

**ELEKTRONINEN NENÄ UROLOGISTEN  
MALIGNITEETTIEN  
PRIMAARIDIAGNOSTIIKASSA**

Sofia Markkula ja Jussi Metso  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Kirurgian apulaisprofessori Oksalan tutkimusryhmä  
Lokakuu 2017

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Kirurgian apulaisprofessori Oksalan tutkimusryhmä

MARKKULA SOFIA JA METSO JUSSI: ELEKTRONINEN NENÄ  
UROLOGISTEN MALIGNITEETTIEN PRIMAARIDIAGNOSTIIKASSA

Kirjallinen työ, 25 s.

Ohjaaja: LT Antti Roine ja kirurgian apulaisprofessori Niku Oksala

Lokakuu 2017

Avainsanat: eturauhassyöpä, virtsarakkosyöpä, munuaissyöpä, elektroninen nenä, VOC

---

## Tiivistelmä

**TAUSTA:** Urologisista maligniteeteista vain eturauhassyöpään on laaja-alaisessa käytössä oleva yksinkertainen seulontamenetelmä, prostataspesifinen antigeeni (PSA). PSA ei eturauhassyövän suhteen epäspesifisenä seulontamenetelmänä kuitenkaan sovellu väestötason seulontaan. Yksinkertaisten non-invasiivisten tutkimusmenetelmien puuttumisen vuoksi urologisten maligniteettien diagnostiikassa joudutaan usein epäselvissä tilanteissa turvautumaan kajoavaan eli invasiiviseen näytteenottoon.

**AINEISTO JA MENETELMÄT:** Aineisto koostui 133 potilaasta, joista 73 potilaalla oli kudossiopsialla todennettu eturauhassyöpä, 14 potilaalla virtsarakkosyöpä ja 23 potilaalla munuaissyöpä. Kontrolliaineistona toimi 20 prostatahyperplasiapotilasta. Kolmelta aineiston potilaalta puuttui diagnoosi. Terveitä verrokkeja ei ollut. Potilaiden virtsanäytteet analysoitiin ChemPro 100i –laitteella. Mittausdatat luokiteltiin käyttäen lineaarista diskriminanttianalyysiä ja ristivalidoitiin Leave-One-Out –menetelmällä.

**TULOKSET:** Eroteltaessa eri maligniteetteja prostatahyperplasiasta saimme eturauhassyövän suhteen sensitiivisyydeksi 96 % ja spesifisyydeksi 10 %, virtsarakkosyövän suhteen sensitiivisyydeksi 90 % ja spesifisyydeksi 14 %, sekä munuaissyövän suhteen sensitiivisyydeksi 62 % ja spesifisyydeksi 60 %. High grade eturauhassyövän ja prostatahyperplasian suhteen sensitiivisyys oli 79 % ja spesifisyys 30 %.

**YHTEENVETO:** Tutkimuksessa elektroninen nenä kykeni erottamaan high grade –eturauhassyövän prostatahyperplasiasta, mutta eturauhassyöpä kokonaisuudessaan ei erottunut. Munuaissyövän suhteen erotuskyky oli sattumaa parempi. Rakkosyövän suhteen merkitseviä tuloksia ei saatu. Tutkimuksen heikkouksia olivat muun muassa suppea aineisto ja naispotilaiden vähäinen määrä, minkä vuoksi tuloksiin täytyy suhtautua kriittisesti.

# SISÄLLYSLUETTELO

<b>1 TAUSTA</b> .....	4
<b>1.1 Urologiset syövät</b> .....	4
<b>1.1.1 Eturauhassyöpä</b> .....	4
<b>1.1.2 Virtsarakkosyöpä</b> .....	7
<b>1.1.3 Munuaissyöpä</b> .....	10
<b>1.2 Elektroninen nenä</b> .....	12
<b>1.2.1 Haistaminen ja haihtuvat molekyylit</b> .....	12
<b>1.2.2 Elektronisen nenän toimintaperiaate</b> .....	13
<b>1.3 Elektroninen nenä ja koirat urologisten syöpien diagnostiikassa</b> .....	16
<b>2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TAVOITTEET</b> .....	18
<b>3 TUTKIMUSMETODI</b> .....	19
<b>3.1 Aineisto</b> .....	19
<b>3.2 Menetelmät</b> .....	19
<b>4 TULOKSET</b> .....	20
<b>5 POHDINTA</b> .....	21
<b>6 JOHTOPÄÄTÖKSET</b> .....	23
<b>7 LÄHTEET</b> .....	24

# 1 TAUSTA

## 1.1 Urologiset syövät

### 1.1.1 Eturauhassyöpä

Suomessa miesten yleisin syöpä on eturauhassyöpä. Vuonna 2010 33 % (4 697 tapausta) kaikista miesten todetuista uusista syöpätapauksista oli eturauhassyöpiä. Eturauhassyöpä on yleisin teollistuneissa länsimaissa, kuten Pohjoismaissa, Yhdysvalloissa ja Länsi-Euroopassa. Suomessa miehellä on 80 ikävuoteen mennessä 13 % riski sairastua ja 4,3 % riski kuolla eturauhassyöpään. Sairastuneiden keski-ikä on 70 vuotta. Kuolleisuus on viime vuosina pysynyt suhteellisen vakiona. Vain histologisesti todettavaa, latenttia eturauhassyöpää esiintyy 30 %:lla yli 50-vuotiaista ja 70 - 80 %:lla yli 80-vuotiaista miehistä. Latenteista eturauhassyövistä yksi kymmenestä kehittyy kliiniseksi syöväksi. Riskitekijöiden merkitystä eturauhassyövän synnyssä ei tunneta tarkasti. Vahvimmat tunnistetut riskitekijät ovat periytyvä alttius, ikä, ympäristötekijät ja etninen tausta. (1)

Varhaisvaiheessa eturauhassyöpä ei yleensä aiheuta mitään oireita. Ensioireet ovat enimmäkseen samanlaisia kuin eturauhasen hyvänlaatuisessa liikakasvussa eli prostatahyperplasiassa ja muissa virtsaamishäiriötä aiheuttavissa sairauksissa. Tyypillistä kliinistä oirekuvaa ei ole. Ensioireena voi toisinaan olla etäpesäkkeistä johtuva luustokipu tai patologinen murtuma. (1)

Kaikilta virtsavaivaisilta miehiltä tulisi tunnustella eturauhanen mahdollisten kovettumien ja kyhmyjen havaitsemiseksi ja eturauhasen koon arvioimiseksi. Seerumista mitattavalle kokonais-PSA:n pitoisuudelle on annettu eri ikäkausien viiterajat, joiden avulla eturauhassyövän todennäköisyyttä voidaan arvioida. Kokonaispitoisuuden lisäksi PSA:n nousunopeudella sekä vapaan PSA:n osuudella on keskeinen merkitys.

