

**Syöpädiagnostiikka vieritestauksena  
matalan tulotason ja keskitulotason maissa**

TkK-tutkielma  
Turun yliopisto  
Bioteknologian laitos  
Biotekniikka  
Huhtikuu 2024  
Stella von Plato

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Bioteknologian laitos

STELLA VON PLATO: Syöpädiagnostiikka vieritestauksena matalan tulotason ja keskitulotason maissa

Tutkielma, 19 s.

Biotekniikka

Huhtikuu 2024

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -järjestelmällä.

---

Syövät ovat kasvava ongelma matalan tulotason ja keskitulotason maissa (LMIC), ja niiden ennustetaan edelleen yleistyvän juuri näillä alueilla tulevina vuosikymmeninä. Syövän hoitotulokset ovat myös heikompia LMIC-maissa kuin korkean tulotason maissa. Hoitotulokset paranevat, kun syöpä diagnosoidaan mahdollisimman aikaisin, mutta LMIC-maissa syöpä diagnosoidaan yleensä myöhäisemmässä vaiheessa. On siis tärkeää kehittää LMIC-maihin syövän kustannustehokkaan seulonnan ja varhaisen diagnoosin mahdollistavia teknologioita ratkaisuja. Yksi näistä voisi olla syövän vieritestit.

LMIC-maiden terveydenhuollon kohtaamat haasteet tuottavat ylimääräisiä vaatimuksia syövän vieritesteille. Ollakseen käyttökelpoisia LMIC-maissa syövän vieritestien tulisi täyttää REASSURED-kriteerit. Niihin kuuluu reaaliaikainen yhteys tietoverkkoon, helppo näytteenotto, edullisuus, herkkyys, spesifisyys, käyttäjäystävällisyys, nopeus, säilyvyys, luotettavuus, ympäristöystävällisyys ja saavutettavuus. Lisäksi syövän vieritestien kustannustehokkuus ja kyky parantaa hoitotuloksia LMIC-maissa tulisi todentaa ennen laajempaa käyttöönottoa.

Toistaiseksi pisimmälle kehittyneet syövän vieritestit havaitsevat tiettyjä proteiineja. Nykyään on myös kehitteillä mikroRNA:ta mittaavia syövän vieritestejä. Muita analyyttejä, jotka saattaisivat tulevaisuudessa sopia syövän vieritesteihin, ovat veressä kiertävät syöpäsolut ja kasvaimen DNA sekä solunulkoiset vesikkelit.

Tällä hetkellä kaupallisesti saatavilla olevat syövän vieritestit ovat lateraalivirtaustestejä, joista osa saattaisi soveltua LMIC-maihin, mutta niitä ei ole juurikaan tutkittu tässä kontekstissa. Lisäksi testit soveltuvat nykyään lähinnä jo diagnoosoitujen syöpien seurantaan eikä niinkään niiden diagnosointiin.

Tulevaisuudessa voisi olla mahdollista hyödyntää älypuhelimia vieritestien lukulaitteina. Tämä voisi parantaa testien tarkkuutta ilman, että saavutettavuus heikkenee liikaa, toisin kuin erikoistuneita lukulaitteita käytettäessä. Vieritestit voisivat siis mahdollistaa kustannustehokkaan syöpien seulonnan LMIC-maissa, mutta niiden mahdollinen hyöty LMIC-maiden erityisissä olosuhteissa on todennettava ennen kuin ne otetaan laajasti käyttöön.

Asiasanat: syöpädiagnostiikka, syövän seulonta, vieritestit, matalan tulotason ja keskitulotason maat, LMICs, REASSURED-kriteerit

## 2 Sisällys

1.	Johdanto .....	2
3	Vaatimukset matalan tulotason ja keskitulotason maissa käytettäville vieritesteille	3
4	Nestebiopsia syöpädiagnostiikassa ja erilaiset analyytit.....	8
4.1	Veressä kiertävät syöpäsolut .....	9
4.2	Veressä kiertävä kasvaimen DNA .....	9
4.3	MikroRNA .....	10
4.4	Solunulkoiset vesikkelit .....	10
4.5	Proteiinit.....	10
5	LMIC-maissa käyttökelpoiset syövän vieritestit.....	11
5.1	Lateraalivirtaustestit .....	11
5.2	Kohti tarkempia testejä .....	12
6	Yhteenveto .....	14
7	Kirjallisuus .....	15

## 1. Johdanto

Maailmanlaajuisesti noin neljäsosa kaikista ihmisistä sairastuu syöpään elämänsä aikana (Zheng ja muut 2023). Lisäksi vuosittainen maailmanlaajuinen syöpäkuolleisuus on todella korkea: esimerkiksi vuonna 2018 noin kuudesosa kaikista kuolemista johtui syövästä (Bray ja muut 2018). Syöpäkuolleisuuden ei kuitenkaan täydy väistämättä olla näin korkea: erityisesti matalan inhimillisen kehityksen indeksin maissa suuri osa näistä kuolemista johtuu sellaisista syövästä, jotka olisivat ehkäistävissä tai hoidettavissa (Frick ja muut 2023).

Sosioekonomisilla tekijöillä on merkittävä vaikutus syövän yleisyyteen ja sen aiheuttamaan kuolleisuuteen; heikommassa taloudellisessa ja yhteiskunnallisessa asemassa olevat kärsivät enemmän myös syövästä (Ali ja muut 2023). Tämä pätee myös valtioiden välillä: Vaikka matalan tulotason ja keskitulotason maissa (*low and middle income countries*, LMIC) on vähemmän syöpätapauksia ja -kuolemia, kuolleisuuden suhde esiintyvyyteen on korkeampi kuin korkean tulotason maissa. LMIC-maissa syöpiä siis ilmenee vähemmän, mutta niihin kuoleminen on todennäköisempää. Lisäksi LMIC-maiden väestön ja eliniänodotuksen kasvamisen ja niiden asukkaiden elintapojen muuttumisen ennustetaan johtavan siihen, että syöpätapausten määrä tulee kasvamaan merkittävästi LMIC-maissa seuraavan 50 vuoden aikana, kun taas korkean tulotason maissa syövän aiheuttaman kuormituksen ennustetaan puolittuvan samassa ajassa. (Pramesh ja muut 2022.)

Syöpien aiheuttaman kuormituksen vähentäminen LMIC-maissa on siis tasa-arvonkin kannalta ehdottoman tärkeä tavoite, mutta sen saavuttaminen on todella haastavaa muun muassa sen takia, että syöpätutkimus keskittyy vahvasti korkean tulotason maihin (Pramesh ja muut 2022). Lisäksi useiden LMIC-maiden terveydenhuoltojärjestelmät vaativat merkittäviä taloudellisia ja hallinnollisia muutoksia kyetäkseen vastaamaan väestöjensä tarpeisiin tulevaisuudessakin (Khattak ja muut 2023). Lääketieteen ja teknologian aloilla on silti mahdollisuus vaikuttaa syöpäkuolleisuuden kehittämällä LMIC-maille paremmin sopivia syövän havaitsemisen ja hoitamisen menetelmiä.

