥CIN3 elváltozás prevalenciája az ASC-US citológiai eredménnyel rendelkező nők között rendre 8,8% és 3,7% volt. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredményei az Aptima HPV vizsgálat eredménye révén, illetve a konszenzusos szövettani felülvizsgálati testület diagnózisa a 2a. táblázatban kerül bemutatásra.

2. táblázat: ASC-US ≥ 21 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményei a konszenzusos szövettani felülvizsgálati testület diagnózisa szerint

Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT vizsgálat eredménye*	Értelmezés	A konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózis						
			Meghatározhatatlan**	Normál	CIN1	CIN2	CIN3	Daganat	Összesen
Pozitív	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Neg	HPV 16 Poz	1	27	18	11	14	0	71
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 18/45 Poz	3	23	14	3	3	1	47
	HPV 16 Poz, HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	2	125	73	23	10	0	233
Összesen			6	176	105	38	28	1	354
Negatív	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	13	458	75	8	4	0	558
Összesen			19	634	180	46	32	1****	912

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, CIN1 = 1. fokú cervikális intraepithelialis neoplázia, HR = magas kockázatú, Neg = Negatív, Pos = Pozitív

*Minden minta végleges eredményt adott (a végső teszt alkalmával vagy az első érvénytelen eredmény eljárás szerinti kiküszöbölésével).

**19 nő vett részt kolposzkópiás vizsgálaton, de a diagnózist a következő okok miatt nem lehetett megállapítani: < 5 biopsziás mintát nyertek, mindegyik szövettani eredménye normális/CIN1 (n=15), nem gyűjtöttek biopsziát (n=3), és a biopsziás preparátum elveszett (n=1).

***Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

****Egy nőnél in situ adenocarcinoma igazolódott (AIS).

A betegség abszolút kockázatát (\geq CIN2 és \geq CIN3) az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredménye és az Aptima HPV vizsgálat eredménye alapján a 3a. táblázat szemlélteti. A 16-os, 18-as és/vagy 45-ös HPV-típussal rendelkező nőknél a \geq CIN2 kockázata 29,1% volt, szemben a többi 11 magas kockázatú HPV-típus közül egy vagy több típussal rendelkező nők 14,3%-ával és a magas kockázatú HPV-típusokkal nem rendelkező nők 2,2%-ával. Az abszolút kockázatokat korcsoportonként a 4a. táblázat szemlélteti.

3. táblázat: ASC-US \geq 21 éves populáció: Az \geq CIN2 és \geq CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez

Aptima HPV Teszt eredménye	AHPV-GT Teszt eredménye	Értelmezés	\geq CIN2	\geq CIN3
			Abszolút kockázat (95%-os CI)	Abszolút kockázat (95%-os CI)
Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	29,1 (34/117) (22,4, 36,0)	16,2 (19/117) (11,4, 21,1)
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	35,7 (25/70) (26,1, 45,9)	20,0 (14/70) (12,6, 28,0)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	15,9 (7/44) (7,2, 28,3)	9,1 (4/44) (2,9, 19,5)
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	14,3 (33/231) (10,9, 17,9)	4,3 (10/231) (2,4, 6,8)
	Poz vagy Neg	HR HPV Poz	19,3 (67/348) (17,1, 21,3)	8,3 (29/348) (6,9, 9,4)
Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	2,2 (12/545) (1,2, 3,5)	0,7 (4/545) (0,2, 1,6)
Prevalencia			8,8% (79/893)	3,7% (33/893)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

4. táblázat: ASC-US ≥ 21 éves populáció: Az ≥CIN2 és ≥CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez korcsoportonként

	Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT Teszt eredménye	Értelmezés	≥CIN2	≥CIN3
				Abszolút kockázat (95%-os CI)	Abszolút kockázat (95%-os CI)
21 és 29 év között	Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	26,8 (19/71) (18,3, 35,7)	15,5 (11/71) (9,3, 21,8)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	28,0 (14/50) (17,5, 39,6)	18,0 (9/50) (9,9, 26,9)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	15,8 (3/19) (3,7, 36,3)	5,3 (1/19) (0,2, 22,5)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	17,0 (25/147) (12,6, 21,5)	5,4 (8/147) (2,8, 8,5)
		Poz vagy Neg	HR HPV Poz	20,2 (44/218) (17,6, 22,5)	8,7 (19/218) (7,1, 9,8)
	Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	3,6 (6/165) (1,5, 6,9)	0,6 (1/165) (0,0, 2,7)
Prevalencia				13,1% (50/383)	5,2% (20/383)
30 és 39 év között	Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	32,3 (10/31) (19,0, 45,9)	16,1 (5/31) (7,0, 25,4)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	18,8 (3/16) (3,0, 40,6)	12,5 (2/16) (1,3, 30,8)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	12,7 (7/55) (6,2, 20,5)	3,6 (2/55) (0,6, 9,1)
		Poz vagy Neg	HR HPV Poz	19,8 (17/86) (15,1, 23,9)	8,1 (7/86) (4,7, 10,3)
	Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,2 (2/167) (0,2, 3,5)	0,6 (1/167) (0,0, 2,3)
Prevalencia				7,5% (19/253)	3,2% (8/253)
≥ 40 év	Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	66,7 (4/6) (27,1, 93,5)	33,3 (2/6) (6,2, 69,2)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	11,1 (1/9) (0,5, 39,7)	11,1 (1/9) (0,5, 37,1)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	3,4 (1/29) (0,1, 14,0)	0 (0/29) (0,0, 8,2)
		Poz vagy Neg	HR HPV Poz	13,6 (6/44) (6,5, 20,6)	6,8 (3/44) (1,8, 11,4)
	Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,9 (4/213) (0,6, 3,4)	0,9 (2/213) (0,1, 2,0)
Prevalencia				3,9% (10/257)	1,9% (5/257)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

A betegség relatív kockázatát az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat pozitív kontra negatív eredményeire vonatkozóan az 5a. táblázat szemlélteti. Azoknál a nőknél, akiknél a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa jelen volt, 13,2-szer nagyobb valószínűséggel fordult elő \geq CIN2 és 22,1-szer nagyobb valószínűséggel \geq CIN3, mint azoknál a nőknél, akiknél nem volt jelen magas kockázatú HPV-típus. Azoknál a nőknél, akiknél a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa jelen volt, 2,0-szer nagyobb valószínűséggel fordult elő \geq CIN2 és 3,8-szor nagyobb valószínűséggel \geq CIN3, mint azoknál, akiknél a többi 11 magas kockázatú HPV-típus közül egy vagy több volt jelen.

5. táblázat: ASC-US \geq 21 éves populáció: Az \geq CIN2 és \geq CIN3 relatív kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez

Az Aptima vizsgálat eredményének értelmezése*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatív kockázat (95%-os CI)	Relatív kockázat (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív kontra HR HPV negatív	13,2 (7,0, 24,7)	22,1 (7,7, 63,8)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív kontra Egyéb HR HPV pozitív	2,0 (1,3, 3,1)	3,8 (1,8, 7,8)
Egyéb HR HPV pozitív kontra HR HPV negatív	6,5 (3,4, 12,3)	5,9 (1,9, 18,6)
HR HPV pozitív kontra HR HPV negatív	8,7 (4,8, 15,9)	11,4 (4,0, 32,0)
Prevalencia	8,8% (79/893)	3,7% (33/893)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

A valószínűségi arányokat (\geq CIN2 és \geq CIN3) az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredménye alapján a 6a. táblázat mutatja. A 16-os, 18-as és/vagy 45-ös HPV-típusok 4,2-szer nagyobb valószínűséggel fordultak elő \geq CIN2-ben szenvedő, és 5,1-szer nagyobb valószínűséggel \geq CIN3-ban szenvedő nőknél.

6. táblázat: ASC-US \geq 21 éves populáció: Az \geq CIN2 és \geq CIN3 valószínűségi arányai az Aptima HPV 16 18/45 genotípus és az Aptima HPV vizsgálat eredményei szerint

Az Aptima vizsgálat eredményének értelmezése*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Valószínűségi arány (95%-os CI)	Valószínűségi arány (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív	4,2 (3,0, 5,8)	5,1 (3,4, 6,9)
Egyéb HR HPV pozitív	1,7 (1,3, 2,3)	1,2 (0,6, 1,9)
HR HPV negatív	0,2 (0,1, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

NILM \geq 30 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay-re vonatkozó klinikai teljesítmény ThinPrep folyadék alapú citológiai minták esetén

Összesen 540 értékelhető, 30 éves vagy annál idősebb nő volt az NILM citológiai eredményével és az Aptima HPV vizsgálat pozitív eredményével, akiknek a beutalással nyert Pap-mintái alkalmasak voltak az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatra. Ezek közül 25 nőnél nem állt rendelkezésre beutalással nyert Pap-minta a vizsgálathoz; mindannyiukat kizárták az elemzésből. A fennmaradó 515 értékelhető nő rendelkezett érvényes Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredményekkel. Ezek közül 317-en vettek részt kolposzkópián. Tizenöt (15) nőnél azonosítottak \geq CIN2 elváltozást, míg 10 nőnél \geq CIN3 elváltozást; 283 nőnél normál/CIN1 szövettani eredmény, 19 nőnél pedig meghatározhatatlan betegségállapot igazolódott.

A 298 értékelhető nő közül, akiknél a betegség állapota egyértelmű volt, és az Aptima HPV vizsgálat pozitív eredményt mutatott, 61-nél az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat pozitív eredményt mutatott, ami a HPV 16 és/vagy HPV 18/45 jelenlétét jelezte; 237-nél az eredmény negatív volt, ami a többi 11 magas kockázatú HPV-típus közül egy vagy több jelenlétét jelezte. A CLEAR vizsgálat során további 505 értékelhető, 30 éves vagy idősebb, NILM citológiai eredménnyel és egyértelmű betegségállapottal rendelkező nő esetében az Aptima HPV vizsgálat eredménye negatív lett. Az Aptima HPV vizsgálat negatív eredménye azt jelzi, hogy a 14 magas kockázatú HPV-típus egyike sincs jelen, és az elemzés céljából az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat negatívnak minősült. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredményei az Aptima HPV vizsgálat eredménye révén, illetve a konszenzusos szövettani felülvizsgálati testület diagnózisa a 7a. táblázatban kerül bemutatásra.

7. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményei a konszenzusos szövettani felülvizsgálati testület diagnózisa szerint

Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT vizsgálat eredménye*	Értelmezés	A konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózis						
			Meghatározhatatlan**	Normál	CIN1	CIN2	CIN3	Daganat	Összesen
Pozitív	HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	HPV 16 Poz	2	27	0	0	3	1	33
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 18/45 Poz	1	26	1	1	0	2	31
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	0	0	0	0	0	0	0
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	16	218	11	4	4	0	253
Összesen			19	271	12	5	7	3	317
Negatív	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	25	483	17	4	1	0	530
Összesen			44	754	29	9	8	3****	847

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív

*Minden minta érvényes végső eredményt adott (az első teszt alkalmával vagy az első érvénytelen eredmény eljárásrend szerinti kiküszöbölésével).

**44 nő vett részt kolposzkópiás vizsgálaton, de a diagnózist a következő okok miatt nem lehetett megállapítani: nem sikerült konszenzusra jutni a nem megfelelő minták miatt (n=28), nem gyűjtöttek biopsziát a háttérben álló tényezők miatt (n=13), hiba miatt nem gyűjtöttek biopsziát vagy nem vizsgálták felül (n=3).

***Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

****Három nőnél in situ adenocarcinoma igazolódott (AIS).

Az Aptima HPV vizsgálat pozitív eredményével és az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredményével rendelkező 515 nő közül 217 nőnek volt igazolatlan (beleértve a bizonytalan is) betegségállapota (8a. táblázat). Az eredeti vizsgálatban (CLEAR) az Aptima HPV vizsgálat negatív eredményével rendelkező 10 331 nő közül 9826-nak nem volt igazolt betegségállapota. Mivel azon nők esetén, akiknél mind az Aptima HPV teszt, mind a kereskedelmi forgalomban kapható HPV DNS teszt negatívnak bizonyult, csak véletlenszerűen kiválasztott esetekben végeztek kolposzkópiát, a nem megerősített állapot aránya nagy volt ebben a csoportban (96,6%). A megerősítési torzítás korrekciója érdekében egy többszörös adathiány-pótlási módszer segítségével megbecsülték azon nők számát, akiknél betegség került volna azonosításra a kolposzkópia elvégzése esetén. Mind a megerősítési torzítás alapján korrigált, mind a korrigálatlan teljesítőképesség-becslés azon 803 nő eredményén alapult, akinél a vizsgálat során betegséget azonosítottak.

8. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: Az értékelhető NILM nők osztályozása az Aptima HPV vizsgálat, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, a HPV DNS teszt eredményei, a betegség állapota (\geq CIN2 és \geq CIN3) és a betegség igazolási állapota alapján

Az Aptima HPV vizsgálat eredménye*	Az AHPV-GT vizsgálat eredménye*	HPV DNS teszt	Nők összesített száma	Betegség megerősített állapota: \geq CIN2		Betegség megerősített állapota: \geq CIN3		Nem megerősített állapot
				Nők száma az adott betegséggel (\geq CIN2)	Nők száma az adott betegség nélkül (\geq CIN2)	Nők száma az adott betegséggel (\geq CIN3)	Nők száma az adott betegség nélkül (\geq CIN3)	Ismeretlen betegségállapotú nők (% ismeretlen)
Pozitív	Pozitív	Pozitív	83	6	48	5	49	29 (34,9%)
	Pozitív	Negatív	9	1	5	1	5	3 (33,3%)
	Pozitív	Nincs eredmény**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negatív	Pozitív	271	7	171	4	174	93 (34,3%)
	Negatív	Negatív	137	1	52	0	53	84 (61,3%)
	Negatív	Nincs eredmény**	13	0	6	0	6	7 (53,8%)
Összesen			515	15	283	10	288	217 (42,1%)
Negatív	N.a.***	Pozitív	306	3	178	1	180	125 (40,8%)
	N.a.***	Negatív	9 420	1	322	0	323	9 097 (96,6%)
	N.a.***	Nincs eredmény**	605	1	0	0	1	604 (99,8%)
Összesen			10 846	20	783	11	792	10 043 (92,6%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, N/A = nem alkalmazható

*Minden minta érvényes végső eredményt adott (az első teszt alkalmazásával vagy az első érvénytelen eredmény eljárásrend szerinti kiküszöbölésével).

**620 nő esetében, akiknél elvégezték az Aptima HPV vizsgálatot, a citológiai minta elégtelen mennyisége miatt nem történt elsődleges HPV DNS teszt.

***Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

A betegség (\geq CIN2 és \geq CIN3) korrigált abszolút kockázatát az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredménye és az Aptima HPV vizsgálat eredménye alapján a 9a. táblázata mutatja. A 16-os, 18-as és/vagy 45-ös HPV-típussal rendelkező nőknél a \geq CIN2 kockázata 12,6% volt, szemben a többi 11 magas kockázatú HPV-típus közül egy vagy több típus jelenlétével rendelkező nők 3,4%-ával és a magas kockázatú HPV-típusok nélkül jelen lévő nők 0,6%-ával. A betegség nem korrigált abszolút kockázatát összességében a 9a. táblázatb korcsoportonként pedig a 10a. táblázat mutatja.

9a. táblázat: NILM ≥ 30 éves populáció: Az ≥CIN2 és ≥CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez korcsoportonként (megerősítési torzítás által korrigált becslések)

Aptima HPV Teszt eredménye	AHPV-GT Teszt eredménye	Értelmezés	≥CIN2	≥CIN3
			Abszolút kockázat (95%-os CI)	Abszolút kockázat (95%-os CI)
Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	12,6 (3,7, 21,4)	9,5 (2,1, 16,8)
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	14,5 (2,1, 26,9)	12,1 (0,7, 23,4)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	10,7 (0,0, 22,5)	6,9 (0,0, 16,2)
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	N.a.	N.a.
	HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	3,4 (1,2, 5,6)	1,8 (0,1, 3,5)
	Poz vagy Neg	HR HPV Poz	5,0 (2,6, 7,5)	3,2 (1,3, 5,2)
Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,6 (0,1, 1,2)	0,4 (0,0, 0,7)
Prevalencia			0,9%	0,5%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív, N/A = nem alkalmazható
*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

9b. táblázat: NILM ≥ 30 éves populáció: Az ≥CIN2 és ≥CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez (nem korrigált becslések)

Aptima HPV Teszt eredménye	AHPV-GT Teszt eredménye	Értelmezés	≥CIN2	≥CIN3
			Abszolút kockázat (95%-os CI)	Abszolút kockázat (95%-os CI)
Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	11,5 (7/61) (5,4, 18,9)	9,8 (6/61) (4,6, 15,2)
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	12,9 (4/31) (4,0, 26,0)	12,9 (4/31) (4,3, 23,8)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	10,0 (3/30) (2,4, 23,0)	6,7 (2/30) (0,8, 17,7)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	N.a. (0/0)	N.a. (0/0)
	HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	3,4 (8/237) (1,7, 5,3)	1,7 (4/237) (0,6, 3,2)
	Poz vagy Neg	HR HPV Poz	5,0 (15/298) (3,6, 6,2)	3,4 (10/298) (2,3, 3,9)
Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,0 (5/505) (0,4, 1,9)	0,2 (1/505) (0,0, 0,9)
Prevalencia			2,5% (20/803)	1,4% (11/803)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív, N/A = nem alkalmazható
*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

10. táblázat: NILM ≥ 30 éves populáció: Az \geq CIN2 és \geq CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez korcsoportonként (nem korrigált becslések).

	Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT Teszt eredménye	Értelmezés	\geq CIN2	\geq CIN3
				Abszolút kockázat (95%-os CI)	Abszolút kockázat (95%-os CI)
30 és 39 év között	Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	8,8 (3/34) (2,2, 17,8)	5,9 (2/34) (1,0, 13,3)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	0,0 (0/17) (0,0, 15,5)	0,0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	17,6 (3/17) (3,2, 35,4)	11,8 (2/17) (1,3, 27,0)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	N.a. (0/0)	N.a. (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	4,0 (5/124) (1,7, 6,2)	2,4 (3/124) (0,7, 4,2)
		Poz vagy Neg	HR HPV Poz	5,1 (8/158) (3,2, 6,1)	3,2 (5/158) (1,5, 4,0)
	Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,5 (1/217) (0,0, 1,9)	0,5 (1/217) (0,0, 1,7)
Prevalencia				2,4% (9/375)	1,6% (6/375)
≥ 40 év	Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	14,8 (4/27) (4,7, 27,3)	14,8 (4/27) (5,1, 22,8)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	28,6 (4/14) (6,3, 50,7)	28,6 (4/14) (6,4, 46,5)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	0,0 (0/13) (0,0, 20,1)	0,0 (0/13) (0,0, 17,1)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	N.a. (0/0)	N.a. (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	2,7 (3/113) (0,7, 5,8)	0,9 (1/113) (0,0, 3,1)
		Poz vagy Neg	HR HPV Poz	5,0 (7/140) (2,6, 7,0)	3,6 (5/140) (1,9, 4,2)
	Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,4 (4/288) (0,5, 2,5)	0,0 (0/288) (0,0, 0,8)
Prevalencia				2,6% (11/428)	1,2% (5/428)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív, N/A = nem alkalmazható
*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

A betegség relatív kockázatát az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat pozitív kontra negatív eredményeire vonatkozóan a 11a. táblázat (megerősítési torzítás által korrigált) és a 12a. táblázat (nem korrigált) szemlélteti. Azoknál a nőknél, akiknél a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa jelen volt, 20,9-szer nagyobb valószínűséggel fordult elő \geq CIN2 és 29,4-szer nagyobb valószínűséggel \geq CIN3, mint azoknál a nőknél, akiknél nem volt jelen magas kockázatú HPV-típus. Azoknál a nőknél, akiknél a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa jelen volt, 3,7-szer nagyobb valószínűséggel fordult elő \geq CIN2 és 5,3-szor nagyobb valószínűséggel \geq CIN3, mint azoknál, akiknél a többi 11 magas kockázatú HPV-típus közül egy vagy több volt jelen.

11. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: A \geq CIN2 és \geq CIN3 relatív kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez korcsoportonként (megerősítési torzítás által korrigált becslések)

Az Aptima vizsgálati teszt értelmezése*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatív kockázat (95%-os CI)	Relatív kockázat (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 Poz kontra HR HPV Neg	20,9 (6,3, 69,3)	29,4 (7,2, 120,8)
HPV 16 és/vagy 18/45 Poz kontra Egyéb HR HPV Poz	3,7 (1,5, 9,5)	5,3 (1,5, 18,2)
Egyéb HR HPV Poz kontra HR HPV Neg	5,6 (1,8, 17,7)	5,6 (1,2, 26,0)
HR HPV Poz kontra HR HPV Neg	8,5 (2,9, 24,8)	10,1 (2,7, 38,2)
Prevalencia	0,9%	0,5%

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

12. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: Az \geq CIN2 és \geq CIN3 relatív kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez (nem korrigált becslések).

Az Aptima vizsgálati teszt értelmezése*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatív kockázat (95%-os CI)	Relatív kockázat (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 Poz kontra HR HPV Neg	11,6 (3,8, 35,4)	49,7 (6,1, 406)
HPV 16 és/vagy 18/45 Poz kontra Egyéb HR HPV Poz	3,4 (1,3, 9,0)	5,8 (1,7, 20,0)
Egyéb HR HPV Poz kontra HR HPV Neg	3,4 (1,1, 10,3)	8,5 (1,0, 75,8)
HR HPV Poz kontra HR HPV Neg	5,1 (1,9, 13,8)	16,9 (2,2, 132)
Prevalencia	2,5% (20/803)	1,4% (11/803)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

A valószínűségi arányokat (\geq CIN2 és \geq CIN3) az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredménye alapján a 13a. táblázat (megerősítési torzítás által korigált) és a 14a. táblázat (nem korigált) mutatja. A 16-os, 18-as és/vagy 45-ös HPV-típusok 17,1-szer nagyobb valószínűséggel fordultak elő \geq CIN2-ben szenvedő, és 21,9-szer nagyobb valószínűséggel \geq CIN3-ban szenvedő nőknél.

13. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: A \geq CIN2 és \geq CIN3 valószínűségi arányai az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez korcsoportonként (megerősítési torzítás által korigált becslések)

Az Aptima vizsgálati teszt értelmezése*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Valószínűségi arány (95%-os CI)	Valószínűségi arány (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 Pos (poz.)	17,1 (6,2, 46,9)	21,9 (7,3, 65,2)
Egyéb HR HPV Poz	4,2 (1,7, 10,1)	3,8 (1,2, 12,6)
HR HPV negatív	0,7 (0,5, 1,0)	0,7 (0,4, 1,1)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú, Pos = Pozitív

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

14. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: A \geq CIN2 és \geq CIN3 valószínűségi arányai az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez korcsoportonként (nem korigált becslések)

Az Aptima vizsgálati teszt értelmezése*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Valószínűségi arány (95%-os CI)	Valószínűségi arány (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 Poz	5,1 (2,3, 9,1)	7,9 (3,5, 12,9)
Egyéb HR HPV Poz	1,4 (0,7, 2,2)	1,2 (0,4, 2,3)
HR HPV negatív	0,4 (0,1, 0,7)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú, Pos = Pozitív

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatra vonatkozó klinikai teljesítmény SurePath folyadék alapú citológiai minták esetén

Egy vagy több abnormális Papanicolau-teszt, HPV-fertőzés vagy egyéb ok miatt követéses vizsgálatra küldött kanadai nőktől történt SurePath folyadék alapú citológiai mintagyűjtés. Minden minta egy alikvotját (0,5 mL) átvitték egy Aptima mintaátviteli csőbe, majd Aptima Transfer oldattal kezelték. Minden minta egyetlen példányát vizsgálták az Aptima HPV vizsgálat (n=494). A pozitív mintákat ezután az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat (n=557). A betegség abszolút kockázatát (\geq CIN3) az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményei alapján a 15a. táblázat szemlélteti. Hasonló eredményeket mutat a kereskedelmi forgalomban kapható HPV PCR-teszt a többi magas kockázatú genotípustól, amely külön megkülönbözteti a HPV 16-os és HPV 18-as vírusokat, de a HPV 45-öst nem. A betegség relatív kockázatát a genotípus pozitív és negatív eredményei esetében a 16a. táblázat mutatja az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és a HPV PCR-teszt esetében.

15. táblázat: A \geq CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és egy kereskedelmi forgalomban kapható HPV PCR-teszt eredményei esetén

HR HPV Eredmény	Genotípus eredmény	Értelmezés	Aptima abszolút kockázat \geq CIN3 (95%-os CI)	HPV PCR abszolút kockázat \geq CIN3 (95%-os CI)
Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45* Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45* Poz	14,6 (9,6–19,5)	14,4 (10,4–18,1)
	HPV 16 Poz és HPV 18/45* Neg	Csak HPV 16 poz	19,4 (12,0–26,8)	16,8 (11,6–21,9)
	HPV 16 Neg és/vagy HPV 18/45* Poz	Csak HPV 18/45* Poz	3,3 (0,1–13,8)	7,1 (1,0–18,8)
	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45* Poz	HPV 16 és HPV 18/45* Poz	25,0 (1,3–75,2)	14,3 (0,7–49,9)
	HPV 16 Neg és/vagy HPV 18/45* Neg	Egyéb HR HPV Poz	2,5 (1,4–3,7)	2,1 (1,1–3,3)
	Poz vagy Neg	HR HPV Poz	9,8 (8,1–11,2)	8,5 (7,0–9,5)
Negatív**	HPV 16 Neg és/vagy HPV 18/45* Neg	HR HPV Neg	1,0 (0,2–2,4)	1,1 (0,3–2,8)
Prevalencia (%)			4,9%	5,0%

HR = magas kockázatú, Pos = Pozitív, Neg = Negatív

*A HPV PCR teszt csak a HPV 16-os és HPV 18-as vírusokat különbözteti meg a többi 12 magas kockázatú genotípustól, beleértve a HPV 45-öst is.

**Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

16. táblázat: A \geq CIN3 relatív kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és egy kereskedelmi forgalomban kapható HPV PCR-teszt eredményei esetén

Az Aptima vizsgálat eredménye		HPV PCR teszt eredményei	
A teszt értelmezése	Relatív kockázat \geq CIN3 (95%-os CI)	A teszt értelmezése	Relatív kockázat \geq CIN3 (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív kontra HR HPV negatív	14,8 (4,3–50,3)	HPV 16 és/vagy 18 pozitív kontra HR HPV negatív	12,6 (3,8–41,9)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív kontra egyéb HR HPV pozitív	2,0 (0,8–4,6)	HPV 16 és/vagy 18 pozitív kontra egyéb HR HPV pozitív	3,9 (1,6–9,5)
Egyéb HR HPV pozitív kontra HR HPV negatív	7,5 (2,0–28,6)	Egyéb HR HPV pozitív kontra HR HPV negatív	3,2 (0,8–12,8)
HR HPV pozitív kontra HR HPV negatív	10,0 (3,0–32,7)	HR HPV pozitív kontra HR HPV negatív	7,4 (2,3–24,3)
Prevalencia	4,9%	Prevalencia	5,0%

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat klinikai teljesítőképessége cervikális mintagyűjtés és transzportminták alkalmazása esetén

A CSCT-mintákat a rutinszerű szűrővizsgálatok vagy nyomonkövetési vizsgálatok során vették le a nőktől, és az Aptima HPV vizsgálatot tesztelték őket. A pozitív Aptima HPV vizsgálat eredménnyel rendelkező maradék CSCT-mintákat (n=378) az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatot tesztelték a Tigris DTS System-en). Az egyes minták HPV-genotípusát DNS-genotipizáló teszt segítségével határozták meg. A genotipizáló tesztek (DNS és Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat) között eltérő eredményeket mutató mintákat validált reverz-transzkriptáz PCR szekvenáló teszttel vizsgálták a HPV 16-os, HPV 18-as és HPV 45-ös státuszuk tisztázása érdekében. Meghatározták az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat klinikai egyezését (pozitív és negatív) a magas kockázatú HPV 16-os, 18-as és 45-ös vírus kimutatására. Az eredményeket a 17a. táblázat mutatja.

17. táblázat: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat klinikai egyezése a Tigris DTS System-en a magas kockázatú HPV 16-os, 18-as és 45-ös kimutatására a CSCT mintákban

		Referenciamódszer				Összesen
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	
Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat	HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	125	0	1	0	126
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	0	43	0	1	44
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	0	0	8	1	9
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	1	1	0	197	199
	Összesen	126	44	9	199	378

Pos = pozitív, Neg = negatív

Pozitív megfelelés: 98,3% (176/179) (95%-os CI: 95,2, 99,4)

Negatív megfelelés 99,0% (197/199) (95%-os CI: 96,4, 99,7)

Analitikai érzékenység

A kimutatási határ (LOD) a klinikai küszöbértéknél az a koncentráció, amely az esetek 95%-ában pozitív (a klinikai küszöbérték felett). Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat LOD-értékét olyan egyedi negatív klinikai ThinPrep folyékony citológiai minták vizsgálatával határozták meg, amelyeket különböző koncentrációjú HPV *in vitro* transzkriptumokkal adalékoltak. Minden koncentráció esetén harminc példányon végezték el a tesztet három különböző reagenstétellel, ami összesen 90 tesztpéldányt tesz ki. A tesztelés 6 napon át tartott, naponta 3 futtatással, és egy adott genotípusból 5 ismétléssel minden egyes futtatásban. A 95%-os kimutatási határ (18a. táblázat) számítása az egyes hígítási panelek pozitív eredményei alapján, Probit-regresszióanalízis alkalmazásával történt.

18. táblázat: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat kimutatási határa a klinikai küszöbértéknél

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

**in vitro* transzkriptumok esetén másolat/reakció, sejtvonalak esetén sejt/reakció

A teszt pontossága

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat pontosságát két vizsgálat értékelte, melyek ugyanazt a 22 elemű panelt használták fel. Az 1. vizsgálat a vizsgálat reprodukálhatóságát hivatott tesztelni 3 külső vizsgálati helyszínen. A 2. vizsgálatot házon belül végezték el a laboratóriumon belüli pontosság meghatározására. A panel 14 HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív tagot foglalt magában, akiknek a koncentrációja elérte vagy meghaladta a vizsgálat kimutatási határát (várható pozitivitás: $\geq 95\%$), 5 HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív tagot, akiknek a koncentrációja a vizsgálat kimutatási határa alatt volt (várható pozitivitás: $>0\%$ és $<25\%$ között), és 3 HPV-negatív tagot. A HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív paneltagokat HPV-vel fertőzött tenyésztett sejtek (SiHa, HeLa és MS751; ATCC, Manassas, Virginia) összevont ThinPrep folyékony citológiai maradványmintákba történő bejuttatásával vagy HPV 16, 18 és/vagy 45 klinikai minta összesített ThinPrep folyékony citológiai maradványmintákba történő adalékolásával állították elő. A panel HPV-negatív elemeit összesített ThinPrep folyékony citológiai mintákból állították elő.

Az 1. vizsgálatban a 3 vizsgálati helyszín mindegyikén 2 kezelő (helyszínenként 1 műszer) 3 napon keresztül naponta 2 Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatot végzett. A vizsgálatra 1 reagenstétel felhasználásával került sor. Minden munkalista a reprodukálhatósági panel elemeinek 3 ismétlését tartalmazta. A panel minden egyes eleme esetén 108 egyedi mintacsövet teszteltek (3 vizsgálati helyszín x 1 berendezés x 2 kezelő x 1 tétel x 2 munkalista naponta x 3 nap x 3 példány). A 2. tanulmány során a belső tesztelést 20 nap alatt végezték el, ezalatt a panel minden egyes elemére 162 reakció jutott (1 vizsgálati helyszín x 3 berendezés x 3 operátor x 3 tétel x 2 munkalista x 3 példány).

A panel tagjait a 19a. táblázata és a 19a. táblázatb ismerteti, a HPV 16 és a HPV 18/45 esetében a várt eredményekkel való egyezés összegzésével együtt.

19a. táblázat: Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat 1. és 2. precizitási vizsgálat: Panel leírása és százalékos egyezés a HPV 16 várt eredményeivel

Panel leírása (sejtek/reakció)	HPV 16 Várt eredmény	Százalékos egyezés (95%-os CI)	
		1. vizsgálat (3 vizsgálati helyszín)	2. vizsgálat (1 vizsgálati helyszín)
SiHa sejtek (3,0 sejt)	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HeLa sejtek (0,6 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 sejtek (11,0 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
1-es HPV 16 klinikai minta	Pozitív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
1-es HPV 18/45 klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa sejtek (1,6 sejt) és HeLa sejtek (3,3 sejt)	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa sejtek (1,6 sejt) és MS751 sejtek (42,5 sejt)	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
SiHa sejtek (15,7 sejt) és HeLa sejtek (0,3 sejt)	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa sejtek (15,7 sejt) és MS751 sejtek (4,3 sejt)	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa sejtek (1,6 sejt)	Pozitív	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
HeLa sejtek (0,3 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
MS751 sejtek (4,3 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
2-es HPV 16 klinikai minta	Pozitív	97,2 (104/107) (92,1, 99,0)	94,4 (152/161) (88,7, 97,0)
2-es HPV 18/45 klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa sejtek (0,1 sejt)	Negatív	85,2 (92/108) (77,3, 90,7)	84,6 (137/162) (78,2, 89,3)
HeLa sejtek (0,02 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 sejtek (0,04 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
3-as HPV 16 klinikai minta	Negatív	95,4 (103/108) (89,6, 98,0)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
3-as HPV 18/45 klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
1-es HPV-negatív klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
2-es HPV-negatív klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
3-as HPV-negatív klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = eredmény konfidenciaintervalluma

Megjegyzés: A százalékos egyezést befolyásolhatták a adalékolás, a hígítás és/vagy az alikvótálás eltérései.

19b. táblázat: Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat 1. és 2. precizitási vizsgálat: Panel leírása és százalékos egyezés a HPV 18/45 várt eredményeivel

Panel leírása (sejtek/reakció)	Százalékos egyezés (95%-os CI)		
	HPV 18/45 várt eredmény	1. vizsgálat (3 vizsgálati helyszín)	2. vizsgálat (1 vizsgálati helyszín)
SiHa sejtek (3,0 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
HeLa sejtek (0,6 sejt)	Pozitív	93,5 (101/108) (87,2, 96,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
MS751 sejtek (11,0 sejt)	Pozitív	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	92,6 (150/162) (87,5, 95,7)
1-es HPV 16 klinikai minta	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
1-es HPV 18/45 klinikai minta	Pozitív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
SiHa sejtek (1,6 sejt) és HeLa sejtek (3,3 sejt)	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa sejtek (1,6 sejt) és MS751 sejtek (42,5 sejt)	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
SiHa sejtek (15,7 sejt) és HeLa sejtek (0,3 sejt)	Pozitív	63,9 (69/108) (54,5, 72,3)	67,7 (109/161) (60,1, 74,4)
SiHa sejtek (15,7 sejt) és MS751 sejtek (4,3 sejt)	Pozitív	98,1 (106/108) (93,5, 99,5)	92,0 (149/162) (86,8, 95,3)
SiHa sejtek (1,6 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HeLa sejtek (0,3 sejt)	Pozitív	71,3 (77/108) (62,1, 79,0)	92,5 (149/161) (87,4, 95,7)
MS751 sejtek (4,3 sejt)	Pozitív	86,1 (93/108) (78,3, 91,4)	69,1 (112/162) (61,6, 75,7)
2-es HPV 16 klinikai minta	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	99,4 (160/161) (96,6, 99,9)
2-es HPV 18/45 klinikai minta	Pozitív	88,0 (95/108) (80,5, 92,8)	79,6 (129/162) (72,8, 85,1)
SiHa sejtek (0,1 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HeLa sejtek (0,02 sejt)	Negatív	92,6 (100/108) (86,1, 96,2)	86,4 (140/162) (80,3, 90,9)
MS751 sejtek (0,04 sejt)	Negatív	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
3-as HPV 16 klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
3-as HPV 18/45 klinikai minta	Negatív	80,6 (87/108) (72,1, 86,9)	81,5 (132/162) (74,8, 86,7)
1-es HPV-negatív klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
2-es HPV-negatív klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
3-as HPV-negatív klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)

CI = eredmény konfidenciaintervalluma

Megjegyzés: A százalékos egyezést befolyásolhatták a adalékolás, a hígítás és/vagy az alikvotálás eltérései.

Keresztreaktivitás

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat analitikai specificitását az 1:2,9 arányban STM-ben hígított (az Aptima transzfercsőbe átvitt mintához hasonló) ThinPrep folyékony citológiai minták maradványaiból álló készletekkel értékelték, amelyeket tenyésztett baktériumokkal, élesztőgombákkal vagy gombákkal, tenyésztett vírusokkal vagy nem célzott HPV *in vitro* transzkriptumokkal adalékoltak. Azokat az organizmusokat és vizsgálati koncentrációkat, amelyeknél nem észleltek keresztreaktivitást, a 20a. táblázat tartalmazza. Annak megítélése, hogy egy adott mikroorganizmus jelenléte hatással van-e a teszt specificitására, a pozitivitás alapján történt.