Potilas tulisi lähettää jatkotutkimuksiin urologille aina, jos eturauhasessa todetaan kyhmy tai kovettuma, jos kokonais-PSA-pitoisuus on 2,5 - 10 µg/l ja vapaan PSA:n osuus on alle 15 %, PSA:n nousunopeus on enemmän kuin 0,75 µg/l vuodessa tai jos kokonais-PSA-taso on yli 10 µg/l. Tilapäiset PSA-nousut ovat suhteellisen tavallisia ja alle 10 µg/l olevat arvot tulisi kontrolloida 2-4 viikon kuluttua ennen lisätoimia. (2) Schröder ym. havaitsivat tutkimuksessaan, että PSA-seulonta pienentää eturauhassyöpäkuolleisuutta merkitsevästi, mutta yhden eturauhassyöpäkuoleman estäminen vaatisi 781 miehen seulonnan ja 27 uutta löydettyä eturauhassyöpätapausta (3).

On myös olemassa virtsanäytteestä tehtävä genetiikkaan perustuva eturauhassyöpätesti, PCA3-testi (4). Testin tulos korreloi syövän volyyymiin, eli mitä korkeampi testin arvo on, sitä suuremmalla todennäköisyydellä prostatabiopsia on positiivinen. Testin käyttö näyttäisi olevan perusteltua niillä potilailla, joilla on koholla oleva PSA-arvo, mutta eturauhasesta otetut kudoksenäytteet ovat olleet negatiivisia. (2)

Transrektaalilla kaikututkimuksella (TRUÄ) voidaan selvittää eturauhasen koko, muoto, kaikurakenne ja ottaa sen avulla biopsiat eturauhasesta. Eturauhassyöpädiagnosi varmistetaan histopatologisella tutkimuksella. Eturauhassyövän mikroskooppisessa luokituksessa noudatetaan Gleasonin luokitusta. Luokitus perustuu kudoksen rakenteen muutoksiin ja siinä annetaan pisteitä 1-5, niin että ne ovat sitä korkeammat mitä huonommin kasvain on erilaistunut ja mitä aggressiivisempi syöpä on. Syöpä on usein erilainen rauhasen eri kohdissa, joten laskemalla yhteen kahden yleisimmän syöpäkudostyyppin pisteet saadaan syövän Gleason -luokitus. Myös syövän määrä, perineuraalinen invaasio ja mahdollinen PIN-muutos (prostatic intraepithelial neoplasia) ilmoitetaan. Eturauhasen kuvantamismenetelmistä magneettikuvaus on herkin. (2)

Eturauhassyövän hoitovalintaan vaikuttavat taudin riskiluokitus, elinajan odote, potilaan odotukset ja paikalliset olot. Pienen riskin (Gleason < 7) potilaiden ennuste on erinomainen jopa ilman hoitoa. Tällaisen potilaan hoitoa voidaan toteuttaa aktiivisella seurannalla, joka perustuu toistuviin

PSA-määrityksiin, kliinisiin tutkimuksiin ja uusintakoepaloihin. (1)  
Elossaolotodennäköisyys 10 vuoden seurannassa on 85 % (5). Jos tauti etenee kliinisesti merkittäväksi, suositellaan radikaalihoitoa (1).

Paikallisen eturauhassyövän radikaalissa prostatektomiassa tavoitteena on poistaa kaikki syöpäkudos, ja täten parantaa potilas sekä minimoida haittavaikutukset. Radikaali prostatektomia on ainoa eturauhassyövän hoitomuoto, jonka on osoitettu pidentävän elinaikaa passiiviseen seurantaan verrattuna. Potilaille, joilla on huonosti erilaistunut eturauhassyöpä tai syöpä kasvaa leikkausmarginaalin yli, tulisi harkita radikaalihoidon lisäksi liitännäishoitoja. Passiiviseen seurantaan voidaan päätyä, jos syövän etenemisen riski potilaan elinaikana katsotaan hyvin pieneksi lyhyen elinajanodotteen vuoksi. Jos syöpä kuitenkin myöhemmin etenee aiheuttaen oireita, voidaan aloittaa hormonaalinen hoito. (1) Leikkaukseen yhdistetystä hormonaalisesta hoidosta ei ole osoitettu olevan hyötyä (6).

Ulkoisella sädehoidolla voidaan hoitaa paikallista ja paikallisesti levinnyttä eturauhassyöpää. Paikallisesti edenneessä eturauhassyövässä radikaali sädehoito yhdistettynä pitkäaikaiseen hormonihoitoon pidentää elinaikaa pelkkään hormonihoitoon verrattuna, samoin kuin pitkäaikainen antiandrogenihoito sädehoitoon kombinoituna viivästyttää taudin etenemistä ja pidentää kokonaiselinaikaa pelkkään sädehoitoon verraten. (1)  
Ulkoisen sädehoito sopii myös potilaille jotka eivät ole halukkaita tai soveliaita leikkaukseen. Kudoksensisäinen sädehoito (brakyterapia) on kertaluontoinen ja soveltuu parhaiten pienen uusiutumisen riskin potilaille tai keskisuuren riskin potilaille. (2)

Levinneen eturauhassyövän endokriininen hoito suositellaan aloitettavaksi heti, kun tauti on varmistettu. Androgeenideprivaatio voidaan toteuttaa poistamalla kiveskudos kirurgisesti tai käyttämällä estrogeeniagonisteja, gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) agonisteja, GnRH-antagonisteja tai androgeeniantagonisteja. Eturauhassyöpä määritellään kastroaatioresistentiksi, kun se alkaa edetä siitä huolimatta, että seerumin testosteronipitoisuus on kastroaatiotasolla. Tällöin hoidossa ensisijaisena tavoitteena on elämänlaadun parantaminen ja oireiden lievittäminen. (2)

### 1.1.2 Virtsarakkosityöpä

Länsimaissa yleisin virtsateiden maligni kasvain on virtsarakkosityöpä, ja samalla se on Suomessa miesten neljänneksi yleisin syöpämuoto. Sairastuneiden keski-ikä on noin 73 vuotta ja alle 40-vuotiailla tauti on harvinainen. Virtsarakkosityövän esiintyvyys on voimakkaassa kasvussa ja se on teollisuus- ja kaupunkiympäristössä tavallisempi kuin maaseudulla. Rakkosityövälle ammatillisia altisteita on useita, kuten aniliinivärit sekä kumi- ja öljyteollisuuden aineet. (2) Tupakointi lisää virtsarakon syöpäriskiä 3-kertaiseksi tupakoimattomiin verrattuna (7). Periytyviä tapauksia on Suomessa löydetty vain muutamia (2).

Tärkein ja yleisin rakkosityövän oire on verivirtsaisuus eli hematuria, joka voi olla makroskooppista tai mikroskooppista. Alle 40-vuotiailla esiintyvässä hematuriassa on kuitenkin useimmiten kyse tulehduksesta. Ärsytysoireita kuten virtsapakan tunnetta, tiheä- ja yövirtsaisuutta, sekä kivuliaisuutta virtsatessa on noin kolmanneksella potilaista. Rakkosityöpä voi olla myös syy ylempien ja alemmien virtsateiden tukosoireisiin. (2)

Rakkosityövän suhteen virtsan liuskatestit ovat erittäin herkkiä ja niiden herkkyys perustuu hematurian havaitsemiseen. Liuskatestien spesifisyys rakkosityövälle on kuitenkin matala. (2) Virtsan sytologian eli irtosolututkimuksen suurin etu on sen tarkkuus. Virtsan sytologia perustuu kasvaimesta vapautuvien syöpäsolujen tunnistamiseen ja se tehdään kaikille uusille potilaille. (8) Irtosolututkimus on erittäin spesifinen (95–100 %) ja varmistaa uroteelikarsinooman olemassaolon. Toisaalta hyvänlaatuinen sytologia ei kuitenkaan poissulje kasvaimen mahdollisuutta. (2) Hyvin erilaistuneissa syövässä kasvainsoluja vapautuu virtsaan vähemmän ja herkkyys jää matalaksi (6-45 %) (8). Edellä mainittujen lisäksi rakkosityövän perustutkimuksiin kuuluu myös virtsateiden kaikututkimus (2).