Syövän diagnosointi varhaisessa vaiheessa parantaa selviytymismahdollisuuksia merkittävästi (Crosby ja muut 2022), mutta LMIC-maissa syövät diagnosoidaan keskimäärin myöhemmin kuin korkean tulotason maissa (Brand ja muut 2019). Onkin

ensisijaisen tärkeää edistää syöpien seulontaa ja varhaista diagnosointia LMIC-maissa (Brand ja muut 2019; Pramesh ja muut 2022). Pramesh ja muut kuitenkin huomauttavat, että mahdollisten ratkaisujen tähän ongelmaan on otettava huomioon LMIC-maiden yksilölliset olosuhteet ja oltava todennettavasti tehokkaita ja käytännön toteutuksessa toimivia. Yksi mahdollinen ratkaisu, joka saattaisi täyttää nämä vaatimukset, on vieritestit.

Vieritesteillä tarkoitetaan lääketieteessä kliinisiä analyyseja, jotka tehdään keskuslaboratorion sijaan potilaan lähellä (Price 2001). Vieritestit ovat viime vuosikymmenien aikana kehittyneet merkittävästi: testit ovat nykyään pienempiä ja tarkempia, testien käyttö ei vaadi enää aina erillistä koulutusta ja testien tuomat hyödyt potilaalle ja terveydenhuollolle yleisemmin ovat selkeytyneet (Larkins ja Thombare 2023; Price 2001). Lisäksi viime vuosina koronaviruspandemia on tuonut vieritestit osaksi ihmisten arkea ja osoittanut, että vieritestausteknologiasta voi olla merkittävää hyötyä julkiselle terveydelle (ks. esim. Yadav ja muut 2023).

### 3 Vaatimukset matalan tulotason ja keskitulotason maissa käytettäville vieritesteille

Vieritestauksen edut ja vaatimukset ovat erilaisia korkean tulotason maissa ja LMIC-maissa. Esimerkiksi yksi vieritestien olennainen etu on nopeus: keskuslaboratoriota käyttäessä aikaa kuluu näytteen kuljettamiseen, jolloin testituloksen saaminen viivästyy, kun taas vieritesteillä tulos voidaan saada nopeasti ja hoitopäätökset voidaan tehdä viiveettä (Larkins ja Thombare 2023). Syövän kohdalla tämä nopeus ei välttämättä vaikuta ilmiselvästi merkittävältä edulta, sillä esimerkiksi Suomessa testituloksen saaminen keskuslaboratoriosta on yleensä melko nopeaa ja potilas on tyypillisesti helppo tavoittaa uudestaan. Tämä ei kuitenkaan päde kaikkialla: LMIC-maissa terveydenhuollossa on erilaisia haasteita, joiden takia esimerkiksi tiedon välittäminen potilaalle voi olla haastavaa. Tällöin vieritestien nopeus on kriittistä.

Korkean tulotason maiden ja LMIC-maiden terveydenhuoltojärjestelmissä on muitakin merkittäviä eroja: terveydenhuollon rahoitus, infrastruktuuri ja koulutettu henkilökunta on usein riittämätöntä LMIC-maissa, ja terveydenhuoltojärjestelmän hallinnointi saattaa olla tehotonta (ks. esim. Khattak ja muut 2023). Nämä eroavaisuudet on hyvä pitää mielessä, sillä korkean tulotason maissa toimivat menettelytavat eivät aina toimi LMIC-maissa (Vukoja ja muut 2018). Esimerkiksi korkean tulotason maissa

kustannustehokkaaksi seulontamenetelmäksi todennettu syövän vieritesti saattaa olla LMIC-maissa vähemmän hyödyllinen, jos seulonnalla löydettyjä syöpätapauksia ei voi hoitaa resurssipulan takia. Syövän vieritestit, kuten muutkin lääketieteelliset innovaatiot, tulisi siis kokeellisesti todentaa käytännössä toimiviksi ja tehokkaiksi LMIC-maissa ennen kuin ne otetaan käyttöön (Pramesh ja muut 2022).

Nimenomaan syövän vieritestien käyttöä LMIC-maissa koskevia tutkimuksia on kuitenkin vaikea löytää: Suurin osa syöpätutkimuksesta tehdään korkean tulotason maissa (Pramesh ja muut 2022) ja suurin osa LMIC-maissa tehdystä vieritestejä käsittelevästä tutkimuksesta vaikuttaa koskevan lähinnä vain infektioautien diagnostiikkaa. Infektioautidiagnostiikan tutkimustuloksia ei tietenkään voi yleistää koskemaan myös syöpädiagnostiikkaa, mutta näistä tutkimuksista nousee esiin yhtenäisiä teemoja ja terveydenhuollon haasteita, joiden voisi kuvitella vaikuttavan myös syöpädiagnostiikassa käytettäviin vieritesteihin.

Maailman terveysjärjestö on todennut seitsemän kriteeriä, jotka uuden seksitautien vieritestin on täytettävä ollakseen käyttökelpoinen LMIC-maissa. Testin tulisi olla edullinen (affordable), herkkä (sensitive), spesifinen (specific), käyttäjäystävällinen (user-friendly), nopea (rapid), kaikissa olosuhteissa hyvin säilyvä (robust), laitteeton (equipment-free) sekä saavutettava (deliverable). Näitä piirteitä kutsutaan ASSURED-kriteereiksi. (Kettler ja muut 2004).

Land ja muut (2019) ovat ehdottaneet ASSURED-kriteerien laajentamista. Heidän tutkimuksensa mukaan kolme uutta kriteeriä pitäisi lisätä: reaaliaikainen yhteys tietoverkoston (real-time connectivity), helppo näytteenotto (ease of specimen collection) ja ympäristöystävällisyys (environmental friendliness). Laajennetuista kriteereistä puhutaan REASSURED-kriteereinä. (Land ja muut 2019.) Kriteerien tarkemmat kuvaukset löytyvät taulukosta 1.

*Taulukko 1: REASSURED-kriteerit ja niiden selitykset (Land ja muut 2019).*

	Kriteeri englanniksi	Kriteeri suomeksi	Selitys
R	Real-time connectivity	Reaaliaikainen yhteys tietoverkoston	Testitulokset saadaan nopeasti ja luotettavasti niitä tarvitseville esimerkiksi skannaamalla ne puhelimella.
E	Ease of specimen collection	Helppo näytteenotto	Testit käyttävät ei-invasiivisia näytteitä, joiden valmistelu on helppoa.

A	Affordable	Edullisuus	Testin hinnan on oltava niin matala, että se on riittävän saavutettava ja kustannustehokas verrattuna esimerkiksi keskuslaboratoriotesteihin
S	Sensitive	Herkkyys	Varsinkin seulontakäytössä olevien testien pitäisi minimoida väärät negatiiviset tulokset. Matalan herkkyyden testiä voi kuitenkin käyttää korkean herkkyyden testin ohella, jos sen spesifisyys on parempi.
S	Specific	Spesifisyys	Vääriä positiivisia ei tulisi tulla paljon, mutta jos taudin havaitseminen on hyvin tärkeää ja ylidiaгноsoinnin aiheuttamat haitat eivät ole suuria, matalammankin spesifisyyden testejä voi käyttää. Erityisesti seulonnassa matalan spesifisyyden testiä voi käyttää alustavana testinä.
U	User-friendly	Käyttäjäystävällisyys	Testin suorittamisen ei tulisi vaatia koulutusta tai ennakkotietoa, ja sen pitää olla suoritettavissa helposti 2–3 vaiheessa.
R	Rapid, robust	Nopeus, säilyvyys	Testitulosten tulisi olla saatavilla alle kahden tunnin kuluttua näytteenotosta, jotta hoito voidaan aloittaa samalla potilaskäynnillä. Testin täytyy säilyä käyttökelpoisena kuljetuksessa ja säilytyksessä aiheuttamatta ylimääräisiä kuluja (esimerkiksi kylmäkuljetuksella).
E	Equipment-free, environmentally friendly	Laitteettomuus, ympäristöystävällisyys	Jos testi vaatii jonkin laitteen, sen tulisi olla pieni ja kannettava ja käyttää virtalähteenä aurinkopaneelia tai akkua. Käytettyjen testien tulisi olla kierrätettäviä ja turvallisesti hävitettäviä.
D	Deliverable	Saavutettavuus	Testin tulisi olla helposti ostettavissa, kuljetettavissa, säilytettävissä, jaettavissa ja hyödynnettävissä kohdealueella.