20. táblázat: Analitikai specificitási panel: Keresztreaktivitást nem mutató organizmusok és azok koncentrációja

Organizmus	teszt Keresztreaktivitást nem mutató koncentráció	Organizmus	teszt Keresztreaktivitást nem mutató koncentráció
Baktériumok			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Actinomyces israelii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Lactobacillus crispatus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Atopobium vaginae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mobiluncus curtisii</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mycoplasma genitalium*</i>	2,5x10 ⁶ másolat/mL
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Mycoplasma hominis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Campylobacter jejuni</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1x10 ⁵ IFU/mL	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Clostridium difficile</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Prevotella bivia</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Corynebacterium genitalium</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Propionibacterium acnes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Proteus vulgaris</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Enterobacter cloacae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁶ CFU/mL		
Nem célzott magas kockázatú HPV-genotípusok*			
HPV 31	2,5x10 ⁶ másolat/mL	HPV 56	2,5x10 ⁶ másolat/mL
HPV 33	2,5x10 ⁶ másolat/mL	HPV 58	2,5x10 ⁶ másolat/mL
HPV 35	2,5x10 ⁶ másolat/mL	HPV 59	2,5x10 ⁶ másolat/mL
HPV 39	2,5x10 ⁶ másolat/mL	HPV 66	2,5x10 ⁶ másolat/mL
HPV 51	2,5x10 ⁶ másolat/mL	HPV 68	2,5x10 ⁶ másolat/mL
HPV 52	2,5x10 ⁶ másolat/mL		
Élesztőgombák/protozoonok			
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	<i>Trichomonas vaginalis**</i>	1x10 ⁵ sejt/mL
Vírusok			
Adenovirus	5,25x10 ⁷ PFU/mL	HIV-1	2,5x10 ⁶ másolat/mL
Cytomegalovirus	1.58x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	Herpes simplex virus 1	3.39x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL

20. táblázat: Analitikai specificitási panel: Keresztreaktivitást nem mutató organizmusok és azok koncentrációja

Organizmus	teszt Keresztreaktivitást nem mutató koncentráció	Organizmus	teszt Keresztreaktivitást nem mutató koncentráció
Epstein-Barr vírus	1,59x10 ⁶ TD ₅₀ /mL	Herpes simplex virus 2	2,29x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Nem célzott egyéb HPV-genotípusok*			
HPV 6	2,5x10 ⁶ másolat/mL	HPV 53	2,5x10 ⁶ másolat/mL
HPV 11	2,5x10 ⁶ másolat/mL	HPV 67	2,5x10 ⁶ másolat/mL
HPV 26	2,5x10 ⁶ másolat/mL	HPV 69	2,5x10 ⁶ másolat/mL
HPV 30	2,5x10 ⁶ másolat/mL	HPV 70	2,5x10 ⁶ másolat/mL
HPV 34	2,5x10 ⁶ másolat/mL	HPV 73	2,5x10 ⁶ másolat/mL
HPV 42	2,5x10 ⁶ másolat/mL	HPV 82	2,5x10 ⁶ másolat/mL
HPV 43	2,5x10 ⁶ másolat/mL	HPV 85	2,5x10 ⁶ másolat/mL
HPV 44	2,5x10 ⁶ másolat/mL		

CFU = kolóniaképző egységek, PFU = plakk-képző egységek, TD50 = transzformációs dózis 50, TCID50 = szövetkultúra-fertőző dózis 50
**In vitro* transzkriptum tesztelve.

**Bár a *Trichomonas vaginalis* esetében nem figyeltek meg keresztreaktivitást, interferenciát észleltek (lásd alább).

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat mikroorganizmusok jelenlétében történő analitikai érzékenységét a 20a. táblázatban bemutatott pannellel megegyező panelen vizsgálták, amelyet alacsony koncentrációjú HPV-fertőzött SiHa sejtekkel (1,6 sejt reakciónként) és HPV-fertőzött HeLa sejtekkel (0,3 sejt/reakció) is beoltottak. Annak megítélése, hogy egy adott mikroorganizmus jelenléte hatással van-e a teszt érzékenységére, a pozitívitas alapján történt. A mikroorganizmusok jelenléte a *Trichomonas vaginalis* (TV) kivételével nem zavarta az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatot. A TV esetében 3 x 10⁴ sejt/mL-nél nagyobb koncentrációban interferenciát figyeltek meg.

Zavaró hatások

A 21a. táblázat szerinti anyagokat egyenként a táblázatban megadott koncentrációban, 1:2,9 arányban STM-ben hígított, összevont ThinPrep folyékony citológiai mintákba adalékoltak. Minden anyagot az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálattal teszteltek HPV-vel fertőzött tenyésztett sejtek (SiHa, 1,6 sejt/reakció és HeLa, 0,3 sejt/reakció) jelenlétében és hiányában. Interferencia volt megfigyelhető a következőkkel, ha a megadottnál nagyobb koncentrációban voltak jelen: hüvelyi síkosító (Polyquaternium 15-t tartalmazó) 1%-os tömegkoncentrációban, gombaellenes krém (tioconazol-tartalmú) 0,03%-os tömegkoncentrációban, nyálka 0,3%-os tömegkoncentrációban, intravaginális hormonok (progeszteron tartalmzó) 1%-os tömegkoncentrációban.

21. táblázat: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálattal való lehetséges interferencia szempontjából tesztelt anyagok

Termékkategória	Termék márkaneve vagy típusa	A legmagasabb olyan vizsgált koncentráció, amely nem interferált a vizsgálattal*
Hüvelyi síkosító	KY természetes érzetű folyadék	10% v/v
	up & up (Target márkájú) személyi síkosító folyadék	
	Astroglide**	1% w/v
Spermicid/fogamzásgátló zselé	Hüvelyi fogamzásgátló hab (VCF)	10% w/v
	Hüvelyi fogamzásgátló gél	
Gombaellenes krém	up & up (Target márkájú) miconazole 3	10% w/v
	Monistat 3 kombinált csomag	
	up & up (Target márkájú) Tioconazole 1	0,03% w/v
Intimzuhany	Summer's Eve Douche (intimzuhany)	10% v/v
	up & up (Target márkájú) női intimzuhany	
Női spray	Summer's Eve Feminine Deodorant Spray	10% w/v
	FDS Feminine Deodorant Spray	
Nyálka	Sertés mucin	0,3% w/v
Intravaginális hormonok	Estrace Vaginal Cream (ösztrógen)	10% w/v
	Crinone Cream (progeszteron)	1% w/v
Teljes vér***	Teljes vér	5% v/v
Leukociták	leukociták	1x10 ⁷ sejt/mL
Glacial Acetic Acid Wash Solution [^]	Glacial Acetic Acid (Jégecet) + CytoLyt Solution	2,6% v/v

*koncentráció a tesztmintában; ThinPrep folyékony citológiai minta 1:2,9 arányban hígítva az STM-be (összehasonlítható az Aptima transzfer csőbe átvitt mintával).

**Polikvaternium 15-öt tartalmazó síkosítószer

***A 10%-os v/v teszt koncentrációban jelenlévő teljes vér interferált a vizsgálattal

[^]Jégecetes mosóoldat, amelyet 1 rész jégecet és 9 rész Cytolyt oldat keverésével állítunk elő a ThinPrep 2000 System kezelői kézikönyvében megadottak szerint.

Panther System várt eredményei: A magas kockázatú HPV mRNS prevalenciája

A magas kockázatot jelentő HPV-fertőzések prevalenciája nagymértékben változó, azt számos tényező befolyásolja, melyek közül a legnagyobb hatású az életkor.^{19,20} Számos tanulmány vizsgálta a HPV prevalenciáját a HPV DNS-láncának meghatározásán keresztül, azonban csak néhány tanulmány közölte a prevalenciát a HPV onkogén mRNS-láncának meghatározása alapján. A 14 magas kockázatú HPV-típust kimutató Aptima HPV vizsgálatot értékelő, CLEAR néven ismert prospektív klinikai vizsgálatba széles földrajzi palettát képviselő számos klinikai helyszínről (n=18) válogattak be nőkből álló diverz populációt (az Amerikai Egyesült Államok 10 államából).²¹ A CLEAR vizsgálatban részt vevő, a Panther System segítségével az Aptima HPV-vizsgálat során pozitív eredményt mutató nők mintáit három vizsgálati helyszínen értékelték az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatával a Panther System segítségével egy külön klinikai vizsgálatban. A HPV 16-os, 18-as és 45-ös, valamint a klinikai vizsgálatban megfigyelt fennmaradó 11 magas kockázatú HPV-típus előfordulását a Panther System készülékkel végzett Aptima HPV-vizsgálat és az Aptima HPV 16 18/45-ös genotípus vizsgálat eredményei alapján összességében, korcsoportonként és vizsgálati helyenként kategorizálták. A Panther System készülékkel végzett Aptima HPV vizsgálat negatív eredménye azt jelzi, hogy a 14 magas kockázatú HPV-típus egyike sincs jelen, és az elemzés céljából a Panther System készülékkel végzett Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat negatívnak minősült. Az ASC-US (bizonytalanul megítélhető atípusos laphámsejtek) és az NILM (intraepiteliális lézió és daganat nem található) populációk eredményeit a 22a. táblázat mutatja be.

22. táblázat: A magas kockázatot jelentő HPV mRNS prevalenciája a különböző populációkban korcsoport és vizsgálati helyszín szerint felosztva, valamint összevont módon

	Pozitivitási arány % (x/n)							
	ASC-US populáció (≥ 21 év)				NILM populáció (≥ 30 év)			
	HPV 16 Poz	HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	11 egyéb HR* Poz	HPV 16 Poz	HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	11 egyéb HR* Poz
Összesen	7,8 (71/911)	5,3 (48/911)	0,3 (3/911)	26,0 (237/911)	0,5 (50/10 839)	0,5 (49/10 839)	<0,1 (1/10 839)	3,6 (391/10 839)
Életkori csoport (év)								
21 és 29 között	13,4 (52/388)	5,2 (20/388)	0,5 (2/388)	37,9 (147/388)	N.a.	N.a.	N.a.	N.a.
30 és 39 között	5,5 (14/255)	6,7 (17/255)	0,4 (1/255)	23,1 (59/255)	0,7 (31/4 183)	0,7 (31/4 183)	0 (0/4 183)	5,1 (215/4 183)
≥ 40	1,9 (5/268)	4,1 (11/268)	0 (0/268)	11,6 (31/268)	0,3 (19/6 656)	0,3 (18/6 656)	<0,1 (1/6 656)	2,6 (176/6 656)
Vizsgálati helyszín**								
1	5,6 (17/304)	6,6 (20/304)	0,3 (1/304)	27,0 (82/304)	0,4 (16/3 610)	0,4 (16/3 610)	<0,1 (1/3 610)	3,6 (130/3 610)
2	9,6 (29/303)	3,6 (11/303)	0,3 (1/303)	26,4 (80/303)	0,5 (18/3 614)	0,4 (15/3 614)	0 (0/3 614)	3,6 (130/3 614)
3	8,2 (25/304)	5,6 (17/304)	0,3 (1/304)	24,7 (75/304)	0,4 (16/3 615)	0,5 (18/3 615)	0 (0/3 615)	3,6 (131/3 615)

N/A = Nem alkalmazható, HR = Magas kockázatú, Pos = Pozitív

Megjegyzés: A Panther System készülékkel végzett Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából a Panther System alkalmazásával negatívnak minősültek.

* HPV 31-es, 33-as, 35-ös, 39-es, 51-es, 52-es, 56-os, 58-as, 59-es, 66-os és 68-as típusok.

** A NILM-populációban nem minden, a Panther System készülékkel végzett Aptima HPV vizsgálat során negatív eredménnyel rendelkező alanyon végeztek vizsgálatot a Panther System alkalmazásával az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatával. A vizsgálati hely szerinti elemzéshez ezeknek a nőknek az eredményeit véletlenül a 3 vizsgálati hely egyikéhez rendelték.

A Panther System készüléken végzett vizsgálat teljesítőképessége

Az Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay-re vonatkozó klinikai vizsgálati terv ThinPrep folyadék alapú citológiai minták esetén

Az Amerikai Egyesült Államokban végzett prospektív, multicentrikus CLEAR klinikai vizsgálat során az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat elvégzése a Panther System készüléken a vizsgálatba beleegyező nőktől levett, besorolási citológiai mintákból történt. A CLEAR vizsgálat az Aptima HPV teszt klinikai teljesítőképességének meghatározására szolgált a Tigris DTS System készüléken a 2-es súlyossági fokú cervikális intraepiteliális neoplázia és az ennél súlyosabb elváltozások (\geq CIN2) azonosítása tekintetében. A nőket a rutinszerű cervikális rákszűrés során kapott beutalással nyert ThinPrep folyadék alapú citológiai eredmények alapján vonták be az ASC-US vagy a NILM vizsgálatba. Az ASC-US vizsgálati csoportba olyan, legalább 21 éves nők kerültek, akiknél a citológia az ASC-US kategóriába sorolható eredményt adott, míg az NILM vizsgálati csoportba olyan, legalább 30 éves nők kerültek, akiknél az NILM kategóriába sorolható citológiai eredmény igazolódott.