Virtsarakon tähytys eli kystoskopia on perustutkimus rakkosityöpää epäiltäessä (8). Se on toistaiseksi ainoa diagnostinen rakkosityövän tutkimus (2). Jos kasvain on jo havaittu kuvantamistutkimuksessa tai virtsan sytologia on poikkeava, voidaan diagnostisesta kystoskopiasta luopua ja ohjata potilas

suoraan toimenpiteeseen (8). Kystoskopiassa arvioidaan tuumorien lukumäärä ja koko sekä saadaan jonkinlainen makroskooppinen käsitys paikallisesta levinneisyydestä. Skopian yhteydessä voidaan myös tarvittaessa ottaa koepaloja, mutta selvässä tuumorilöydöksessä biopsiat otetaan vasta leikkaussalissa. Tapauksissa, joissa tuumori aiheuttaa ylempien virtsateiden obstruktion tai jos samanaikaisesti rakkosyövän kanssa esiintyy erillinen munuaisaltaan tai virtsanjohtimen tuumori, on syytä tehdä urografia tai TT-urografia. Jos urografialöydös jää epäselväksi, voidaan tehdä retrogradinen pyelografia, jossa varjoainetta ruiskutetaan munuaisaltaaseen ja tehdään röntgenkuvaus. Epäiltäessä lihakseen tunkeutuvaa tai metastoittavaa syöpää tehdään vartalon TT-kuvaus tai magneettitutkimus. (2)

Rakkosyövän moninaisuuden ja vaihtelevan ennusteen vuoksi hoidon perustana toimivat TNM-luokitus, taudin erilaistumisaste ja potilaan kunto. Rakkosyövälle ominaista on pinnallisten muotojen suhteellinen hyvänlaatuisuus. Uusiutumistaipumus ja siihen liittyvä progression mahdollisuus vaativat kuitenkin jatkuvaa seurantaa urologialla. Hoitomahdollisuuksia ja radikaaliteetin tarvetta usein rajoittaa rakkosyöpäpotilaiden tautitaakka ja ikä. (2)

Papillaaristen pinnallisten Ta-T1 rakkokarsinoomien hoitona toimii elektroresektio (TURB), joka on helppo toistaa tarvittaessa. Toimenpide sopii huonokuntoisellekin potilaalle. Potilas, jolla on usein tai lukuisina tuumoreina uusiutuva syöpä tai samanaikainen Tis (carsinoma in situ), hyötyy rakon sisäisestä lääkehoidosta. Hoito päätetään uusiutumisen tai etenemisriskin mukaan. Hoitamattomana In situ -karsinoma on aggressiivinen, koska useimmiten koko rakon pintakerros on sairas. Näissä tapauksissa elektroresektio ja koagulaatio eivät yksinään riitä ja TURB:n lisäksi aloitetaan rakonsisäinen lääkehoito. (2)

Rakonsisäinen lääkehoito on elektroresektion liitännäishoitona merkittävä usein uusiutuvassa pinnallisessa rakkosyövässä ja lisäksi se on In situ -karsinooman tärkein hoitomuoto. Rakonsisäiset toistetut solunsalpaajahuuhtelut ovat turvallisia ja tehokkaita mm. epirubisiinilla tai



mitomysiini C:llä. Tis-kasvaimen uusiutuessa virtsarakon poistoleikkaus on usein aiheellinen. Elektrosektiossa kasvainsoluja voi irrota aiheuttaen kylvää rakon terveelle limakalvolle johtaen kasvaimen uusiutumiseen. On todettu että solunsalpaaja leikkauksen yhteydessä vähentää uusiutumista. (2)

Neljäsosalla potilaista on taudin diagnosoimishetkellä paikallisesti levinnyt eli lihaskerrokseen ulottuva kasvain (T2-4a). Levinneessä karsinoomassa taudinkuva, hoito ja ennuste eroavat pinnallisesta syövästä täysin. Endoskopiassa voidaan usein nähdä kiinteä, nekroosipintainen kova tuumori, jossa on vähemmän papillaarisia piirteitä. Pahanlaatuisuuden aste on yleensä korkeampi histologisessa tutkimuksessa kuin pinnallisissa kasvaimissa ja sytologia on usein positiivinen. (2)

Paikallisesti levinneen syövän paras hoito on radikaali virtsarakon poisto. Miehillä siinä poistetaan lisäksi eturauhanen ja virtsaputki, jos kasvainta löytyy myös eturauhasen alaosasta. Naisilla leikkaukseen kuuluu virtsaputken, vaginan etuseinämän ja kohdun poisto. Virtsarakon poisto vaatii virtsa-avanneleikkausta tai virtsarakon korvausleikkausta. Lisähoitona käytetään solunsalpaajia. Neoadjuvantilla hoidolla pyritään tuhoamaan mikrometastaasit ja pienentämään tuumorimassaa leikkauskelpoiseksi. Adjuvantilla hoidolla parannetaan epätäydellistä operatiivista tulosta sellaisissa tapauksissa, joissa tuumori kasvaa leikkausmarginaaleihin tai poistetuista imusolmukkeista löytyy syöpää. Rakkosyöpäpotilaat ovat yleensä iäkkäitä, eikä radikaalileikkaus ole mahdollinen kaikille potilaille. Osa potilaista myös kieltäytyy leikkauksesta. Radikaalilla sädehoidolla T2-T3-potilaiden viiden vuoden eloonjäämisluvut vaihtelevat 20 - 40 %:n välillä. Solunsalpaajilla ja sädehoidolla on todettu olevan synergistinen vaikutus. (2)

Jos leikkauksen aikana todetaan etäpesäkkeitä imusolmukkeissa, ei rakon poistoa yleensä suositella. Hoito on konservatiivinen ympäristöönsä levinneiden (T4b) tai metastasoituneiden kasvainten kohdalla. Sädehoidon ja systeemisen kemoterapian avulla voidaan joissain tapauksissa pidentää potilaan elinikää muutamilla kuukausilla. (2)

### 1.1.3 Munuaissyöpä

Sairastuvuus munuaissyöpään on yleistymässä ja vuonna 2010 Suomessa todettiin 946 uutta syöpätapausta. Pahanlaatuiset munuaiskasvaimet yleistyvät tasaisesti iän mukana ja keski-ikä toteamisajankohtana on 60 - 65 vuotta. Lapsilla ja nuorilla tauti on sen sijaan hyvin harvinainen. (2)

Munuaissyöpään liittyvät oireet saattavat olla joko primaarikasvaimen aiheuttamia paikallis- tai yleisoireita, tai etäpesäkkeen aiheuttamia oireita. Yleisimpiä paikallisoireita ovat kipu, verivirtsaisuus ja potilaan havaitsema kyhmy munuaissuodussa. Verivirtsaisuus on yleensä jaksottaista ja siihen voi liittyä äkillisiä kipuja hyytymän tukkiessa virtsanjohtimen. Laihtuminen, väsymys ja kuumeilu ovat tautiin liittyviä yleisoireita. Särky ja patologinen murtuma ovat tavallisimpia etäpesäkkeen aiheuttamia oireita.