Vaikka REASSURED-kriteerit kehitettiin infektioautien testeille, ne luovat hyvän kehyksen sille, minkälaisia tekijöitä on otettava huomioon LMIC-maissa käytettävien syövän vieritestien kehityksessä ja arvioinnissa. Kriteerit perustuvat LMIC-maiden terveydenhuollon olosuhteisiin, jotka eivät riipu siitä, onko kyseessä infektioautin vai syövän diagnostiikka. Vieritestien menestystä infektioautien hallinnassa voidaankin



pitää mallina sille, miten vieritestit voisivat mullistaa syöpähoidon LMIC-maissa (Haney ja muut 2017).

Khattak ja muut (2023) tutkivat LMIC-maiden terveydenhuollon haasteita käsittelemällä esimerkinomaisesti Pakistanin Khyber Pakhtunkhwa -aluetta. Heidän mukaansa kolme keskeisintä haastetta Pakistanissa ja muissakin LMIC-maissa ovat riittämätön rahoitus, heikko terveydenhuollon infrastruktuuri ja riittämätön koulutettu terveydenhuollon työvoima. Näitä haasteita voidaan tarkastella REASSURED-kriteerien perustana, ja niiden valossa selkenee, miten nimenomaan kriteerien vaatimusten mukaiset vieritestit voisivat helpottaa syöpädiagnostiikkaa LMIC-maissa.

Vieritestauksen mahdollisuudet rahoituksen ongelmien helpottamisessa ovat selkeitä. Yksittäiset vieritestit saattavat olla kalliimpia kuin vastaavat keskuslaboratoriotestit, mutta suurimmassa osassa vieritestien terveystaloudellisista analyysistä niiden käyttöönotto on todettu kustannustehokkaaksi muun muassa sen takia, että ne ovat nopeampia ja saavutettavampia kuin keskuslaboratoriotestit, mikä nopeuttaa hoidon aloittamista ja parantaa siten hoitotuloksia (Lingervelder ja muut 2021). Lisäksi vieritesteillä toteutettu seulonta voisi olla edullisempaa ja siten helpompaa toteuttaa Pakistanissa ja muissa LMIC-maissa, sillä vieritesteillä on pienemmät infrastruktuuri- ja henkilöstövaatimukset kuin keskuslaboratoriotesteillä. Seulonta voisi puolestaan mahdollistaa syöpädiagnoosien aikaistumista, mikä osaltaan laskisi syöpähoitojen kustannuksia: aikaisemmassa vaiheessa diagnosoitu syöpä on paitsi helpompi myös halvempi hoitaa (ks. esim. Jayasekera ja Mandelblatt 2020; J.-H. Kim ja muut 2018; Sroczynski ja muut 2020). Jotta vieritestit olisivat hyödyllisiä LMIC-maissa, niitä suunniteltaessa on siis pyrittävä saamaan testien hinnat mahdollisimman alhaisiksi.

Nopeat vieritestit voivat myös mahdollistaa taudin diagnosoinnin ja hoidon yhdellä käynnillä terveydenhuollossa. Tämä laskee terveydenhuollon kustannuksia: esimerkiksi kohdunkaulan syövän vieritesti, jonka avulla erilliset näytteenotto- ja hoitokäynnit saataisiin korvattua yhdellä käynnillä, voisi säästää terveydenhuollon resursseja. Jos testitulokset saadaan samalla käynnillä, kaikki positiivisen tuloksen saaneet potilaat saavat varmemmin asianmukaista hoitoa nopeasti, jolloin syövät ehditään hoitaa ennen, kuin ne etenevät vaikeampihoitoiseen vaiheeseen. (Campos ja muut 2017.) LMIC-maissa onkin suuri tarve laajemmalle kohdunkaulan syövän seulonnalle, jonka tehokkaat vieritestit voisivat mahdollistaa (Mohammed ja muut 2016).

Toinen Khattakin ja muiden (2023) havaitsema keskeinen haaste on heikko terveydenhuollon infrastruktuuri. Tällä tarkoitetaan sitä, että esimerkiksi sairaaloita ja laboratorioita ei ole riittävästi. Tämä selittää REASSURED-kriteereistä laitteettomuutta. Lisäksi heikko infrastruktuuri voi aiheuttaa sen, että kylmäkuljetuksen ja -säilytyksen järjestäminen on haastavaa, jolloin hyvä säilyvyys on erityisen tärkeää vieritestille.

Syövän vieritestit voisivat myös helpottaa rajallisen infrastruktuurin potilaille aiheuttamia ongelmia. Jos esimerkiksi sairaaloita on liian vähän, lähimmälle sairaalalle voi olla hyvinkin pitkä matka eikä sinne välttämättä pääse julkisen liikenteen kulkuvälineillä lainkaan. Tämä voi pahimmillaan tarkoittaa, ettei kuvantamista voida tehdä kustannustehokkaasti eikä syöpää saada diagnosoitua ajoissa. Toisaalta vaikka vieritestillä saataisiin alustava positiivinen tulos perusterveydenhuollossa, olisi silti mahdollista, että potilas ei pääsisi tarkempiin tutkimuksiin tai hoitoihin. Tämän takia vieritestien käyttöönotosta ei itsessään ole välttämättä suoraa hyötyä potilaille vaan sen on oltava osa laaja-alaisempaa terveydenhuoltojärjestelmän kehitystä.

Diagnoosin lisäksi joidenkin syöpien hoito vaatii toistuvaa seurantaa. Esimerkiksi paksusuolen syövän hoidon suosituksiin kuuluu, että karsinoembryonaalisen antigeenin (*carcinoembryonic antigen*, CEA) tasot mitataan kolmen kuukauden välein vähintään kolmen vuoden ajan (Locker ja muut 2006). Jos tämä tehdään keskuslaboratoriossa, joko potilas tai näyte on saatava säännöllisesti lähelle laboratoriota. Potilaalle matka voi olla pitkä ja raskas, mutta toisaalta näytteen ottaminen perusterveydenhuollossa ja lähettäminen kylmäkuljetuksella keskuslaboratorioon voi olla käytännössä mahdotonta. Vieritestit voivat tässä tilanteessa helpottaa hoitoa: jos perusterveydenhuollon hoitaja tai jopa potilas itse voi seurata syövän edistymistä joko perusterveydenhuollon yksikössä tai kotona, potilas voisi säästyä raskailta matkoilta ja syövän seuranta voisi muutenkin olla saavutettavampaa. Tämä voisi olla erityisen tehokasta, jos REASSURED-kriteereissä mainittu reaaliaikainen yhteys tietoverkoston on toteutettu.