18 kiterjedt földrajzi eloszlást mutató, elsődlegesen szülészeti/nőgyógyászati vizsgálati helyszínről származó diverz populáció elemzésére került sor. A CLEAR vizsgálat során a maradék beutalással nyert citológiai mintákat a Tigris DTS System Aptima HPV vizsgálatával és egy FDA által jóváhagyott HPV-DNS-teszttel is megvizsgálták. A CLEAR vizsgálatból származó, támogatható, fennmaradó, beutalással nyert citológiai mintákat az Aptima HPV vizsgálatával tesztelték a Panther System készüléken. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat klinikai vizsgálatához a fennmaradó beutalással nyert citológiai mintákból származó mintákat az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatával tesztelték a Panther System készüléken.

A HPV teszteredménytől függetlenül minden ASC-US vizsgálati csoportba tartozó nőnél kolposzkópiát végeztek. Endocervikális curette (ECC) biopszia és cervikális punch biopszia (mind a 4 kvadránsból vett 1-1 biopszia) is történt. Látható elváltozás esetén punch biopszia történt az elváltozásból (direkt módszer, elváltozásonként 1 biopszia), látható elváltozás nélküli kvadránsok esetén a squamokolumnális junkcióból történt a biopszia (random módszer).

Az NILM vizsgálati csoportban a Tigris DTS System készüléken végzett Aptima HPV vizsgálatával és/vagy az FDA által jóváhagyott HPV DNS teszttel pozitívnak bizonyult nőknél, valamint a mindkét vizsgálatnál negatívnak bizonyulók közül véletlenszerűen kiválasztott nőknél végeztek kolposzkópiát a kiindulási vizsgálat során. Minden, kolposzkópián átesett nő esetében történt ECC biopszia. Punch biopszia kizárólag a látható elváltozásokból történt (direkt módszer, elváltozásonként 1 biopszia). A NILM tanulmányban részt vevő azon nők nyomon követése, akiknél nincs \geq CIN2, 3 évig tart, éves citológiai vizsgálatokkal. Az ASC-US vizsgálatban részt vevő vagy súlyosabb citológiai eredményt mutató nőket a nyomonkövetési időszak alatt kolposzkópiára utalják, amely a kiindulási vizsgálat során végzett biopsziás eljárással történik.

A betegség állapotának meghatározása egy konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján történt, ami legalább 2 patológus általi egyetértéssel alapult. A szakértő patológusok számára elleplezték a nők HPV- és citológiai státuszát, valamint egymás szövettani diagnózisát. A torzítások elkerülése végett a kutatók, az orvosok és a vizsgált nők sem voltak tisztában a HPV teszt eredményével a kolposzkópos vizsgálat lezárultáig.

A Panther System készülékkel végzett Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat tervezett felhasználásának validálása érdekében az Aptima HPV vizsgálat pozitív mintájának reflexvizsgálatként az ASC-US vizsgálatban és a NILM vizsgálatban az összes értékelhető, az Aptima HPV vizsgálat pozitív eredményével rendelkező nőből származó, a beutalással nyert citológiai minták maradványai alkalmasak voltak az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatra a Panther System készüléken. Értékeltek az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat klinikai teljesítményét a Panther System készülékkel a \geq CIN2 és a 3-mas vagy súlyosabb fokú cervikális intraepiteliális neoplázia (\geq CIN3) kimutatására.

ASC-US ≥ 21 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay-re vonatkozó klinikai teljesítmény ThinPrep folyadék alapú citológiai minták esetén

Összesen 404 értékelhető, 21 éves vagy annál idősebb nő volt az ASC-US citológiai eredményével és a Panther System készüléssel végzett Aptima HPV vizsgálat pozitív eredményével, akiknek a beutalásból nyert Pap-mintái alkalmasak voltak az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatra a Panther System készüléken. Ezek közül 45 nő esetében nem állt rendelkezésre elegendő beutalással nyert citológiai mintamennyiség a teszteléshez ebben a vizsgálatban, és 6 nőnél a betegség diagnózisa nem volt meghatározva; a hiányzó értékek elemzése után ezeket nem vették figyelembe a teljesítményszámításokban. A 353 értékelhető, végleges betegségállapotú nőnek érvényes Aptima HPV 16 18/45 genotípus Panther System készüléssel végzett vizsgálati eredménye volt a az Aptima HPV vizsgálat pozitív eredménye alapján végzett reflexvizsgálat alapján a Panther System készüléken. Hatvanhét (67) beteg esetében igazolódott ≥CIN2 elváltozás és huszonkilenc (30) esetben ≥CIN3 elváltozás.

A 353 értékelhető nő közül, akiknél az Aptima HPV vizsgálat pozitív eredményt mutatott a Panther System alkalmazásával, 118 nőnél az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat pozitív eredményt mutatott a Panther System készüléken, ami HPV 16 és/vagy HPV 18/45 jelenlétét jelezte; 235 nőnél negatív eredményt mutatott, ami az Aptima HPV vizsgálat által kimutatott másik 11 magas kockázatú HPV-típus (azaz a 31-es, 33-as, 35-ös, 39-es, 51-es, 52-es, 56-os, 58-as, 59-es, 66-os és 68-as HPV-típusok közül egy vagy több jelenlétét jelezte. A Panther System készüléken végzett további 539 értékelhető, 21 éves vagy idősebb, ASC-US citológiai eredménnyel rendelkező nő esetében az Aptima HPV vizsgálat eredménye negatív lett. Az Aptima HPV vizsgálat negatív eredménye azt jelzi, hogy a 14 magas kockázatú HPV-típus egyike sincs jelen, és az elemzés céljából az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat negatívnak minősült a Panther System alkalmazásával. A ≥CIN2 és a ≥CIN3 elváltozás prevalenciája az ASC-US citológiai eredménnyel rendelkező nők között rendre 9,1% és 3,8% volt. A Panther System készüléssel végzett tesztelés alapján az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredményei az Aptima HPV vizsgálat eredménye révén, illetve a konszenzusos szövettani felülvizsgálati testület diagnózisa a 23a. táblázatban kerül bemutatásra.

23. táblázat: ASC-US ≥ 21 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményei a konszenzusos szövettani felülvizsgálati testület diagnózisa szerint

Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT vizsgálat eredménye*	Értelmezés	A konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózis						
			Meghatározhatatlan**	Normál	CIN1	CIN2	CIN3	Daganat	Összesen
Pozitív	HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	HPV 16 Poz	1	26	18	11	15	0	71
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 18/45 Poz	3	23	16	2	3	1	48
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	0	1	0	1	1	0	3
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	2	132	70	23	10	0	237
Összesen			6	182	104	37	29	1	359
Negatív	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	13	450	75	10	4	0	552
Összesen			19	632	179	47	33	1****	911

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, CIN1 = 1. fokú cervikális intraepithelialis neoplázia, HR = magas kockázatú,

Neg = Negatív, Pos = Pozitív

*Minden minta végleges eredményt adott (a végső teszt alkalmazásával vagy az első érvénytelen eredmény eljárásrend szerinti kiküszöbölésével).

**19 nő vett részt kolposzkópiás vizsgálaton, de a diagnózist a következő okok miatt nem lehetett megállapítani: < 5 biopsziás mintát nyertek, mindegyik szövettani eredménye normális/CIN1 (n=15), nem gyűjtöttek biopsziát (n=3), és a biopsziás preparátum elveszett (n=1).

***Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

****Egy nőnél in situ adenocarcinoma igazolódott (AIS).

A betegség abszolút kockázatát (\geq CIN2 és \geq CIN3) az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredménye és az Aptima HPV vizsgálat eredménye alapján a 24a. táblázat szemlélteti. A 16-os, 18-as és/vagy 45-ös HPV-típussal rendelkező nőknél a \geq CIN2 kockázata 28,8% volt, szemben a többi 11 magas kockázatú HPV-típus közül egy vagy több típussal rendelkező nők 14,0%-ával és a magas kockázatú HPV-típusokkal nem rendelkező nők 2,6%-ával. Az abszolút kockázatot korcsoportonként a 25a. táblázat szemlélteti.

24. táblázat: ASC-US \geq 21 éves populáció: Az \geq CIN2 és \geq CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez

Aptima HPV Teszt eredménye	AHPV-GT Teszt eredménye	Értelmezés	\geq CIN2	\geq CIN3
			Abszolút kockázat (95%-os CI)	Abszolút kockázat (95%-os CI)
Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	28,8 (34/118) (22,2, 35,7)	16,9 (20/118) (12,1, 21,8)
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	37,1 (26/70) (27,4, 47,4)	21,4 (15/70) (13,8, 29,5)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	13,3 (6/45) (5,5, 25,1)	8,9 (4/45) (2,9, 19,1)
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	66,7 (2/3) (15,2, 98,2)	33,3 (1/3) (1,8, 84,6)
	HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	14,0 (33/235) (10,7, 17,7)	4,3 (10/235) (2,3, 6,7)
	Poz vagy Neg	HR HPV Poz	19,0 (67/353) (16,8, 21,1)	8,5 (30/353) (7,1, 9,6)
Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	2,6 (14/539) (1,5, 4,0)	0,7 (4/539) (0,2, 1,6)
Prevalencia			9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

25. táblázat: ASC-US ≥ 21 éves populáció: Az ≥CIN2 és ≥CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez korcsoportonként

	Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT Teszt eredménye	Értelmezés	≥CIN2	≥CIN3
				Abszolút kockázat (95%-os CI)	Abszolút kockázat (95%-os CI)
21 és 29 év között	Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	27,4 (20/73) (19,0, 36,2)	16,4 (12/73) (10,3, 22,5)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	29,4 (15/51) (18,8, 41,1)	19,6 (10/51) (11,3, 28,5)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	15,0 (3/20) (3,6, 34,6)	5,0 (1/20) (0,2, 21,6)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	100 (2/2) (27,0, 100)	50,0 (1/2) (2,9, 97,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	17,1 (25/146) (12,7, 21,7)	5,5 (8/146) (2,8, 8,6)
		Poz vagy Neg	HR HPV Poz	20,5 (45/219) (17,9, 23,0)	9,1 (20/219) (7,5, 10,2)
	Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	4,2 (7/166) (1,9, 7,6)	0,6 (1/166) (0,0, 2,7)
Prevalencia				13,5% (52/385)	5,5% (21/385)
30 és 39 év között	Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	30,0 (9/30) (16,5, 43,9)	16,7 (5/30) (6,9, 26,2)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	50,0 (7/14) (24,2, 74,2)	21,4 (3/14) (5,1, 41,6)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	13,3 (2/15) (1,3, 35,2)	13,3 (2/15) (1,3, 32,1)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	0 (0/1) (0,0, 93,5)	0 (0/1) (0,0, 93,3)
		HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	12,1 (7/58) (5,7, 19,5)	3,4 (2/58) (0,5, 8,5)
		Poz vagy Neg	HR HPV Poz	18,2 (16/88) (13,4, 22,3)	8,0 (7/88) (4,6, 10,0)
	Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,8 (3/163) (0,4, 4,3)	0,6 (1/163) (0,0, 2,4)
Prevalencia				7,6% (19/251)	3,2% (8/251)
≥ 40 év	Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	33,3 (5/15) (12,4, 55,0)	20,0 (3/15) (4,1, 36,0)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	80,0 (4/5) (36,8, 99,0)	40,0 (2/5) (6,3, 78,2)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	10,0 (1/10) (0,4, 36,6)	10,0 (1/10) (0,4, 33,1)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	--- (0/0)	--- (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	3,2 (1/31) (0,1, 13,2)	0 (0/31) (0,0, 7,8)
		Poz vagy Neg	HR HPV Poz	13,0 (6/46) (6,1, 19,7)	6,5 (3/46) (1,7, 10,9)
	Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,9 (4/210) (0,6, 3,4)	1,0 (2/210) (0,1, 2,0)
Prevalencia				3,9% (10/256)	2,0% (5/256)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

A betegség relatív kockázatát az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat pozitív kontra negatív eredményeire vonatkozóan a 26a. táblázat szemlélteti. Azoknál a nőknél, akiknél a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa jelen volt, 11,1-szer nagyobb valószínűséggel fordult elő \geq CIN2 és 22,8-szer nagyobb valószínűséggel \geq CIN3, mint azoknál a nőknél, akiknél nem volt jelen magas kockázatú HPV-típus. Azoknál a nőknél, akiknél a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa jelen volt, 2,1-szer nagyobb valószínűséggel fordult elő \geq CIN2 és 4,0-szor nagyobb valószínűséggel \geq CIN3, mint azoknál, akiknél a többi 11 magas kockázatú HPV-típus közül egy vagy több volt jelen.