Munuaissyöpään on kuvattu liittyvän monenlaisia paraneoplastisia oireyhtymiä, kuten hypertonia, hyperkalsemia ja maksan toimintahäiriöt. Tauti voi löytyä myös sellaiselta potilaalta, jolla ei ole siihen suoranaisesti liittyviä oireita. (2)

Laboratoriotutkimuksissa ilmenevät yleisimmät muutokset ovat anemia ja korkea lasko. 3 - 5 %:lla potilaista esiintyy karsinooman tuottaman erytropoietiinin aiheuttamaa erytroosia. Virtsan tutkimuksessa tavallinen poikkeavuus on mikroskooppinen hematuria, mutta noin puolella potilaista tämä on kuitenkin normaali. (2) Pienien ja sattumalta löydettyjen munuaissyöpien määrä on merkittävästi kasvanut yleistyneen abdominaalialueen kuvantamisen johdosta. Enemmän kuin 50 % munuaissyövästä löydetään sattumalöydöksenä. (9)

Munuaissyöväen diagnostiikka perustuu pääosin kuvantamismenetelmiin. Ensimmäisenä tutkimuksena on useimmiten ultraäänitutkimus, jolla havaitaan jo pienetkin kasvaimet. Ultraäänitutkimuksessa kystan ja kasvaimen erottaminen on mahdollista 97 %:ssa tapauksista. Ultraääniohjauksen avulla neulanäyte tai kystanestenäyte on mahdollista

ottaa kasvaimesta. Jos diagnoosi jää ultraäänitutkimuksen perusteella epävarmaksi, on TT-kuvaus aiheellinen. Magneettikuvauksen antama informaatio on suunnilleen sama kuin tietokonetomografiakuvausten. Yleensä ennen leikkausta päästään diagnoosiin eikä kasvaimen paljastaminen tai tutkiminen leikkauksessa ole suotavaa. Etäpesäkkeitä etsittäessä vain thoraxin röntgenkuvaus tehdään rutiinitutkimuksena. Muiden tutkimusten laajuus arvioidaan tapauskohtaisesti. (2)

Toistaiseksi ainoa mahdollisuus pysyvään paranemiseen on kasvainkudoksen poisto leikkauksen avulla. Tavallisin menetelmä on munuaisen radikaali poisto, joka voidaan tehdä avoleikkauksena transperitoneaalisesti tai kyljestä retroperitoneaalisesti. Myös laparoskooppinen leikkaustekniikka on yleistynyt nopeasti. Leikkauksessa munuaisvaltimo tai valtimot sidotaan ensin ja sitten laskimo. Munuainen kasvaimineen, ympäröivä rasvakudos ja virtsanjohtimen yläosa poistetaan ehjän munuaiskalvon sisällä. Lisämunuainen poistetaan, jos kasvain sijaitsee munuaisen yläosassa. Levinneisyyden selvittämiseksi voidaan poistaa myös imusolmukkeet, mutta tästä on harvoin hyötyä paranemiselle. Imusolmukkeihin leviäminen merkitsee jo laajempaa metastasointia. Noin 2 %:lla munuaissyöpää sairastavista todetaan syöpä yhtäaikaaisesti molemmissa munuaisissa. Kasvain pyritään poistamaan munuaisen osapoiston eli resektion avulla ja säästämään toimivaa munuaiskudosta riittävästi. Tätä menetelmää on alettu käyttää viime aikoina yhä enemmän primaarihoitona silloinkin kun toinen munuainen on normaali ja jos kasvain on pieni (alle 4 cm läpimitaltaan) sekä sijaitsee ylä- tai alapoolissa. Muiden hoitojen merkitys on vähäinen. (2)

Sairauden havaitsemisvaiheessa todetaan etäpesäkkeitä noin kolmanneksella potilaista. Heistä noin 3 %:lla etäpesäke on yksittäinen. Tällaisessa tapauksessa hoidoksi suositellaan munuaisen ja etäpesäkkeen poistoa. Useimmiten kyseessä on kuitenkin useita etäpesäkkeitä. Toistaiseksi niitä ei voida hoitaa kuratiivisesti, vaan huomiota tulee kiinnittää oireiden lievittämiseen. Kipuja aiheuttavissa luustopesäkkeissä on usein hyötyä sädehoidosta ja bisfosfonaattilääkityksestä. Munuaisen poisto saattaa tilapäisesti parantaa potilaan yleiskuntoa, mutta tulokset etäpesäkkeiden

häviämisestä primaarikasvaimen poiston jälkeen ovat ristiriitaisia. Useimpia tunnettuja syövän hoitomenetelmiä on sovellettu myös munuaiskarsinoman hoidossa, mutta mikään hoito ei ole metastasoineissa tapauksissa tuottanut kuitenkaan tuloksia, jotka oikeuttaisivat suosittelemaan sitä yleisesti. (2)

## **1.2 Elektroninen nenä**

### **1.2.1 Haistaminen ja haihtuvat molekyylit**

Ihmisen ja muiden nisäkkäiden hajuaiisti ohjaa ruokailukäyttäytymistä ja haistamisella on rooli makujen aistimisessa. Hajuaiistin avulla myös vältetään ympäristön vaaroja ja esimerkiksi pilaantuneen ruuan syömiseen liittyvää sairastumisriskiä. Hajuaiistimukseen liittyy myös emootioita ja hajuaiistilla on roolinsa pariutumiskäyttäytymisessä. (10) Hajuaiistilla on edelleen roolinsa myös sairauksien diagnostiikassa. Lääketieteen diagnostisten menetelmien kehityksestä huolimatta hajuaiisti voi auttaa kliinikkoa erityisesti erilaisten infektiosairauksien diagnostiikassa. Tietynlainen hajuaiistimus voi antaa viitteitä tietyn tyypin taudin aiheuttajasta. (11)

Hajuaiisti perustuu haihtuviin orgaanisiin yhdisteisiin (volatile organic compound, VOC). Näiden yhdisteiden kiehumispiste merenpinnan tasolla on korkeintaan 250 °C ja osa esimerkiksi veteen liuenneista yhdisteistä haihtuu ympäröivään ilmaan. Hajuaiistelin neuronit kohdatessaan nämä yhdisteet saavat aikaan sähköisen impulssin, joka kulkeutuu hermosoluja pitkin keskushermostoon, jossa varsinainen hajuaiistimus syntyy.