Kolmas Khattakin ja muiden (2023) havaitsema haaste Pakistanissa ja muissa LMIC-maissa on koulutetun terveydenhuollon henkilökunnan riittämättömyys. Vieritestit ovat tämänkin haasteen kannalta todella lupaavia: monien vieritestien käyttö on niin helppoa, että se ei vaadi minkäänlaista koulutusta, ja potilas itse voi tehdä testin (Larkins ja Thombare 2023). Ollakseen mahdollisimman hyödyllisiä LMIC-maissa vieritestien tulisi siis olla mahdollisimman helppokäyttöisiä, mikä näkyikin REASSURED-kriteerien käyttäjäystävällisyyden vaatimuksessa.

## 4 Nestebiopsia syöpädiagnostiikassa ja erilaiset analyytit

Nykyiset diagnostiset menetelmät, joihin kuuluvat muun muassa erilaiset kuvantamismenetelmät ja koepalat, eivät ole riittäviä syöpien varhaiseen diagnosointiin varsinkaan LMIC-maissa. Koepalan ottaminen on perinteisesti varmin tapa sekä diagnosoida että luokitella kasvain, mutta siihen liittyy muun muassa taloudellisia ja kirurgisia haasteita. Lisäksi koepala ei aina edusta koko kasvainta hyvin, vaan jättää huomioimatta kasvaimen heterogeenisyyden eli sen, että kasvaimen eri alueet voivat erota toisistaan huomattavastikin. (Singh ja muut 2023; Vaidyanathan ja muut 2018.)

Yksi mahdollinen ratkaisu tähän on nestebiopsia, jossa koepalan sijaan näytteenä on jotakin ruumiinnestettä. Nestebiopsia on tehokkaampi ja edullisempi kuin perinteinen biopsia, ja se aiheuttaa vähemmän sivuvaikutuksia potilaalle. Lisäksi nestebiopsia saattaisi edustaa koko kasvainta tai metastaattista syöpää kokonaisuutena paremmin kuin koepala, sillä se ei kohdistu vain kasvaimen tiettyyn osaan. (Vaidyanathan ja muut 2018.) Esimerkiksi haiman adenokarsinooman hankalaa diagnosointia voitaisiin helpottaa nestebiopsialla (Riva ja muut 2016).

Nestebiopsiassa voidaan tutkia erilaisia syövän merkkiaineita (Taulukko 2). Singh ja muut (2023) jakavat toistaiseksi löydetty lupaavimmat nestebiopsiaan sopivat syöpään liittyvät analyytit viiteen kategoriaan: veressä kiertävät syöpäsolut (*circulating tumor cells, CTC*), veressä kiertävä DNA (*circulating tumor DNA, ctDNA*), mikroRNA (*micro RNA, miRNA*), solunulkoiset vesikkelit (*extracellular vesicles, EV*) ja proteiinit.

Taulukko 2: Nestebiopsiaan soveltuvat syöpämerkkiaineet (mukaillen Singh ja muut 2023) ja niitä mittaavien vieritestien kehityksen vaihe.

Lyhenne	Nimi englanniksi	Nimi suomeksi	Onko olemassa REASSURED-kriteerejä täyttävää vieritestiä?
CTC	Circulating tumor cells	Veressä kiertävät syöpäsolut	Ei (Lu ja muut 2020)
ctDNA	Circulating tumor DNA	Veressä kiertävä kasvaimen DNA	Ei (Mittal ja muut 2022)
miRNA	Micro RNA	MikroRNA	Kehitteillä (Wang ja muut 2023)
EV	Extracellular vesicles	Solunulkoiset vesikkelit	Ei (Singh ja muut 2023)
proteiini	Proteins	Proteiinit, joiden konsentraatio nousee syövän vuoksi	Kaupallisesti saatavilla (Mahmoudi ja muut 2020)

#### 4.1 Veressä kiertävät syöpäsolut

CTC-solut ovat alkuperäisestä kasvaimesta tai sen etäpesäkkeistä irronneita kokonaisia syöpäsoluja, jotka kiertävät veressä (Pantel ja Alix-Panabières 2010). CTC:t vaikuttavat liittyvän erityisesti metastaattiseen eli etäpesäkkeitä muodostavaan syöpään. Onkin näyttöä, että positiivinen CTC-testin tulos ennustaa syövän heikkoa hoitotulosta ja uusiutumista, ja sitä voisi käyttää hoitopäätösten tukena (Lee ja muut 2023; Sparano ja muut 2018).

CTC-soluja havaitsevat vieritestit voisivat siis olla hyödyllisiä kliinisessä käytössä, mutta niitä ei ole vielä markkinoilla (Lu ja muut 2020). Tämä johtuu muun muassa siitä, että CTC-soluja on hyvin pienet pitoisuudet veressä: on arvioitu, että jopa pitkälle edenneestä syövästä kärsivien potilaiden veressä vain noin yksi solu miljardista on CTC (Yu ja muut 2011). Näiden solujen havaitsemiseen tarvitaan siis todella herkkiä analyysimenetelmiä, joiden muokkaaminen vieritesteiksi on vaikeaa.

Tulevaisuudessa saattaisi olla mahdollista ensin eristää CTC:t esimerkiksi magnetoforeesilla, jolloin pitoisuus saataisiin tarpeeksi korkeaksi vaikkapa lateraalivirtaustestillä havaitsemista varten (S. Kim ja muut 2013; Mahmoudi ja muut 2020). Darabi ja Schober (2021) ovatkin onnistuneet kehittämään mikrofluidistisen sirun, joka kykenee havaitsemaan CTC-soluja magnetoforeesin ja virtaussytometrian avulla. Teknologia on kuitenkin hyvin uutta eikä sitä ole tutkittu riittävästi vielä, jotta se soveltuisi LMIC-maissa käytettäviin vieritesteihin.

#### 4.2 Veressä kiertävä kasvaimen DNA

CtDNA on DNA:ta, joka on päätyntä syöpäsoluista verenkiertoon. Sen avulla on mahdollista selvittää kasvaimen geneettisiä piirteitä ja seurata taudin etenemistä hyvin tarkasti (Topham ja muut 2023). Samoin kuin CTC-solujen kohdalla, ctDNA on hyvin lupaava syövän merkkiaineluokka, jonka avulla kasvaimen seuraaminen voi helpottua merkittävästi, mutta teknologia ei ole vielä erityisen kehittyntä: ensimmäinen ctDNA:ta käyttävä diagnostinen testi hyväksyttiin vuonna 2017 (Kwapisz 2017) ja ctDNA-testit yleisesti eivät ole riittävän herkkiä eikä spesifisiä kliiniseen käyttöön (Mittal ja muut 2022). CtDNA-testit vaativat siis vielä paljon kehitystyötä ennen kuin niitä voidaan alkaa käyttämään LMIC-maissa.

### 4.3 MikroRNA

MiRNA:t ovat lyhyitä (18 – 24 nukleotidia) yksijuosteisia RNA-sekvenssejä, jotka osallistuvat monien prosessien, kuten solunjakautumisen, säätelyyn (Moro ja muut 2023). Ne ovat syöpädiagnostiikassa hyödyllisiä, koska kasvaimissa juuri solujen säätely on häiriintynyt. Onkin löydetty useita MiRNA-molekyylejä, joiden konsentraatio veressä on korkeampi tietyistä syövästä kärsivissä potilaissa. Esimerkiksi miR-21 on syöpädiagnostiikan kannalta todella lupaava miRNA, joka toimii onkogeeninä häiritsemällä syövän suppressorigeenien toimintaa. Kyseinen miRNA ylieskpressoituu useissa erilaisissa syövässä, joten sitä mittaava testi voisi olla hyödyllinen yleinen syöpäseulontatyökalu. (Wang ja muut 2023.)