26. táblázat: ASC-US \geq 21 éves populáció: Az \geq CIN2 és \geq CIN3 relatív kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez

Az Aptima vizsgálat eredményének értelmezése*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatív kockázat (95%-os CI)	Relatív kockázat (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív kontra HR HPV negatív	11,1 (6,2, 20,0)	22,8 (8,0, 65,6)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív kontra Egyéb HR HPV pozitív	2,1 (1,3, 3,1)	4,0 (1,9, 8,2)
Egyéb HR HPV pozitív kontra HR HPV negatív	5,4 (2,9, 9,9)	5,7 (1,8, 18,1)
HR HPV pozitív kontra HR HPV negatív	7,3 (4,2, 12,8)	11,5 (4,1, 32,2)
Prevalencia	9,1% (81/892)	3,8% (34/892)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

A valószínűségi arányokat (\geq CIN2 és \geq CIN3) az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredménye alapján a 27a. táblázat mutatja. A 16-os, 18-as és/vagy 45-ös HPV-típusok 4,1-szer nagyobb valószínűséggel fordultak elő \geq CIN2-ben szenvedő, és 5,2-szer nagyobb valószínűséggel \geq CIN3-ban szenvedő nőknél.

27. táblázat: ASC-US \geq 21 éves populáció: Az \geq CIN2 és \geq CIN3 valószínűségi arányai az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményei szerint

Az Aptima vizsgálat eredményének értelmezése*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Valószínűségi arány (95%-os CI)	Valószínűségi arány (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív	4,1 (2,9, 5,6)	5,2 (3,5, 7,0)
Egyéb HR HPV pozitív	1,6 (1,2, 2,1)	1,1 (0,6, 1,8)
HR HPV negatív	0,3 (0,2, 0,4)	0,2 (0,1, 0,4)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

NILM \geq 30 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay-re vonatkozó klinikai teljesítmény ThinPrep folyadék alapú citológiai minták esetén

Összesen 512 értékelhető, 30 éves vagy annál idősebb nő volt az NILM citológiai eredményével és Panther System készülékkel végzett Aptima HPV vizsgálat pozitív eredményével, akiknek a beutalással nyert citológiai mintái alkalmasak voltak az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatra. Ezek közül 21 nő (11 kolposzkópián vett részt, 10 pedig nem vett részt kolposzkópián) nem rendelkezett a vizsgálathoz rendelkezésre álló beutalással nyert citológiai mintamennyiséggel; a hiányzó értékek elemzése után őket nem vették figyelembe a teljesítményszámításokban. A 491 értékelhető nő rendelkezett érvényes Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredményekkel. Ezek közül 273-an vettek részt kolposzkópián. Tizennégy (14) nőnél azonosítottak \geq CIN2 elváltozást, míg 10 nőnél \geq CIN3 elváltozást; 245 nőnél normál/CIN1 szövettani eredmény, 14 nőnél pedig meghatározhatatlan állapot igazolódott.

A 259 értékelhető nő közül, akiknél a betegség állapota egyértelmű volt, és az Aptima HPV vizsgálat pozitív eredményt mutatott a Panther System alkalmazásával, 65-nél az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat pozitív eredményt mutatott a Panther System alkalmazásával, ami a HPV 16 és/vagy HPV 18/45 jelenlétét jelezte; 194-nél az eredmény negatív volt, ami a többi 11 magas kockázatú HPV-típus közül egy vagy több jelenlétét jelezte. A Panther System használata során további 549 értékelhető, 30 éves vagy idősebb, NILM citológiai eredménnyel és egyértelmű betegségállapottal rendelkező nő esetében az Aptima HPV vizsgálat eredménye negatív lett. Az Aptima HPV vizsgálat negatív eredménye azt jelzi, hogy a 14 magas kockázatú HPV-típus egyike sincs jelen, és az elemzés céljából az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat negatívnak minősült a Panther System alkalmazásával. Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredményei az Aptima HPV vizsgálat eredménye révén, illetve a konszenzusos szövettani felülvizsgálati testület diagnózisa a 28a. táblázatban kerül bemutatásra.

28. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményei a konszenzusos szövettani felülvizsgálati testület diagnózisa szerint

Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT vizsgálat eredménye*	Értelmezés	A konszenzusos szövettani ellenőrző panel alapján meghatározott diagnózis						
			Meghatározhatatlan**	Normál	CIN1	CIN2	CIN3	Daganat	Összesen
Pozitív	HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	HPV 16 Poz	2	28	0	0	3	1	34
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 18/45 Poz	1	28	1	1	0	2	33
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	0	1	0	0	0	0	1
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	11	175	12	3	4	0	205
Összesen			14	232	13	4	7	3	273
Negatív	HPV 16/18/45 Neg***	HR HPV Neg	31	527	16	5	1	0	580
Összesen			45	759	29	9	8	3****	853

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív

*Minden minta érvényes végső eredményt adott (az első teszt alkalmával vagy az első érvénytelen eredmény eljárásrend szerinti kiküszöbölésével).

**45 nő vett részt kolposzkópiás vizsgálaton, de a diagnózist a következő okok miatt nem lehetett megállapítani: nem sikerült konszenzusra jutni a nem megfelelő minták miatt (n=29), nem gyűjtöttek biopsziát a háttérben álló tényezők miatt (n=13), hiba miatt nem gyűjtöttek biopsziát vagy nem vizsgálták felül (n=3).

***Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

****Három nőnél in situ adenocarcinoma igazolódott (AIS).

Az Aptima HPV vizsgálat pozitív eredményével (a Panther System alkalmazásával) és az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredményével (a Panther System alkalmazásával) rendelkező 491 nő közül 232 nőnek volt igazolatlan (beleértve a bizonytalant is) betegségállapota (29a. táblázat). Az eredeti vizsgálatban (CLEAR) az Aptima HPV vizsgálat negatív eredményével rendelkező 10 348 nő közül 9799-nek nem volt igazolt betegségállapota. Mivel a vizsgálatot úgy tervezték, hogy csak azokat a véletlenszerűen kiválasztott nőket irányították kolposzkópiára, akiknek mind a Tigris DTS System Aptima HPV vizsgálat, mind az FDA által jóváhagyott DNS-teszt eredménye negatív volt, a csoportban magas volt az igazolatlan betegségállapotú nők aránya (96,2%). A megerősítési torzítás korrekciója érdekében egy többszörös adathiány-pótlási módszer segítségével megbecsülték azon nők számát, akiknél betegség került volna azonosításra a kolposzkópia elvégzése esetén. Mind a megerősítési torzítás alapján korrigált, mind a korrigálatlan teljesítőképesség-bebecslés azon 808 nő eredményén alapult, akinél a vizsgálat során betegséget azonosítottak.

29. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: Az értékelhető NILM nők osztályozása az Aptima HPV vizsgálat, az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, a HPV DNS teszt eredményei, a betegség állapota (\geq CIN2 és \geq CIN3) és a betegség igazolási állapota alapján

Az Aptima HPV vizsgálat eredménye*	AHPV-GT vizsgálat eredménye*	HPV DNS teszt	Nők összesített száma	Betegség megerősített állapota: \geq CIN2		Betegség megerősített állapota: \geq CIN3		Nem megerősített állapot
				Nők száma az adott betegséggel (\geq CIN2)	Nők száma az adott betegség nélkül (<CIN2)	Nők száma az adott betegséggel (\geq CIN3)	Nők száma az adott betegség nélkül (<CIN3)	Ismeretlen betegségállapotú nők (% ismeretlen)
Pozitív	Pozitív	Pozitív	88	6	52	5	53	30 (34,1%)
	Pozitív	Negatív	10	1	5	1	5	4 (40,0%)
	Pozitív	Nincs eredmény**	2	0	1	0	1	1 (50,0%)
	Negatív	Pozitív	291	7	169	4	172	115 (39,5%)
	Negatív	Negatív	85	0	14	0	14	71 (83,5%)
	Negatív	Nincs eredmény**	15	0	4	0	4	11 (73,3%)
Összesen			491	14	245	10	249	232 (47,3%)
Negatív	N.a.***	Pozitív	282	3	177	1	179	102 (36,2%)
	N.a.***	Negatív	9 467	2	362	0	364	9 103 (96,2%)
	N.a.***	Nincs eredmény**	599	1	4	0	5	594 (99,2%)
Összesen			10 839	20	788	11	797	10 031 (92,5%)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, N/A = nem alkalmazható

*Minden minta érvényes végső eredményt adott (az első teszt alkalmazásával vagy az első érvénytelen eredmény eljárásrend szerinti kiküszöbölésével).

**616 nő esetében, akiknél elvégezték az Aptima HPV tesztet, a citológiai minta elégtelen mennyisége miatt nem történt elsődleges HPV DNS teszt.

***Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

A betegség (\geq CIN2 és \geq CIN3) korrigált abszolút kockázatát az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredménye és az Aptima HPV vizsgálat eredménye alapján a 30a. táblázata mutatja. A 16-os, 18-as és/vagy 45-ös HPV-típussal rendelkező nőknél a \geq CIN2 kockázata 10,8% volt, szemben a többi 11 magas kockázatú HPV-típus közül egy vagy több típus jelenlétével rendelkező nők 3,8%-ával és a magas kockázatú HPV-típusok nélkül jelen lévő nők 1,0%-ával. A betegség nem korrigált abszolút kockázatát összességében a 30a. táblázatb korcsoportonként pedig a 31a. táblázat mutatja.

30a. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: Az \geq CIN2 és \geq CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez korcsoportonként (megerősítési torzítás által korrigált becslések)

Aptima HPV Teszt eredménye	AHPV-GT Teszt eredménye	Értelmezés	\geq CIN2	\geq CIN3
			Abszolút kockázat (95%-os CI)	Abszolút kockázat (95%-os CI)
Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	9,7 (4,6, 20,2)	8,5 (3,8, 19,2)
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	10,4 (4,0, 27,1)	10,3 (3,9, 27,1)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	8,8 (2,9, 26,4)	6,5 (1,7, 25,1)
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	0,0	0,0
	HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	3,2 (1,6, 6,3)	1,8 (0,6, 4,9)
	Poz vagy Neg	HR HPV Poz	4,6 (2,8, 7,4)	3,2 (1,7, 5,9)
Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,7 (0,2, 2,5)	0,2 (0,0, 4,8)
Prevalencia			1,1%	0,8%

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív, N/A = nem alkalmazható

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

30b. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: Az \geq CIN2 és \geq CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez (nem korrigált becslések)

Aptima HPV Teszt eredménye	AHPV-GT Teszt eredménye	Értelmezés	\geq CIN2	\geq CIN3
			Abszolút kockázat (95%-os CI)	Abszolút kockázat (95%-os CI)
Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	10,8 (7/65) (5,1, 17,7)	9,2 (6/65) (4,3, 14,2)
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	12,5 (4/32) (3,7, 25,2)	12,5 (4/32) (3,9, 23,1)
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	9,4 (3/32) (2,2, 21,8)	6,3 (2/32) (0,9, 16,8)
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	0,0 (0/1) (0,0, 93,5)	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)
	HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	3,6 (7/194) (1,7, 6,0)	2,1 (4/194) (0,7, 3,9)
	Poz vagy Neg	HR HPV Poz	5,4 (14/259) (3,7, 6,8)	3,9 (10/259) (2,6, 4,5)
Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,1 (6/549) (0,5, 1,9)	0,2 (1/549) (0,0, 0,8)
Prevalencia			2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív, N/A = nem alkalmazható

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

31. táblázat: NILM ≥ 30 éves populáció: Az ≥CIN2 és ≥CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez korcsoportonként (nem korrigált becslések)

	Az Aptima HPV teszt eredménye	AHPV-GT Teszt eredménye	Értelmezés	≥CIN2	≥CIN3
				Abszolút kockázat (95%-os CI)	Abszolút kockázat (95%-os CI)
30 és 39 év között	Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	8,1 (3/37) (2,0, 16,4)	5,4 (2/37) (0,9, 12,3)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	0 (0/17) (0,0, 15,5)	0 (0/17) (0,0, 14,3)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	15,0 (3/20) (3,9, 30,6)	10,0 (2/20) (1,0, 22,8)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	N.a. (0/0)	N.a. (0/0)
		HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	3,6 (4/111) (1,2, 6,2)	2,7 (3/111) (0,7, 4,7)
		Poz vagy Neg	HR HPV Poz	4,7 (7/148) (2,6, 6,1)	3,4 (5/148) (1,6, 4,3)
	Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	0,9 (2/230) (0,1, 2,2)	0,4 (1/230) (0,0, 1,6)
Prevalencia				2,4% (9/378)	1,6% (6/378)
≥ 40 év	Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45 Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45 Poz	14,3 (4/28) (4,8, 26,4)	14,3 (4/28) (5,0, 21,9)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	Csak HPV 16 Poz	26,7 (4/15) (6,4, 47,9)	26,7 (4/15) (6,5, 43,1)
		HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	Csak HPV 18/45 Poz	0 (0/12) (0,0, 21,5)	0 (0/12) (0,0, 18,6)
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 és 18/45 Poz	0,0 (0/1) (0,0, 93,4)	0,0 (0/1) (0,0, 93,1)
		HPV 16/18/45 Neg	Egyéb HR HPV Poz	3,6 (3/83) (1,0, 7,8)	1,2 (1/83) (0,0, 4,1)
		Poz vagy Neg	HR HPV Poz	6,3 (7/111) (3,3, 8,9)	4,5 (5/111) (2,3, 5,4)
	Negatív	HPV 16/18/45 Neg*	HR HPV Neg	1,3 (4/319) (0,4, 2,3)	0 (0/319) (0,0, 0,8)
Prevalencia				2,6% (11/430)	1,2% (5/430)

AHPV-GT = Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív, N/A = nem alkalmazható
 *Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

A betegség relatív kockázatát az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat pozitív kontra negatív eredményeire vonatkozóan a 32a. táblázat (megerősítési torzítás által korrigált) és a 33a. táblázat (nem korrigált) szemlélteti. Azoknál a nőknél, akiknél a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa jelen volt, 12,7-szer nagyobb valószínűséggel fordult elő \geq CIN2 és 18,4-szer nagyobb valószínűséggel \geq CIN3, mint azoknál a nőknél, akiknél nem volt jelen magas kockázatú HPV-típus. Azoknál a nőknél, akiknél a HPV 16-os, 18-as és/vagy 45-ös típusa jelen volt, 2,9-szer nagyobb valószínűséggel fordult elő \geq CIN2 és 3,8-szor nagyobb valószínűséggel \geq CIN3, mint azoknál, akiknél a többi 11 magas kockázatú HPV-típus közül egy vagy több volt jelen.

32. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: A \geq CIN2 és \geq CIN3 relatív kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez korcsoportonként (megerősítési torzítás által korrigált becslések)

Az Aptima vizsgálati teszt értelmezése*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatív kockázat (95%-os CI)	Relatív kockázat (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 Poz kontra HR HPV Neg	12,9 (3,1, 54,6)	53,3 (1,5, >999)
HPV 16 és/vagy 18/45 Poz kontra Egyéb HR HPV Poz	3,0 (1,1, 8,8)	4,8 (1,2, 19,2)
Egyéb HR HPV Poz kontra HR HPV Neg	4,3 (1,2, 15,1)	11,0 (0,4, 289,2)
HR HPV Poz kontra HR HPV Neg	6,1 (1,8, 21,0)	20,2 (0,7, 567,7)
Prevalencia	1,1%	0,8%

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

33. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: Az \geq CIN2 és \geq CIN3 relatív kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez (nem korrigált becslések)

Az Aptima vizsgálati teszt értelmezése*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Relatív kockázat (95%-os CI)	Relatív kockázat (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 Poz kontra HR HPV Neg	9,9 (3,4, 28,4)	50,7 (6,2, 414,4)
HPV 16 és/vagy 18/45 Poz kontra Egyéb HR HPV Poz	3,0 (1,1, 8,2)	4,5 (1,3, 15,4)
Egyéb HR HPV Poz kontra HR HPV Neg	3,3 (1,1, 9,7)	11,3 (1,3, 100,7)
HR HPV Poz kontra HR HPV Neg	4,9 (1,9, 12,7)	21,2 (2,7, 164,7)
Prevalencia	2,5% (20/808)	1,4% (11/808)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú, Pos = pozitív, Neg = negatív

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

A valószínűségi arányokat (\geq CIN2 és \geq CIN3) az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat eredménye alapján a 34a. táblázat (megerősítési torzítás által korigált) és a 35a. táblázat (nem korigált) mutatja. A 16-os, 18-as és/vagy 45-ös HPV-típusok 17,1-szer nagyobb valószínűséggel fordultak elő \geq CIN2-ben szenvedő, és 21,9-szer nagyobb valószínűséggel \geq CIN3-ban szenvedő nőknél.

34. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: A \geq CIN2 és \geq CIN3 valószínűségi arányai az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez korcsoportonként (megerősítési torzítás által korigált becslések)

Az Aptima vizsgálat eredményének értelmezése*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Valószínűségi arány (95%-os CI)	Valószínűségi arány (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív	11,2 (3,3, 38,4)	24,1 (2,6, 225,9)
Egyéb HR HPV pozitív	3,5 (1,3, 9,4)	4,7 (0,7, 29,8)
HR HPV negatív	0,8 (0,6, 1,1)	0,4 (0,1, 2,2)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

35. táblázat: NILM \geq 30 éves populáció: A \geq CIN2 és \geq CIN3 valószínűségi arányai az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és az Aptima HPV vizsgálat eredményeihez korcsoportonként (nem korigált becslések)

Az Aptima vizsgálat eredményének értelmezése*	\geq CIN2	\geq CIN3
	Valószínűségi arány (95%-os CI)	Valószínűségi arány (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív	4,8 (2,1, 8,5)	7,4 (3,3, 12,0)
Egyéb HR HPV pozitív	1,5 (0,7, 2,5)	1,5 (0,5, 2,9)
HR HPV negatív	0,4 (0,2, 0,8)	0,1 (0,0, 0,6)

CI = konfidenciaintervallum, HR = magas kockázatú

*Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatra vonatkozó klinikai teljesítmény SurePath folyadék alapú citológiai minták esetén

Egy vagy több abnormális Papanicolau-teszt, HPV-fertőzés vagy egyéb ok miatt követéses vizsgálatra küldött kanadai nőktől történt SurePath folyadék alapú citológiai mintagyűjtés. Minden minta egy alikvotját (0,5 mL) átvitték egy Aptima mintaátviteli csőbe, majd Aptima Transfer oldattal kezelték. Minden minta egyetlen példányát vizsgálták az Aptima HPV vizsgálat (n=481). A pozitív mintákat ezután az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat (n=481) tesztelték, és az Aptima HPV vizsgálat eredményeit a 36a. táblázat mutatja. Hasonló eredményeket mutat a kereskedelmi forgalomban kapható HPV PCR-teszt, amely megkülönbözteti a HPV 16-os és a HPV 18-as vírust, de a HPV 45-öst nem, külön a többi magas kockázatú genotípustól. A betegség relatív kockázatát a genotípus pozitív és negatív eredményei esetében az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és a HPV PCR teszt esetében a 37a. táblázat mutatja.

36. táblázat: A \geq CIN3 abszolút kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és egy kereskedelmi forgalomban kapható HPV PCR-teszt eredményei esetén

HR HPV Eredmény	Genotípus eredmény	Értelmezés	Aptima abszolút kockázat \geq CIN3 (95%-os CI)	HPV PCR abszolút kockázat \geq CIN3 (95%-os CI)
Pozitív	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45* Poz	HPV 16 és/vagy HPV 18/45* Poz	12,5 (7,6–17,3)	14,4 (10,4–18,1)
	HPV 16 Poz és HPV 18/45* Neg	Csak HPV 16 poz	16,4 (9,2–23,9)	16,8 (11,6–21,9)
	HPV 16 Neg és/vagy HPV 18/45* Poz	Csak HPV 18/45* Poz	3,3 (0,1–13,2)	7,1 (1,0–18,8)
	HPV 16 Poz és/vagy HPV 18/45* Poz	HPV 16 és HPV 18/45* Poz	33,3 (1,8–83,7)	14,3 (0,7–49,9)
	HPV 16 Neg és/vagy HPV 18/45* Neg	Egyéb HR HPV Poz	2,0 (1,0–3,1)	2,1 (1,1–3,3)
	Poz vagy Neg	HR HPV Poz	10,2 (8,4–11,7)	8,5 (7,0–9,5)
Negatív**	HPV 16 Neg és/vagy HPV 18/45* Neg	HR HPV Neg	1,0 (0,2–2,4)	1,1 (0,3–2,8)
Prevalencia (%)			4,0%	5,0%

HR = magas kockázatú, Pos = Pozitív, Neg = Negatív

*A HPV PCR teszt csak a HPV 16-os és HPV 18-as vírusokat különbözteti meg a többi 12 magas kockázatú genotípustól, beleértve a HPV 45-öst is.

**Az Aptima HPV vizsgálaton negatív eredményt adó nők az elemzés céljából Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat szempontjából negatívnak minősültek.

37. táblázat: A \geq CIN3 relatív kockázata az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat és egy kereskedelmi forgalomban kapható HPV PCR-teszt eredményei esetén

Az Aptima vizsgálat eredménye		HPV PCR teszt eredményei	
A teszt értelmezése	Relatív kockázat \geq CIN3 (95%-os CI)	A teszt értelmezése	Relatív kockázat \geq CIN3 (95%-os CI)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív kontra HR HPV negatív	13,1 (3,7–45,9)	HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív kontra HR HPV negatív	12,6 (3,8–41,9)
HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív kontra egyéb HR HPV pozitív	2,0 (0,7–5,4)	HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív kontra egyéb HR HPV pozitív	3,9 (1,6–9,5)
Egyéb HR HPV pozitív kontra HR HPV negatív	6,6 (1,6–27,1)	Egyéb HR HPV pozitív kontra HR HPV negatív	3,2 (0,8–12,8)
HR HPV pozitív kontra HR HPV negatív	10,7 (3,3–35,1)	HR HPV pozitív kontra HR HPV negatív	7,4 (2,3–24,3)
Prevalencia	4,0%	Prevalencia	5,0%

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat klinikai teljesítőképessége cervikális mintagyűjtés és transzportminták alkalmazása esetén

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat teljesítményét olyan CSCT-minták felhasználásával értékelték, amelyeket rendellenes Pap-eredmény miatt utóvizsgálatra utalt nőktől vettek. A mintákat kezdetben az Aptima HPV vizsgálatot tesztelték (n=651). A pozitív Aptima HPV vizsgálat eredménnyel rendelkező mintákat (n=414) ezután az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatot tesztelték a Tigris DTS System és a Panther System segítségével.

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat klinikai egyezését a magas kockázatú HPV 16, 18 és 45 kimutatására a Panther System esetében a Tigris DTS System eredménye mint referenciamódszer alapján határozták meg. A pozitív és negatív százalékos egyezések és a hozzájuk tartozó 95%-os Score konfidenciaintervallumok kiszámítására került sor. Az eredményeket a 38a. táblázat mutatja.

38. táblázat: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat klinikai egyezése a Panther System-en a magas kockázatú HPV 16-os, 18-as és 45-ös kimutatására a CSCT mintákban

		Tigris DTS System eredmény				Összesen
		HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	
Panther System eredmény	HPV 16 Poz HPV 18/45 Neg	194	0	1	3	198
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Poz	0	34	0	0	34
	HPV 16 Poz HPV 18/45 Poz	0	0	7	0	7
	HPV 16 Neg, HPV 18/45 Neg	1	1	0	173	175
	Összesen	195	35	8	176	414

Pos = pozitív, Neg = negatív

Pozitív megfelelés: 98,7% (235/238) (95%-os CI: 96,4, 99,6)

Negatív megfelelés 98,3% (173/176) (95%-os CI: 95,1, 99,4)

Analitikai érzékenység

A kimutatási határ (LOD) a klinikai küszöbértéknél az a koncentráció, amely az esetek 95%-ában pozitív (a klinikai küszöbérték felett). Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat LOD-értékét úgy becsülték meg, hogy negatív klinikai ThinPrep folyékony citológiai minták egyedi vagy csoportos vizsgálatát végezték el, amelyeket HPV in vitro transzkriptumokkal vagy HPV-vel fertőzött tenyésztett sejtekkel (SiHa, HeLa és MS751; ATCC, Manassas, Virginia) különböző koncentrációban adalékoltak. Az *in vitro* transzkriptum panelek esetében 60 példányon végezték el a tesztet két különböző reagenstétellel, ami összesen 120 tesztpéldányt tesz ki. A sejtvonalpanelek esetében minden egyes példányszám 30 ismétlése került tesztelésre két reagenstétel mindegyikével, összesen 60 ismétléssel. A tesztelés nyolc napon keresztül zajlott, minden nap legalább három futtatással és egy adott genotípus öt ismétlésével, amelyeket minden egyes futtatásban teszteltek. A 95%-os kimutatási határ (39a. táblázat) számítása az egyes hígítási panelek pozitív eredményei alapján, Probit-regresszióanalízis alkalmazásával történt.