Koneellinen haistaminen tuli mahdolliseksi kaasukromatografian (gas chromatography, GC) kehityksen myötä. Myöhemmin syntyi massaspektrometria (mass spectrometry, MS), jolla näytteen sisältämien molekyylien tarkat ainemäärät saadaan selville. Kaasukromatografiaa ja massaspektrometriaa ja näiden yhdistelmiä on hyödynnetty VOCien analyysissä, mutta laitteiden suuri koko, mittausten hitaus ja tarvittavan teknologian hinta on rajoittanut sovellusten käyttöönottoa.

Massaspektrometrian kvantitatiivisen analyysin sijaan riittää usein kvalitatiivinen eli luokitteleva analyysi näytteestä. Tätä varten on kehitetty elektronisia neniä (eNose), jotka luovat näytteestä kvalitatiivisen spektrin. (12, 13) Näin voidaan tunnistaa myös VOCEja, jotka eroavat terveiden ja sairaiden välillä (14).

### **1.2.2 Elektronisen nenän toimintaperiaate**

Johtuen massaspektrometriaan liittyvistä ongelmista tutkijat ovat viime aikoina pyrkineet kehittämään kannettavia ja nopeampia menetelmiä VOCien analyysiin. On syntynyt niin kutsuttuja elektronisia neniä. Elektroninen nenä pyrkii luomaan näytteestä kvalitatiivisen spektrin toisistaan hieman eroavien sensoriparviavien avulla. Sensorien tyyppi ja määrä saattaa vaihdella eri mallien välillä. Massaspektrometrian ja elektronisen nenän välimaastoon ominaisuuksiltaan sijoittuu niin kutsuttu ionimobilitiivispektrometria (ion mobility spectrometry, IMS). Se muistuttaa muuten massaspektrometriaa, mutta analysoitavat molekyylit kulkevat tyhjiön sijasta normaalipaineisessa ilmassa käyttäen ilmaa kantajakaasuna. Näin molekyylien varauksen ja massan ohella myös molekyylin muoto vaikuttaa sen törmäillessä ilman molekyyliin. Elektronisella nenällä on lääketieteen ohella sovelluksia mikrobiologiassa ja ruokateollisuudessa ruuan turvallisuuden testauksessa. Ionimobilitiivispektrometriaa on hyödynnetty muun muassa taistelukaasujen tunnistamisessa ja avaruusasemilla. (12, 15, 16)

VOCien analyysi on prosessina periaatteessa analoginen ihmisen hajuainin kanssa. Ensiksi näyte täytyy saattaa sensorille sopivaksi. Tätä vaihetta nimetään näytteistykseksi, ja sen tavoitteena on saada sensorille mahdollisimman vertailukelpoisia näytteitä analysoitavaksi, jotta näytteiden luotettava vertailu olisi mahdollista. Ihmisenenässä tästä vaiheesta vastaa nenäontelo, jossa ilma lämpenee, suodattuu ja kostuu ennen pääsyä hajuepiteelille. Elektronisissa nenissä ja muissa VOCien analyysiin erikoistuneissa laitteissa analyysistä vastaa sensori. Ihmisellä tästä vaiheesta

huolehtii hajuepiteelin erilaistunut hermosolukko. ENosea käytettäessä lopullinen analyysi tapahtuu tietokoneella, joka tunnistaa ja luokittelee näytteitä niiden sisältämien VOCien perusteella. Ihmisellä lopullinen hajuaiustus syntyy aivokuorelle vievän hermoverkon ja aivokuoren yhteistoiminnan tuloksena. (17)

Näytteistyksen tavoitteena on tuottaa sensorille tasalaatuisia ja optimaalisia näytteitä analyysien luotettavuuden varmistamiseksi. Ensin tutkittava näyte, esimerkiksi virtsanäyte, on höyrystettävä, jotta näytteen sisältävät VOCit vapautuvat. Kontrolloiduissa tutkimusjärjestelyissä näytteitä höyrystetään mieluiten sama aika ja höyryn lämpötila vakioidaan. Höyryn lämpötila ratkaisee sen mitä VOCEja näytteestä vapautuu ja kuinka paljon liike-energiaa höyrystyvät molekyylit saavuttavat. Yleensä höyrystyksen jälkeen ilmvirta suodatetaan epäpuhtauksista ja siitä voidaan sitoa kosteutta. Suodatukseen käytetään muun muassa aktiivihiiltä ja zeoliittia. Suodatuksessa on kuitenkin riskinä näytemolekyylien pitoisuuden lasku. (17)

Mittausten tarkkuutta ja erotuskykyä voidaan parantaa kaasukromatografialla tai ionimobilitetispektrometrialla, joista jälkimmäistä käytetään myös sensorina näytteitä analysoitaessa. Sensorin edelle liitettynä kyseiset menetelmät vaikuttavat siihen, mitä molekyylejä sensorille pääsee ja missä järjestyksessä VOCit kohtaavat sensorin. Ennen GC- tai IMS-laitteita ilmavirran molekyylit on ionisoitava, jotta molekyylien varaukseen perustuvat menetelmät toimisivat. Ionisointi suoritetaan erilaisilla radioaktiivisen aineen isotoopeilla, joista esimerkiksi Am-241 on ollut tutkimuskäytössä. Ionisointi voidaan suorittaa vaihtoehtoisesti myös laserin tai koronapurkauksen avulla. Ilmavirran kosteutta mitataan kosteussensoreilla ja luotettavien mittausten varmistamiseksi kosteus pyritään vakioimaan. Sensorista riippuen ilmavirran määrä vakioidaan kullekin sensoriparvelle optimaaliseksi. (15, 17)

Elektroninen nenä muodostaa näytteestä kvalitatiivisen spektrin hyödyntäen hieman toisistaan poikkeavista sensoreista koostuvaa sensoriparvea, jossa

sensoriparien määrä vaihtelee käytetyn laitteen mukaan.

Metallioksidisensori on sensoreista käytetyin edullisuuden ja tasalaatuisuuden vuoksi. Sensori vaatii kuitenkin toimiakseen satojen asteiden lämpötilan, mikä asettaa vaatimuksia käytettävälle elektroniikalle ja lisää virrankulutusta. Muita sensortyyppejä ovat polymeeri-, nanoputki- ja kvartsikidepohjaiset sekä kolorimetriset sensorit. Sensoreilla on omat vahvuutensa ja heikkoutensa ja käytettävä sensori pyritään valitsemaan niin että sen ominaisuudet vastaavat parhaiten laitteen ja tutkimusasetelman vaatimuksia. Esimerkiksi polymeeripohjaisia sensoreita voidaan käyttää huoneenlämmössä. (13)

VOC-analytiikalle on ominaista lähestyä näytettä kokonaisuutena. Tämä tarkoittaa sitä, että näytteitä pyritään luokittelemaan niiden koko spektrin perusteella. Näytteet sisältävät lukuisia molekyyliä ja esimerkiksi potilasryhmien erottaminen toisistaan ei onnistu pelkästään yksittäisten molekyylien pitoisuuksia vertaamalla. VOC-analytiikassa käytetään hyödyksi koneoppimismenetelmiä, jotka jaetaan ohjattuun ja ohjaamattomaan oppimiseen. (13)