### 4.4 Solunulkoiset vesikkelit

Solunulkoiset vesikkelit, joita kutsutaan myös eksosomeiksi, ovat solujen tuottamia lipidikuplia, jotka voivat välittää viestejä solujen välillä. Nämä voisivat olla todella lupaavia syövän merkkiaineita, mutta niihin liittyy merkittäviä käytännön rajoitteita, joiden vuoksi niitä täytyy tutkia vielä todella paljon ennen kuin voidaan tehdä luotettavia niitä mittaavia vieritestejä. (Singh ja muut 2023.)

### 4.5 Proteiinit

Toistaiseksi yleisimmät syöpämerkkiaineet, joita voidaan mitata vieritestillä, ovat proteiineja (ks. esim. Mahmoudi ja muut 2020). Syöpään liittyviä proteiineja käytetäänkin sairaaloissa yleisesti taudin etenemisen seuraamiseen. Proteiinien eristäminen on helppoa, ja niitä mittaavat testit ovat hyvin herkkiä ja tehokkaasti standardisoitavia. (Singh ja muut 2023). Eristäminen on silti haaste vieritesteille: vieritestin näytteen esikäsittelyn tulisi olla mahdollisimman yksinkertaista varsinkin LMIC-maissa.

Proteiineja löytyy kaikista soluista, mutta syöpäsolut voivat mutaatioidensa takia erittää sellaisia proteiineja, joita joko ei löydy ollenkaan tai löytyy vain hyvin vähän terveistä aikuisista. Jos vain syöpäsolut voivat tuottaa jotakin proteiinia, sitä kutsutaan syöpäspesifiseksi antigeeniksi (*tumor-specific antigen*, TSA). Jos taas proteiinia voi löytyä terveistäkin soluista, mutta sitä löytyy syöpäsoluista erityisen paljon, sitä kutsutaan syöpään liittyväksi antigeeniksi (*tumor-associated antigen*, TAA). TSA:n voisi kuvitella olevan parempi kohde syöpämerkkiaineeksi, koska niitä löytyy vain syöpää sairastavista potilaista, mutta käytännössä TAA:ita on paljon helpompi löytää. (Neller ja muut 2008).

Yksi yleinen TAA on karsinoembryonaalinen antigeeni (*carcinoembryonic antigen*, CEA). CEA on glykoproteiini, jota löytyy tavallisesti lähinnä sikiöiden elimistöistä ja pienissä määrissä paksusuolella. Sen tasot voivat kohota muun muassa paksusuolen, kilpirauhasen ja munasarjojen kasvaimien vuoksi. CEA-tasot ihmisen veressä voivat kuitenkin nousta myös muista syistä: esimerkiksi mahahaava tai tupakointi voi nostaa CEA-tasoa. Tämän takia CEA-testeihin perustuvaa seulontaa tai diagnoosia ei ainakaan toistaiseksi suositella. CEA on kuitenkin todella hyödyllinen syöpämerkkiaine erityisesti paksusuolen syövän seurannassa. (Kankanala ja Mukkamalla 2023.)

Muita kuin proteiineja mittaavia syövän vieritestejä ei juurikaan ole markkinoilla vielä (Mahmoudi ja muut 2020). Käytännössä yllä mainituista merkkiaineista vain proteiinien vieritestejä voitaisiin siis käyttää jo nyt laajasti LMIC-maissa, koska muiden merkkiaineiden testit vaativat vielä paljon kehitystä. Uudet testit voivat olla erinomaisia korkean tulotason maissa, mutta jos niiden hinta on vielä korkea eikä niitä ole todennettu LMIC-maissa toimiviksi, niiden käyttäminen LMIC-maissa ei ole realistista.

## 5 LMIC-maissa käyttökelpoiset syövän vieritestit

### 5.1 Lateraalivirtaustestit

Yksi vieritestikategoria, johon kuuluvat testit täyttävät melkein automaattisesti suuren osan REASSURED-kriteereistä, on lateraalivirtaustestit (*lateral flow assay*, LFA). Syedmoradin ja muiden mukaan (2021) LFA-testit ovat helppokäyttöisiä ja usein myös kustannustehokkaita, eivätkä ne yleensä vaadi erityistä laitteistoa. Lisäksi ne ovat tyypillisesti nopeita ja kestävät heikompiakin kuljetus- ja säilytysolosuhteita. Niitä pidetäänkin tällä hetkellä todella lupaavina muun muassa syövän vieritestauksessa ja syövän lateraalivirtaustestejä myydäänkin jo (Mahmoudi ja muut 2020).

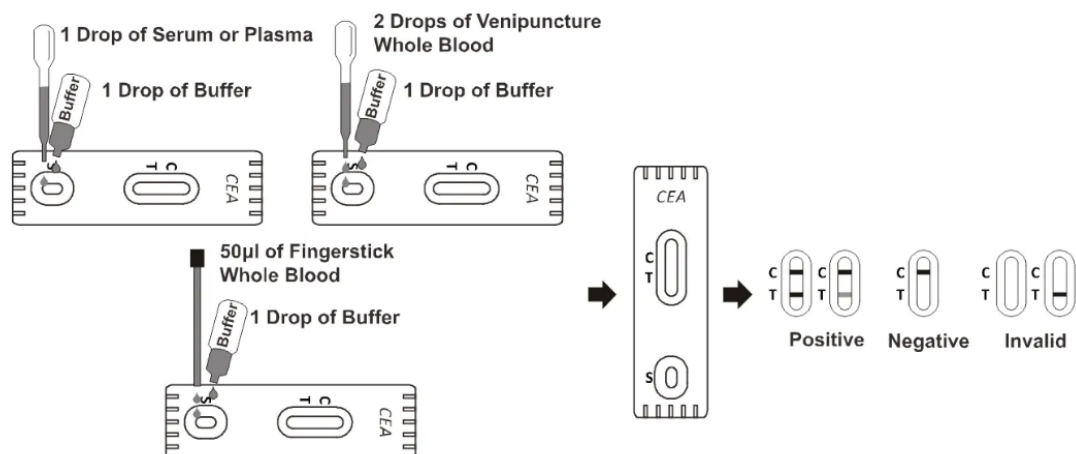
Esimerkiksi CEA:lle on olemassa kaupallinen lateraalivirtaustesti: Accubiotechin AccuTell CEA Rapid Test Cassette (Kuva 1). Se on tarkoitettu muun muassa paksusuoli-, maksa- ja keuhkosyöpien seurantaan. Testin herkkyys on 98,7 %, spesifisyys 99,3 % ja testi antaa tuloksen viidessä minuutissa, joten testi on suhteellisen herkkä, spesifinen ja nopea. Näytteeksi sopii esimerkiksi 50 µl verta sormenpäältä ja analyysi on suhteellisen helppo suorittaa (Kuva 2). Testi on siis käyttäjäturvallinen. Testi on lisäksi laitteeton, eikä siihen vaikuta liittyvän merkittäviä ympäristöhaittoja. (Accubiotech ei pvm.)

Accubiotech ei ole julkaissut CEA-testinsä hinta- tai säilytystietoja, mutta yleisesti lateraalivirtaustestit ovat suhteellisen edullisia, hyvin säilyviä ja logistisesti melko

helppoja toimittaa. Voidaan siis arvella, että AccuTell CEA Rapid Test Cassette hyvin todennäköisesti toteuttaa REASSURED-kriteerit. Sen käyttöä LMIC-maissa ei ole tutkittu, mutta se tai vastaava CEA:ta havaitseva lateraalivirtaustesti voisi olla lupaava ehdokas helpottamaan ainakin paksusuolen syövän seuranta LMIC-maissa.