39. táblázat: Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat kimutatási határa a klinikai küszöbértéknél

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

**in vitro* transzkriptumok esetén másolat/reakció, sejtvonalak esetén sejt/reakció

A teszt pontossága

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat pontosságát két vizsgálat értékelte, melyek ugyanazt a 24 elemű panelt használták fel. Az 1. vizsgálat a vizsgálat reprodukálhatóságát hivatott tesztelni 3 külső vizsgálati helyszínen. A 2. vizsgálatot házon belül végezték el a laboratóriumon belüli pontosság meghatározására. A panel 17 HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív tagot foglalt magában, akiknek a koncentrációja elérte vagy meghaladta a vizsgálat kimutatási határát (várható pozitivitás: $\geq 95\%$), 3 HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív tagot, akiknek a koncentrációja a vizsgálat kimutatási határa alatt volt (várható pozitivitás: $>0\%$ és $<25\%$ között), és 4 HPV-negatív tagot. A HPV 16 és/vagy 18/45 pozitív paneltagokat *in vitro* transzkriptum vagy HPV-vel fertőzött tenyésztett sejtek (SiHa, HeLa és MS751; ATCC, Manassas, Virginia) összevont ThinPrep folyékony citológiai maradványmintákba történő bejuttatásával vagy HPV 16, 18 és/vagy 45 klinikai minta összesített ThinPrep folyékony citológiai maradványmintákba történő adalékolásával állították elő. A panel HPV-negatív elemeit összesített ThinPrep folyékony citológiai mintákból vagy PreservCyt oldatból állították elő.

Az 1. vizsgálatban a 3 vizsgálati helyszín mindegyikén 2 kezelő (helyszínenként 1 műszer) 3 napon keresztül naponta 2 Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálatot végzett. A vizsgálatra 2 reagenstétel felhasználásával került sor. Minden munkalista a reprodukálhatósági panel elemeinek 3 ismétlését tartalmazta. A panel minden egyes eleme esetén 108 egyedi mintacsövet teszteltek (3 vizsgálati helyszín x 1 berendezés x 2 operátor x 2 tétel x 3 nap x 3 ismétlés). A 2. tanulmány során a belső tesztelést 13 nap alatt végezték el, ezalatt a panel minden egyes elemére 162 reakció jutott (1 vizsgálati helyszín x 3 berendezés x 3 operátor x 3 tétel x 2 munkalista x 3 példány).

A panel tagjait a 40a. táblázat és a 40b. táblázat ismerteti, a HPV 16 és a HPV 18/45 esetében a várt eredményekkel való egyezés összegzésével együtt.

40a. táblázat: Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat 1. és 2. precizitási vizsgálat: Panel leírása és százalékos egyezés a HPV 16 várt eredményeivel

Panel leírása (másolat vagy sejt/reakció)	HPV 16 Várt eredmény	Százalékos egyezés (95%-os CI)	
		1. vizsgálat (3 vizsgálati helyszínen)	2. vizsgálat (1 vizsgálati helyszínen)
HPV 16 IVT (240 másolat)	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 másolat)	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 másolat)	Negatív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
1-es HPV 16 klinikai minta	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
1-es HPV 18/45 klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa sejtek (4 sejt) és HeLa sejtek (0,7 sejt)	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa sejtek (0,4 sejt) és HeLa sejtek (7 sejt)	Pozitív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
SiHa sejtek (0,4 sejt)	Pozitív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
HeLa sejtek (0,7 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 sejtek (0,2 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (158/159) (96,5, 99,9)
HPV 16 IVT (24 másolat)	Pozitív	100 (107/107) (96,5, 100)	96,9 (157/162) (93,2, 98,7)
HPV 18 IVT (26 másolat)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 másolat)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
2-es HPV 16 klinikai minta	Pozitív	98,1 (105/107) (93,4, 99,5)	98,8 (160/162) (95,7, 99,7)
3-as HPV 16 klinikai minta	Pozitív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	97,5 (158/162) (94,0, 99,1)
2-es HPV 18/45 klinikai minta	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
3-as HPV 18/45 klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa sejtek (0,001 sejt)	Negatív	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (158/161) (94,8, 99,4)
HeLa sejtek (0,001 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 sejtek (0,006 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
1-es HPV-negatív klinikai minta	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
2-es HPV-negatív klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
1-es HPV-negatív PreservCyt	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
2-es HPV-negatív PreservCyt	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = eredmény konfidenciaintervalluma

Megjegyzés: A százalékos egyezést befolyásolhatták a adalékolás, a hígítás és/vagy az alikvótálás eltérései.

40b. táblázat: Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat 1. és 2. precizitási vizsgálat: Panel leírása és százalékos egyezés a HPV 18/45 várt eredményeivel

Panel leírása (másolat vagy sejt/reakció)	Százalékos egyezés (95%-os CI)		
	HPV 18/45 várt eredmény	1. vizsgálat (3 vizsgálati helyszín)	2. vizsgálat (1 vizsgálati helyszín)
HPV 16 IVT (240 másolat)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (260 másolat)	Pozitív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (350 másolat)	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
1-es HPV 16 klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
1-es HPV 18/45 klinikai minta	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
SiHa sejtek (4 sejt) és HeLa sejtek (0,7 sejt)	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa sejtek (0,4 sejt) és HeLa sejtek (7 sejt)	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
SiHa sejtek (0,4 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	99,4 (161/162) (96,6, 99,9)
HeLa sejtek (0,7 sejt)	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
MS751 sejtek (0,2 sejt)	Pozitív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	88,7 (141/159) (84,5, 93,5)
HPV 16 IVT (24 másolat)	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 18 IVT (26 másolat)	Pozitív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
HPV 45 IVT (35 másolat)	Pozitív	99,1 (107/108) (94,9, 99,8)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
2-es HPV 16 klinikai minta	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
3-as HPV 16 klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
2-es HPV 18/45 klinikai minta	Pozitív	100 (107/107) (96,5, 100)	95,7 (155/162) (91,7, 98,0)
3-as HPV 18/45 klinikai minta	Pozitív	100 (108/108) (96,6, 100)	98,8 (160/162) (95,6, 99,7)
SiHa sejtek (0,001 sejt)	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (161/161) (97,7, 100)
HeLa sejtek (0,001 sejt)	Negatív	97,2 (105/108) (92,1, 99,1)	98,1 (159/162) (94,7, 99,4)
MS751 sejtek (0,006 sejt)	Negatív	75,0 (81/108) (66,1, 82,2)	88,3 (143/162) (84,2, 93,2)
1-es HPV-negatív klinikai minta	Negatív	99,1 (106/107) (94,9, 99,8)	100 (162/162) (97,7, 100)
2-es HPV-negatív klinikai minta	Negatív	100 (108/108) (96,6, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
1-es HPV-negatív PreservCyt	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)
2-es HPV-negatív PreservCyt	Negatív	100 (107/107) (96,5, 100)	100 (162/162) (97,7, 100)

CI = eredmény konfidenciaintervalluma

Megjegyzés: A százalékos egyezést befolyásolhatták a adalékolás, a hígítás és/vagy az alikvótálás eltérései.

Keresztreaktivitás

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat potenciálisan keresztreaktív mikroorganizmusokkal való vizsgálata a Tigris DTS System készüléken történt. Az eredmények a Tigris DTS System készülékről szóló fejezet *Keresztreaktivitás* (20a. táblázat) részében található.

Zavaró hatások

Az Aptima HPV 16 18/45 genotípus vizsgálat potenciálisan zavaró hatású anyagokkal való vizsgálata a Tigris DTS System készüléken történt. Az eredmények a Tigris DTS System készülékről szóló fejezet *Zavaró hatások* (21a. táblázat) részében található.

Irodalomjegyzék

1. **Walboomers, J. M., M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer, N. Muñoz.** 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 189:12-19.
2. **Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., Snijders P.J.F., Clifford G.M.** Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi 10.1002/ijc.25396
3. **Czegledy J., C. Losif, B.G. Hansson, M. Evander, L. Gergely, and G. Wadell.** 1995. Can a test for E6/E7 transcripts of human papillomavirus type 16 serve as a diagnostic tool for the detection of micrometastasis in cervical cancer? *Int J Cancer.* 64(3):211-5.
4. **Doorbar, J.** 2006. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 110(5):525-41.
5. **Burd, E.M.** 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 16(1):1-17.
6. **Lambert P.F., H. Pan, H.C. Pitot, A. Liem, M. Jackson, and A.E. Griep.** 1993. Epidermal cancer associated with expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncogenes in the skin of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90(12):5583-7.
7. **Kjaer S.K., A.J.C. van den Brule, G., Paull, E.I. Svare, M.E. Sherman, B.L. Thomsen, M. Sumentum, J.E. Bock, P.A. Poll, and C.J.L.M. Meijer.** 2002. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 325(7364): 572-579.
8. **Monsonogo J., F.X. Bosch, P. Coursaget, J.T. Cox, E. Franco, I. Frazer, R. Sankaranarayanan, J. Schiller, A. Singer, T.C. Wright Jr, W. Kinney, C.J. Meijer, J. Linder, E. McGoogan, and C. Meijer.** 2004. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer.* 108(3):329-33. Erratum in: *Int J Cancer.* 108(6):945.
9. **Cuschieri, K.S., M.J. Whitley, H.A. Cubie.** 2004. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence--implications for cervical disease progression and monitoring. *J. Med. Virol.* 73(1): 65-70.
10. **De Sanjose S., et al.** 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* DOI 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
11. **Burger R.A., B. J. Monk, T. Kurosaki, H. Anton-Culver, S. Vasilv, M. L. Berman and S.P. Wilczynski.** 1996. Human Papillomavirus Type 18: Association with poor prognosis in early stage cervical cancer. *J. Nat. Cancer institute.* 88(19): 1361-1368.
12. **Safaeian M., M. Schiffman, J. Gage, D. Solomon, C. Wheeler and P. Castle.** 2009. Detection of Precancerous Cervical Lesions Is Differential by Human Papillomavirus Type. *Cancer Res.* 69(8): 3262-3266.
13. **Khan, M.J., P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott, B.B. Rush, A.G. Glass and M. Schiffman.** 2005. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J. Natl. Cancer Inst.* 97(14): 1072-1079.
14. **ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.** HPV Genotyping Clinical Update. 2009. http://www.asccp.org/Portals/9/docs/pdfs/Consensus%20Guidelines/clinical_update_20090408.pdf. Accessed March 22, 2012.
15. **Wright T.C., S. Massad, C. J. Dunton, M. Spitzer, E.J. Wilkinson and D. Solomon.** 2007. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 11(4):201-222.
16. **Kacian, D.L. and T.J. Fultz.** 1995. Nucleic acid sequence amplification methods. U. S. Patent 5,399,491.
17. **Arnold, L. J., P. W. Hammond, W. A. Wiese, and N. C. Nelson.** 1989. Assay formats involving acridinium-ester-labeled DNA probes. *Clin Chem.* 35: 1588-1594.
18. **Nelson, N.C., A. BenCheikh, E. Matsuda, and M. Becker.** 1996. Simultaneous detection of multiple nucleic acid targets in a homogeneous format. *Biochem.* 35:8429-8438.
19. **Datta, S. D., L. A. Koutsky, S. Ratelle, E. R. Unger, J. Shlay, T. McClain, B. Weaver, P. Kerndt, J. Zenilman, M. Hagensee, C. J. Suhr, and H. Weinstock.** 2008. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Screened for Cervical Cancer in the United States, 2003–2005. *Annals Int Med.* 148:493.
20. **Clifford, G.M., S. Gallus, R. Herrero, N. Muñoz, P. J. F. Snijders, S. Vaccarella, P. T. H. Anh, C. Ferreccio, N. T. Hieu, E. Matos, M. Molano, R. Rajkumar, G. Ronco, S. de Sanjosé, H. R. Shin, S. Sukvirach, J. O. Thomas, S. Tunsakul, C. J. L. M. Meijer, S. Franceschi, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled Analysis. 2005. *The Lancet.* 366, 991.
21. **Stoler, M.H., T.C. Wright, Jr., J. Cuzick, J. Dockter, J. Reid, D. Getman, C. Giachetti.** Aptima HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. 2013. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 208(2):144-145.



Hologic BVBA

Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgium

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

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

Műszaki támogatás: +1 888 484 4747
molecularsupport@hologic.com

További elérhetőségekért látogasson el a www.hologic.com oldalra.

Ez a termék kizárólag *in vitro* humámdiagnosztikai felhasználásra szolgál.

A Hologic, az Aptima, a DTS, a Genesis, a Panther, a PreservCyt, a ThinPrep és a Tigris a Hologic, Inc. vállalatnak és/vagy leányvállalatának a védjegyei és/vagy bejegyzett védjegyei az Amerikai Egyesült Államokban és/vagy más országokban.

A RAININ a Rainin Instruments, LLC. védjegye.

A SUREPATH és a PREPSTAIN a TriPath Imaging, Inc. védjegyei.

A jelen használati utasításban esetlegesen megjelenő minden további védjegy a mindenkori tulajdonosok tulajdonát képezi.

Ezt a terméket egy vagy több, a www.hologic.com/patents címen felsorolt egyesült államokbeli szabadalom védheti.

© 2007-2019 Hologic, Inc. Minden jog fenntartva.
AW-11504-2801 Rev. 010
2019-06