Ohjaamattomassa oppimismenetelmässä (unsupervised learning) ei ole tiedossa mitään tiettyä ennaltamäärätyä parametria, jonka mukaan näytteet haluttaisiin luokitella. Tällöin algoritmi etsii aineistosta piirteitä, jonka perusteella aineistoa voidaan luokitella. Ohjaamattoman oppimismenetelmät tyyppejä ovat pääkomponenttianalyysi (primary component analysis) ja ryhmittelyanalyysi (clustering). Ohjatussa oppimismenetelmässä on tiedossa tietty parametri, jonka suhteen näytteitä pyritään luokittelemaan. Esimerkki tällaisesta menetelmästä on lineaarinen erottelija (linear discriminant analysis), joka pyrkii löytämään ns. päätöspinnan, jolla erottaa ennalta määritellyt ryhmät, kuten sairas ja terve, mahdollisimman hyvin toisistaan. Mitä moniulotteisempi aineisto on, sitä enemmän tutkittavia näytteitä tarvitaan luotettavan ja yleistettävän mallin luomiseksi. Tulosten yleistettävyyden vuoksi pyritään usein mahdollisimman yksinkertaiseen luokittelijaan. Luokittelijaa on hyvä testata harjoitusaineiston lisäksi riippumattomassa testiaineistossa eli suorittaa ristivalidaatiota. Jos malli

toimii yhtä hyvin sekä harjoitus- että testiaineistossa, malli on todennäköisesti yleistettävissä. (18, 19)

### **1.3 Elektroninen nenä ja koirat urologisten syöpien diagnostiikassa**

Koirien hajuaistin hyödyntäminen syöpädiagnostiikassa alkoi 1980-luvun lopulla, kun havaittiin että koira pystyi tunnistamaan melanooman omistajansa jalasta (20). Tieteellisen taustan koirien kyvyille tunnistaa syövän ominaishaju uskotaan perustuvan VOCEihin, joita malignit syöpäsolut tuottavat aineenvaihdunnassaan (21). Tämä perustuu kasvaimen kasvun aikana tapahtuviin proteiinien muutoksiin maligneissa soluissa, jotka johtavat solukalvon komponenttien peroksidaatioon. Tämän seurauksena syntyy VOCEja, joita voidaan tunnistaa. (22) Koirien hajuaistin erotuskyky perustuu siis samojen molekyylien aistimiseen kuin koneellisen haistamisen laitteet perustuvat.

Cornu ym. 2011 osoittivat tutkimuksessaan, että erityisesti tehtävään koulutettua koira voidaan käyttää syöpädiagnostiikassa tunnistamaan eturauhassyöpätapaukset kontrollien joukosta pelkästään virtsanäytettä haistamalla. Tehtävään koulutettiin belgianpaimenkoiraa 24 kuukauden ajan täysipäiväisesti kahden kouluttajan voimin. Koulutuksen jälkeen koiran kyky erottaa eturauhassyöpänäytteet ja kontrollinäytteet toisistaan testattiin kaksoissokkotutkimuksella. Kokonaisuudessaan tutkimuksessa käytettiin 108 virtsanäytettä, joista 42 virtsanäytettä (26 syöpänäytettä ja 16 kontrollinäytettä) käytettiin harjoitteluvaiheessa ja 66 (33 syöpänäytettä ja 33 kontrollinäytettä) virtsanäytettä analyysivaiheessa. Aineistoon valituilla potilailla oli joko poikkeava PSA-arvo tai poikkeava tuseerauslöydös ja potilaat eroteltiin prostatabiopsian avulla syöpä- (tapaukset) ja hyperplasiaryhmiin (kontrollit). (23)

Testiasetelmassa koiran tuli tunnistaa syöpänäyte kuuden näytteen joukosta, joista yksi oli syöpänäyte ja muut viisi kontrollinäytteitä. 30 tapauksessa koira merkkasi syöpänäytteen ja kolmessa kontrollinäytteen. Täten



tutkimusvaiheessa koira tunnisti oikein 60 näytettä 66 näytteestä. Kolme potilasta, joiden näytteet koira merkkasi vääriksi positiivisiksi, kävivät uudessa biopsiassa, jossa yhdellä potilaalla todettiin eturauhassyöpä. (23)

Willis ym. 2004 kouluttivat koiria erottamaan rakkosyöpänäytteen kontrollinäytteistä. Tutkimuksessa koulutettiin kuutta koiraan seitsemän kuukauden ajan. Potilasaineistona tutkimuksessa oli 144 henkilöä, joista 36 uutta tai uusiutunutta rakkosyöpää ja 108 verrokkia. 81 näytettä käytettiin koirien kouluttamiseen ja 63 näytettä käytettiin varsinaisessa testausvaiheessa. Testivaiheessa koiran tuli tunnistaa syöpänäyte kuuden verrokinäytteen joukosta. Koirat tunnistivat syövän 41 % onnistumistarkkuudella. Sattumanvaraisen onnistumisen todennäköisyys olisi ollut 14 %. Tutkimuksen tulosten perusteella todettiin, että koiria voidaan kouluttaa tunnistamaan virtsarakkosyöpä hajun perusteella. (24)

Roine ym. 2014 osoittivat ensimmäistä kertaa elektronisen nenän kyvyn erottaa eturauhassyöpä hyperplasiasta virtsanäytteen analyysillä. Aineistossa näytteitä oli kokonaisuudessaan 74 kappaletta, joista 50 oli syöpänäytteitä ja 24 hyperplasiaa. Kerätyistä näytteistä eNose tunnisti eturauhassyövän eturauhasen hyvänlaatuisesta liikakasvusta 78 %:n herkkyydellä ja 67 %:n tarkkuudella. Tämä vastasi PSA:n suorituskykyä samassa aineistossa. PSA-arvon tiedetään korreloivan eturauhasen volyymin kanssa, mikä vaikeuttaa PSA:n käyttöä hyperplasian ja eturauhassyövän erottamisessa. (25) ENosen mittauksissa eturauhasen ja tuumorin koko eivät kuitenkaan vaikuttaneet mittausten tuloksiin (26).

Asimakopoulos ym. 2014 tutkivat myös eNosen kykyä havaita eturauhassyöpä virtsanäytteestä. Aineistona käytettiin 41 miehen virtsanäytteitä, jotka olivat tulossa prostatabiopsiaan. Biopsiassa todettiin 14 eturauhassyöpää ja 27 hyperplasiatapausta. Eturauhassyövästä eNose tunnisti 10 tapausta (sensitiivisyys 71,4 %) ja verrokeista 25 tapausta (spesifisyys 92,6 %). Tutkimuksessa eNosella saatiin alkuvirtsastänäytteestä merkitsevä tulos, mutta puhtaasti lasketusta keskivirtsasta tulos ei ollut merkitsevä. (22)

Bernabei ym. 2008 tutkivat eturauhassyövän lisäksi eNosen kykyä tunnistaa rakkosyöpä virtsasta. Potilasaineisto koostui kokonaisuudessaan 131 henkilöstä, joista 25 oli rakkosyöpä-, 12 prostatasyöpä- ja 29 prostatahyperplasiatapausta sekä 33 muuta urologista patologista löydöstä. Kahdeksantoista tervettä vapaaehtoista henkilöä toimi vertailuryhmänä. ENosen erotuskyky tutkimuksessa syöpätapausten ja terveiden verrokkien välillä oli 100 %, mutta erotusdiagnostiikka syöpien välillä jäi heikommaksi. Tutkimuksessa ei käytetty lainkaan ristivalidaatiota eikä kontrolliryhmän vertailukelpoisuutta käsitelty. (27)