Kuva 1: AccuTell CEA Rapid Test Cassette. Tuotekuva. (Accubiotech ei pvm.)



Kuva 2. AccuTell CEA-testin käyttöohjeet. (Accubiotech ei pvm.)

## 5.2 Kohti tarkempia testejä

Yllä mainitut Mahmoudin ja muiden (2020) selvittämät testit ovat toistaiseksi kaikki kvalitatiivisia ja enimmäkseen visuaalisesti tulkittavia. Tämä onkin yksi LFA-testien merkittävimmistä heikkouksista: LFA-testit eivät pysty tekemään kvantitatiivisia mittauksia ilman mittauslaitteistoa. Lisäksi mittaustuloksen tarkkuus riippuu osittain käyttäjän näön tarkkuudesta, ja varsinkin pienimmän havaittavissa olevan analyyttipitoisuuden lähellä testissä näkyvä viiva voi olla hyvin vaikea nähdä ihmissilmällä.

Ihmissilmän epätarkkuuden aiheuttamat haasteet voidaan ratkaista käyttämällä mittauslaitetta, mikä yleensä myös mahdollistaa kvantitatiivisten testien tekemisen. Quadrtech Diagnostics valmistaa kvantitatiivisia vieritestejä, jotka käyttävät mittauslaitetta, muun muassa CEA:lle (Quadrtech Diagnostics ei pvm.). Tämä parantaa testien tarkkuutta, mutta sen lisäksi että se tarkoittaa, että REASSURED-kriteereistä laitteettomuus ei toteudu, laitteen vaatiminen heikentää saavutettavuutta. Lukulaite toimii paristoilla (Quadrtech Diagnostics ei pvm.), mikä tekee siitä kannettavan, mutta Quadrtechin CEA-testien käyttäminen vaatii silti alkuinvestoinnin laitteeseen. Lisäksi laitteen toimitus ja huolto voi olla mahdotonta toteuttaa vaikeasti saavutettavilla alueilla.

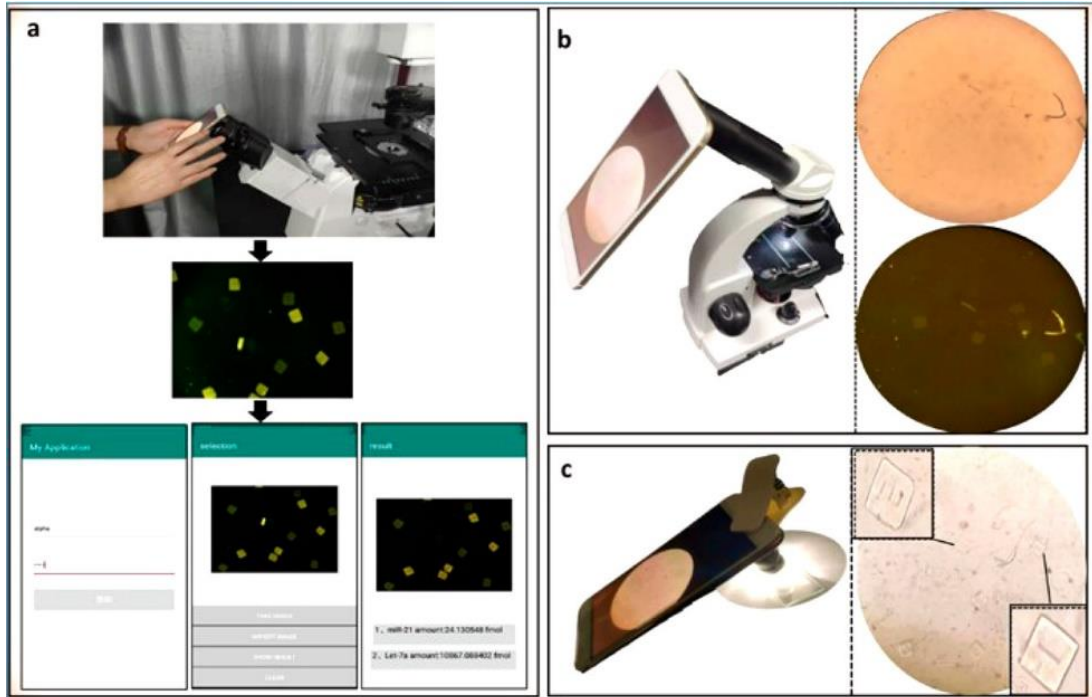
Yllä selvitettyä laitetta käyttävien vieritestien ongelmat voitaisiin ratkaista esimerkiksi hyödyntämällä älypuhelimia (Vashist ja muut 2016). Älypuhelimet ovat maailmanlaajuisesti yleisiä ja saavutettavia laitteita, joista löytyy tyypillisesti muun muassa tarkka kamera, tehokas prosessori ja mahdollisuus yhdistyä internetiin. Näitä ominaisuuksia hyödyntämällä on mahdollista tehdä vieritestejä, jotka käyttävät lukulaitteena älypuhelinia. Tällöin saadaan lukulaitteen hyödyt, kuten mahdollisuus kvantitatiivisiin määrittäisiin ja reaaliaikainen yhteys tietoverkostoihin, mutta testin saavutettavuus ei juurikaan kärsi, sillä testiä varten ei tarvitse kallista erikoistunutta lukulaitetta. Älypuhelimet ovat tyypillisesti erikoistuneita mittauslaitteita edullisempia, logistisesti helpompia hankkia ja huoltaa ja käyttäjäystävällisempiä. Lisäksi yhteen älypuhelimeen voisi liittää erilaisia vaihdettavia lisäosia, joiden avulla samalla laitteella voidaan käyttää monia mittausteknologioita. LFA-testien lisäksi älypuhelimia voidaan hyödyntää muun muassa mikroskopiassa ja virtausytometriassa, mistä voisi myös olla hyötyä syöpädiagnostiikassa. (Vashist ja muut 2016.)

Tian ja muut (2019) ovat kehittäneet vieritestin, joka mittaa syöpään liittyviä miRNA-molekyylejä älypuhelimien avulla. Testissä hyvin säilyviin hydrogeelimikropartikkeleihin liitetyt aptameerit, jotka ovat komplementaarisia sekä kohde-miRNA:lle että yleiselle biotinyloidulle koettimelle, sitoutuvat kohdeanalyysiin ja sen sekä koettimen kautta fluoresoivaan leimaan. Tämän jälkeen fluoresenssi mitataan älypuhelimeen liitettyllä fluoresenssimikroskoopilla, ja älypuhelimien sovellus analysoi tulokset ja lähettää ne terveydenhuollon tietojärjestelmään.

Kokonaisuudessa määrittäminen toteuttaminen kestää alle kaksi tuntia, ja sillä on huomattavan hyvä herkkyys, mutta ainakin toistaiseksi se vaatii älypuhelimien lisäksi kalliin fluoresenssimikroskoopin. Tulevaisuudessa voisi kuitenkin olla mahdollista



valmistaa pieniä lisäosia, jotka älypuhelimeen liitettynä mahdollistavat määrittämisen tekemisen ilman erillistä mikroskooppia (Kuva 3). (Tian ja muut 2019.) Vastaavien hydrogeelimikropartikkeleja ja älypuhelimia hyödyntävien järjestelmien kehittäminen voisi kuitenkin toimia tapana tehdä miRNA:a ja muitakin immunometrisesti mitattavia analyyttejä mittaavista vieritesteistä tarkempia, vaikka se nostaa niiden hintaa.