## **2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TAVOITTEET**

Nykyisin eturauhassyövän diagnostiikassa laajasti käytetty PSA-arvo erottaa heikosti prostatahyperplasian ja eturauhassyövän toisistaan, jonka vuoksi lisämenetelmiä diagnostiikkaan kaivataan. PSA:n heikko erotuskyky johtuu muun muassa eturauhasen volyymin vaikutuksesta PSA-arvoon. Elektronisen nenän mittauksissa eturauhasen koolla ei sitä vastoin ole vaikutusta mittausten tarkkuuteen (26). Nykyisin kohonnut PSA-arvo johtaa usein prostatabiopsiaan, jonka käyttöä voitaisiin tulevaisuudessa mahdollisesti vähentää elektronisen nenän avulla. Tavoitteena on tulevaisuudessa mahdollistaa elektronisen nenän käyttö kliinisessä työssä. ENosen kaltaisen non-invasiivisen menetelmän käyttöönotto vähentäisi invasiivisten tutkimusten tarvetta ja määrää.

Tutkimuksemme tarkoituksena on tutkia kykeneekö elektroninen nenä erottamaan urologiset maligniteetit terveistä vertailunäytteistä ja lisäksi sen kyky erottaa eri syöpätyypit toisistaan. Tavoitteena on kerätä lisää tutkimustietoa elektronisen nenän herkkyydestä ja tarkkuudesta urologisten syöpien diagnostiikassa jo olemassa olevan tutkimustiedon rinnalle.

## **3 TUTKIMUSMETODI**

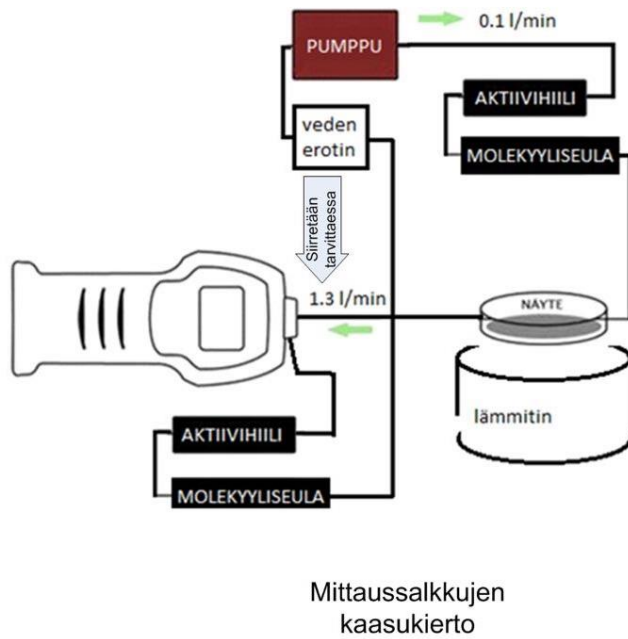
### **3.1 Aineisto**

Aineistomme koostui 133 potilaasta, joista 117 oli miehiä ja 13 naisia, sekä kolmesta henkilöstä, joiden sukupuoli oli jäänyt merkitsemättä. Keski-ikä aineistossa oli 64,5 vuotta ja vaihteluväli 47 - 84. Diagnoosina 20 potilaalla oli prostatahyperplasia, 73 potilaalla eturauhasen adenokarsinoma, 14 potilaalla virtsarakkosyöpä, 23 potilaalla munuaissyöpä ja kolmelta puuttui diagnoosi. Aineistossamme ei ollut terveitä verrokkeja.

### **3.2 Menetelmät**

Tutkimuksen mittaukset suoritettiin ChemPro 100i -laitteella. Laite koostuu ilman tuloaukosta, suodattimesta, IMCell:stä, metallioksidisensorista, ilmapumpusta ja virtaussensorista, sekä elektroniikasta virtauksen säätelyksi, kosteusmittarista ja ilmanpoistoaukosta. Laitteen rakenne on havainnollistettu kytkentäkaaviossa (Kuva 1). Säteilylähteenä käytettiin Am-241 5.9 MBq. Mittausdatat luokiteltiin käyttäen LDA:ta eli lineaarista diskriminanttianalyysiä ja ristivalidoitiin Leave-One-Out -menetelmällä.

(11)



Kuva 1. Elektronisen nenän kytkentäkaavio

## 4 TULOKSET

Ryhmät, joihin eNosen tuli tunnistaa näytteet, olivat eturauhassyöpä, virtsarakkosyöpä, munuaissyöpä ja prostatahyperplasia. Oikeiden luokittelujen osuus oli 0.56 ja väriiden osuus 0.44. Sattuman ollessa 0.25, eNosen kyky luokitella näytteet oikeisiin ryhmiin oli sattumaa parempi.

Verrattaessa eNosen erotuskykyä eturauhassyövän ja prostatahyperplasian välillä oikeiden luokittelujen osuus oli 0.77 ja väriiden 0.23, jolloin tulos oli sattumaa parempi, sattuman ollessa 0.5. Sensitiivisyys oli 96 % ja spesifisyys 10 %.

Rakkosyövän ja prostatahyperplasian erottelussa eNosen oikeiden luokittelujen osuus oli 0.41 ja väriiden osuus 0.59, jolloin laitteen kyky jäi sattuman alapuolelle sattuman ollessa 0.5. Sensitiivisyys oli 90 % ja spesifisyys 14 %.

Munuaissyövän ja prostatahyperplasian tunnistamisessa eNosen oikeiden luokittelujen osuus oli 0.61 ja väriiden 0.39, jolloin laitteen kyky

luokittelussa oli sattumaa parempi sattuman ollessa 0.5. Sensitiivisyys oli 62 % ja spesifisyys 60 %.

High grade eturauhassyövän ja prostatahyperplasian erottelussa eNosen oikeiden luokittelujen osuus oli 0.62 ja väärrien osuus 0.38, jolloin eNosen kyky oli sattumaa parempi sattuman ollessa 0.5. Sensitiivisyys oli 79 % ja spesifisyys 30 %.

## 5 POHDINTA

Kokonaisuudessaan eNose luokitteli tutkimuksemme näytteistä yli puolet oikeisiin ryhmiin. Herkin erotuskyky laitteella oli eturauhassyövän ja prostatahyperplasian välillä. Sensitiivisyys kahta edellä mainittua erotellessa oli 96 % ja spesifisyys 10 %. Aikaisemmassa tutkimuksessa Roine ym. 2014 saivat samoja urologisia sairauksia erotellessaan sensitiivisyydeksi 78 % ja spesifisyydeksi 67 % (26). Asimakopoulos ym. 2014 erottelivat eNosen avulla eturauhassyöpää prostatahyperplasiasta ja saivat sensitiivisyydeksi 71 % ja spesifisyydeksi 93 % (22). Tutkimuksessamme sensitiivisyys eturauhassyövän ja prostatahyperplasian välillä oli parempi kuin aiemmissa tutkimuksissa. Sen sijaan spesifisyys näiden erottelussa tutkimuksessamme oli vain 10 %. Tutkimuksemme mukaan eNosen käyttö kliinisessä työssä johtaisi eturauhassyövän ylidiagnostiikkaan.