Kuva 3. MiRNA:n havaitsemiseen käytettävä älypuhelinta hyödyntävä laitteisto. Ylävasemmalla näkyy tutkimuksessa käytetty laitteisto ja alavasemmalla tutkimusta varten kehitetty analyysisovellus. Yläoikealla on havainnekuva mahdollisesta pienemmästä järjestelmästä, joka voisi toimia välivaiheena alaoikealla näkyvän kannettavan ja edullisen järjestelmän kehityksessä. (Tian ja muut 2019.)

## 6 Yhteenveto

LMIC:iden terveydenhuollon haasteista suurin osa johtuu hallinnollisista ongelmista (Khattak ja muut 2023). Tästä huolimatta lääketieteen teknologian kehityksellä on rooli LMIC:iden haasteiden ratkaisemisessa: vaikka pidemmällä tähtäimellä tarvitaan hallinnollisia, rahoituksellisia ja koulutuksellisia ratkaisuja (Khattak ja muut 2023), suurempaa yhteiskunnallista muutosta odottaessa vieritestausteknologia voisi auttaa helpottamaan tilannetta. Vieritestien kehityksessä on kuitenkin otettava huomioon LMIC-maiden yksilölliset olosuhteet, ja testien on pyrittävä täyttämään REASSURED-kriteerit.

Vieritesteissä näkyy eräänlainen ristiriita saavutettavuuden ja tarkkuuden välillä. Esimerkiksi testien herkkyyden parantaminen käytännössä tarkoittaa usein lukijalaitteen käyttämistä, mikä nostaa testin hintaa ja vaikeuttaa sen käyttöönottoa LMIC-maissa. Toisaalta saavutettavuuden parantaminen esimerkiksi säilyvyyteen panostamisella voi

heikentää tarkkuutta. On kuitenkin myös mahdollista hyödyntää sekä saavutettavampia mutta vähemmän tarkkoja testejä että tarkempia mutta kalliimpia testejä: vähemmän spesifisellä testillä seulominen ja seulontatulosten tarkistaminen tarkemmalla testillä saattaisi olla joissakin tilanteissa kustannustehokasta.

Kaikki syövän merkkiaineet eivät sovellu yhtä hyvin vieritestaukseen erityisesti LMIC-maissa. Esimerkiksi CTC-solujen mittausteknologia ei ole vielä niin kehittynyttä, että se voisi täyttää REASSURED-kriteerit. Sen sijaan proteiinit, ctDNA ja miRNA voisivat toistaiseksi soveltua paremmin LMIC-maissa käytettäviin syövän vieritesteihin. Näiden merkkiaineiden, ja tulevaisuudessa mahdollisesti muidenkin syövän merkkiaineiden havaitsemisessa voidaan hyödyntää esimerkiksi lateraalivirtaustestejä, ja mittaustulosten lukemisessa ja tulkitsemisessa voidaan käyttää apuna älypuhelinia, jolloin testi ei vaadi erikoistunutta laitetta, mikä voisi helpottaa testin käyttöönottoa LMIC-maissa.

Syövän vieritestejä, jotka täyttävät REASSURED-kriteerit, on jo kaupallisesti saatavilla. Harva niistä kuitenkin soveltuu syöpädiagnostiikkaan, vaan moni niistä on tarkoitettu jo diagnosoidun syövän seuraamiseen. Niitä voitaisiin kuitenkin mahdollisesti hyödyntää seulonnassa, mikä saattaisi auttaa aikaistamaan syöpädiagnooseja LMIC-maissa ja siten parantamaan syövän hoitotuloksia. Joka tapauksessa seurantaankin kehitetyt REASSURED-kriteerit täyttävät syövän vieritestit osoittavat, että syöpädiagnostiikka vieritestauksena tulee tulevaisuudessa olemaan mahdollista myös LMIC-maissa.

## 7 Kirjallisuus

Accubiotech Accu-Tell CEA Rapid Test Cassette (Whole Blood/Serum/Plasma).

<https://www.accubiotech.com/product-cea-rapid-test-cassette-whole-blood-serum-plasma.html> (Luettu 14.10.2023)

Ali, M. E. A. Y., Nusselder, W., Weiderpass, E., Corbex, M., Bray, F. & Vaccarella, S. (2023) Inequities in cancer outcomes. *Bull World Health Organ* **101**:550.

Brand, N. R., Qu, L. G., Chao, A. & Ilbawi, A. M. (2019) Delays and Barriers to Cancer Care in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *The Oncologist* **24**:e1371–e1380.

- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. & Jemal, A. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **68**:394–424.
- Campos, N., Tsu, V., Jeronimo, J., Mvundura, M. & Kim, J. (2017) Estimating the value of point-of-care HPV testing in three low- and middle-income countries: A modeling study. *BMC CANCER* **17**.
- Crosby, D., Bhatia, S., Brindle, K. M., Coussens, L. M., Dive, C., Emberton, M., ... Balasubramanian, S. (2022) Early detection of cancer. *Science* **375**:eaay9040.
- Darabi, J. & Schober, J. (2021) A Microfluidic platform for on-chip analysis of circulating tumor cells. (Vsk. 3). Esitetty tilaisuudessa American Society of Mechanical Engineers, Fluids Engineering Division (Publication) FEDSM.
- Frick, C., Rungay, H., Vignat, J., Ginsburg, O., Nolte, E., Bray, F. & Soerjomataram, I. (2023) Quantitative estimates of preventable and treatable deaths from 36 cancers worldwide: A population-based study. *Lancet Glob Health* **11**:e1700–e1712.
- Haney, K., Tandon, P., Divi, R., Ossandon, M. R., Baker, H. & Pearlman, P. C. (2017) The Role of Affordable, Point-of-Care Technologies for Cancer Care in Low- and Middle-Income Countries: A Review and Commentary. *IEEE J Transl Eng Health Med* **5**:2800514.
- Jayasekera, J. & Mandelblatt, J. S. (2020) Systematic Review of the Cost Effectiveness of Breast Cancer Prevention, Screening, and Treatment Interventions. *J Clin Oncol* **38**:332–350.
- Kankanala, V. L. & Mukkamalla, S. K. R. (2023) Carcinoembryonic Antigen. Teoksessa *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Noudettu osoitteesta <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578172/>
- Kettler, H., White, K., Hawkes, S. J., & UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (2004) Mapping the landscape of diagnostics for sexually transmitted infections: Key findings and recommendations / Hannah Kettler, Karen White, Sarah Hawkes. Noudettu osoitteesta <https://iris.who.int/handle/10665/68990>
- Khattak, A., Rahman, A., Khattak, M., Qazi, M., Gilani, H. & Khan, A. (2023) Toward Sustainable Healthcare Systems: A Low and Middle-Income Country's Case for Investing in Healthcare Reforms. *CUREUS J Med Sci* **15**.

- Kim, J.-H., Kim, S. S., Lee, J. H., Jung, D. H., Cheung, D. Y., Chung, W.-C. & Park, S.-H. (2018) Early Detection is Important to Reduce the Economic Burden of Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* **18**:82–89.
- Kim, S., Han, S.-I., Park, M.-J., Jeon, C.-W., Joo, Y.-D., Choi, I.-H. & Han, K.-H. (2013) Circulating tumor cell microseparator based on lateral magnetophoresis and immunomagnetic nanobeads. *Anal Chem* **85**:2779–2786.
- Kwapisz, D. (2017) The first liquid biopsy test approved. Is it a new era of mutation testing for non-small cell lung cancer? *Ann Transl Med* **5**:46.
- Land, K. J., Boeras, D. I., Chen, X.-S., Ramsay, A. R. & Peeling, R. W. (2019) REASSURED diagnostics to inform disease control strategies, strengthen health systems and improve patient outcomes. *Nat Microbiol* **4**:46–54.
- Larkins, M. C. & Thombare, A. (2023) Point-of-Care Testing. Teoksessa *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Noudettu osoitteesta <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592387/>
- Lee, H. S., Jung, E. H., Shin, H., Park, C. S., Park, S. B., Jung, D. E., ... Song, S. Y. (2023) Phenotypic characteristics of circulating tumor cells and predictive impact for efficacy of chemotherapy in patients with pancreatic cancer: A prospective study. *Front Oncol* **13**:1206565.
- Lingervelder, D., Koffijberg, H., Kusters, R. & IJzerman, M. J. (2021) Health Economic Evidence of Point-of-Care Testing: A Systematic Review. *PharmacoEconomics - Open* **5**:157–173.
- Locker, G. Y., Hamilton, S., Harris, J., Jessup, J. M., Kemeny, N., Macdonald, J. S., ... ASCO (2006) ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* **24**:5313–5327.
- Lu, C., Han, J., Sun, X. & Yang, G. (2020) Electrochemical Detection and Point-of-Care Testing for Circulating Tumor Cells: Current Techniques and Future Potentials. *Sensors* **20**:6073.
- Mahmoudi, T., de la Guardia, M. & Baradaran, B. (2020) Lateral flow assays towards point-of-care cancer detection: A review of current progress and future trends. *TrAC Trends Anal Chem* **125**:115842.
- Mittal, A., Molto, C., Tamimi, F., Di Iorio, M., Al-Showbaki, L., Cescon, D. W. & Amir, E. (2022) Test performance and clinical validity of circulating tumor DNA

- (ctDNA) in predicting relapse in solid tumors treated with curative intent therapy. *J Clin Oncol* **40**:3036–3036.
- Mohammed, S. I., Ren, W., Flowers, L., Rajwa, B., Chibwesa, C. J., Parham, G. P. & Irudayaraj, J. M. K. (2016) Point-of-care test for cervical cancer in LMICs. *Oncotarget* **7**:18787.
- Moro, G., Fratte, C. D., Normanno, N., Polo, F. & Cinti, S. Point-of-Care Testing for the Detection of MicroRNAs: Towards Liquid Biopsy on a Chip. *Angew Chem Int Ed* **2023**:e202309135.
- Neller, M. A., López, J. A. & Schmidt, C. W. (2008) Antigens for cancer immunotherapy. *Semin Immunol* **20**:286–295.
- Pantel, K. & Alix-Panabières, C. (2010) Circulating tumour cells in cancer patients: Challenges and perspectives. *Trends Mol Med* **16**:398–406.
- Pramesh, C. S., Badwe, R. A., Bhoo-Pathy, N., Booth, C. M., Chinnaswamy, G., Dare, A. J., ... Weiderpass, E. (2022) Priorities for cancer research in low- and middle-income countries: A global perspective. *Nat Med* **28**:649–657.
- Price, C. P. (2001) Point of care testing. *BMJ* **322**:1285–1288.
- Quadragech Diagnostics Easy Reader+® Immunochromatographic Test Reader. <https://www.quadragech.co.uk/product/easy-reader-immunochromatographic-test-reader/> (Luettu 22.11.2023)
- Riva, F., Dronov, O. I., Khomenko, D. I., Huguet, F., Louvet, C., Mariani, P., ... Bidard, F.-C. (2016) Clinical applications of circulating tumor DNA and circulating tumor cells in pancreatic cancer. *Mol Oncol* **10**:481–493.
- Singh, S., Podder, P. S., Russo, M., Henry, C. & Cinti, S. (2023) Tailored point-of-care biosensors for liquid biopsy in the field of oncology. *Lab Chip* **23**:44–61.
- Sparano, J., O'Neill, A., Alpaugh, K., Wolff, A. C., Northfelt, D. W., Dang, C. T., ... Miller, K. D. (2018) Association of Circulating Tumor Cells With Late Recurrence of Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol* **4**:1700–1706.
- Sroczyński, G., Gogollari, A., Kuehne, F., Hallsson, L. R., Widschwendter, M., Pashayan, N. & Siebert, U. (2020) A Systematic Review on Cost-effectiveness Studies Evaluating Ovarian Cancer Early Detection and Prevention Strategies. *Cancer Prev Res Phila Pa* **13**:429–442.
- Syedmoradi, L., Norton, M. L. & Omidfar, K. (2021) Point-of-care cancer diagnostic devices: From academic research to clinical translation. *Talanta* **225**:122002.

- Tian, Y., Zhang, L., Wang, H., Ji, W., Zhang, Z., Zhang, Y., ... Chang, J. (2019) Intelligent Detection Platform for Simultaneous Detection of Multiple MiRNAs Based on Smartphone. *ACS Sens* **4**:1873–1880.
- Topham, J. T., Renouf, D. J. & Schaeffer, D. F. (2023) Circulating tumor DNA: Toward evolving the clinical paradigm of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol* **15**:17588359231157651.
- Vaidyanathan, R., Soon, R. H., Zhang, P., Jiang, K. & Lim, C. T. (2018) Cancer Diagnosis: From Tumor to Liquid Biopsy and Beyond. *Lab Chip* 10.1039.C8LC00684A.
- Vashist, S. K., Venkatesh, A. G., Zengerle, R., von Stetten, F. & Luong, J. H. T. (2016) Smartphone-based in vitro diagnostic technologies for personalized healthcare monitoring and management. (P. Chandra, Toim.), *NANOBIOSENSORS FOR PERSONALIZED AND ONSITE BIOMEDICAL DIAGNOSIS* (Vsk. 1, ss. 231–251). Stevenage: Inst Engineering Tech-Iet. Noudettu osoitteesta <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000779995000012>
- Vukoja, M., Riviello, E. D. & Schultz, M. J. (2018) Critical care outcomes in resource-limited settings. *Curr Opin Crit Care* **24**:421–427.
- Wang, Z.-Y., Sun, M.-H., Zhang, Q., Li, P.-F., Wang, K. & Li, X.-M. (2023) Advances in Point-of-Care Testing of microRNAs Based on Portable Instruments and Visual Detection. *Biosensors* **13**:747.
- Yadav, S. K., Verma, D., Yadav, U., Kalkal, A., Priyadarshini, N., Kumar, A. & Mahato, K. (2023) Point-of-Care Devices for Viral Detection: COVID-19 Pandemic and Beyond. *Micromachines* **14**:1744.
- Yu, M., Stott, S., Toner, M., Maheswaran, S. & Haber, D. A. (2011) Circulating tumor cells: Approaches to isolation and characterization. *J Cell Biol* **192**:373–382.
- Zheng, R., Wang, S., Zhang, S., Zeng, H., Chen, R., Sun, K., ... Wei, W. (2023) Global, regional, and national lifetime probabilities of developing cancer in 2020. *Sci Bull* **68**:2620–2628.