Tutkimuksessamme eNosen kyky erottaa prostatahyperplasia virtsarakkosyövästä jäi sattumaa huonommaksi. Rakkosyövän ja prostatahyperplasian välillä sensitiivisyys oli 90 % ja spesifisyys 14 %. Tässäkin tutkimusasetelmassa sensitiivisyys oli hyvä, mutta spesifisyys jäi heikoksi. Aineistossamme oli vain 14 rakkosyöpätapausta, joka todennäköisesti osaltaan vaikuttaa heikkoon tulokseen. Horstmann ym. 2015 tutkivat eNosen erotuskykyä rakkosyövän ja muun urologisen sairauden, esimerkiksi prostatahyperplasian tai urologisen tulehduksen, välillä ja saivat tutkimuksessaan sensitiivisyydeksi 75 % ja spesifisyydeksi 86 % (28). Toisaalta aineisto koostui vain 36 henkilöstä, joten tulosten luotettavuus jää

kyseenalaiseksi. ENosella ei tutkimustulostemme mukaan voida erottaa prostatahyperplasiaa rakkosyövästä.

ENosen erotuskyky tutkimuksessamme munuaissyövän ja prostatahyperplasian välillä oli hieman sattumaa parempi. Aineistomme munuaissyöpätapauksien suhteen jäi kuitenkin varsin suppeaksi, joten tuloksista ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Näytteet, joita tutkimuksessamme analysoitiin, olivat samoja kuin Roine ym. 2014 käyttivät tutkimuksessaan. Näytteemme olivat käyneet jo kertaalleen läpi sulatus-pakastus –syklin, millä saattaa olla vaikutusta näytteen koostumukseen ja siitä haihtuviin VOCeihin. Lisäksi näytteitä säilöttiin pakastimessa useita vuosia, millä saattaa olla myös vaikutusta näytteen koostumukseen. Todennäköisesti virtsanäytteenottotekniikalla on oma vaikutuksensa analyysin onnistumiseen. Käyttämällä alkuvirtsanäytettä saadaan luultavasti luotettavin tulos, sillä eNosen tunnistamien haihtuvien molekyylin pitoisuus on oletettavasti suurin prostatan läheisyydessä. Sukupuolen vaikutusta virtsarakko- ja munuaissyövän tunnistamiseen on aineistostamme vaikea arvioida, sillä lähes 90 % aineistomme henkilöistä oli miehiä.

Jatkossa tutkimusta tarvitaan laajemmalla aineistolla, jossa jokaisessa tautiryhmässä potilasmäärä on tarpeeksi suuri. Lisäksi naisten osuus tulisi olla huomattavasti korkeampi, mikäli halutaan arvioida tulosten luotettavuutta sukupuolesta riippumatta. Näytteiden säilytysajan vaikutuksen minimoimiseksi olisi tärkeää, että näytteet saataisiin analysoitua tuoreinäytteinä. Näin voitaisiin poissulkea säilytysajan vaikutus näytteiden hajuspektriin. ENose on osoittanut potentiaalinsa tulevaisuuden diagnostisena välineenä urologisten maligniteettien diagnostiikassa ja mahdollisesti myös seulonnassa, mutta tutkimusta aiheesta tarvitaan lisää, jotta analyysien luotettavuus olisi riittävä kliniseen käyttöön. ENosen helppokäyttöisyys ja non-invasiivisuus ovat sen vahvuuksia ja tämän vuoksi laitetta tulisi kehittää lisää. Laitteesta on jo kehitetty uudempi versio (29).

## 6 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tutkimuksessamme eturauhassyöpä kokonaisuudessaan ei erottunut prostatahyperplasia-ryhmästä, mutta high-grade -kasvaimet erottuivat. Munuaissyöpä erottui prostatahyperplasiasta sattumaa paremmalla erotuskyvyllä, mutta rakkosyöpää eNose ei kyennyt erottamaan hyperplasiasta. Tutkimusta aiheesta tarvitaan lisää, sillä aikaisemmissa tutkimuksissa on havaittu elektronisen nenän käyttökelpoisuus urologisten maligniteettien diagnostiikassa ja tulevaisuudessa menetelmää voidaan mahdollisesti hyödyntää kliinisessä käytössä.

## 7 LÄHTEET

1. Eturauhassyöpä. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Urologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 (päivitetty 27.05.2014). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
2. Taari K, Aaltomaa S, Nurmi M, ym. Urologia. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim 2013.
3. Schröder F, Hugosson J, Roobol M, ym. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – Prostate Cancer Mortality at 13 Years of Follow-up. *Lancet* 2014;384:2027-2035.
4. Loeb S, Partin A. Review of the Literature: PCA3 for Prostate Cancer Risk Assessment and Prognostication. *Rev Urol.* 2011;13:191-195.
5. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, ym. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-84.
6. Shelley M, Kumar S, Wilt T, ym. A systematic review and meta-analysis of randomized trials of neo-adjuvant hormone therapy for localized and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35:9-17.
7. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, ym. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000;89:630-9.
8. Raitanen M, Hellström P, Kaasinen E, ym. Pinnallinen virtsarakkosyöpä. *Duodecim* 2008;124:1648-56.
9. Escudier B, Eisen T, Porta C, ym. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27:58-68.
10. Stevenson RJ. An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chem Senses* 2010;35:3–20.
11. Prugnolle F, Lefèvre T, Renaud F, ym. Infection and body odours: Evolutionary and medical perspectives. *Infect Genet Evol.* 2009; 9:1006–9.
12. Turner AP, Magan N. Electronic noses and disease diagnostics. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:161–6.
13. Chen S, Wang Y, Choi S. Applications and Technology of Electronic Nose for Clinical Diagnosis. *Open J Appl Biosens* 2013;2:39–50.
14. Krotoszynski B, Gabriel G, O’Neil H. Characterization of human expired air: a promising investigative and diagnostic technique. *J Chromatogr Sci* 1977;15:239–44.
15. Utriainen M, Karpanoja E, Paakkanen H. Combining miniaturized ion mobility spectrometer and metal oxide gas sensor for the fast detection of toxic chemical vapors. *Sensor Actuat B - Chem* 2003;93:17-24.
16. Johnson P V., Beegle LW, Kim HI, ym. Ion mobility spectrometry in space exploration. *Int J Mass Spectrom* 2007;262:1–15.
17. Zhang Z, Li G. A review of advances and new developments in the analysis of biological volatile organic compounds. *Microchem J* 2010;95:127–39.
18. Gutierrez-Osuna R. Pattern analysis for machine olfaction: a review. *IEEE Sens J* 2002;2:189–202.
19. Leopold JH, Bos LDJ, Sterk PJ, ym. Comparison of classification methods in breath analysis by electronic nose. *J Breath Res* 2015;9:46002.
20. Williams H, Pembroke A. Sniffer dogs in the melanoma clinic? *Lancet* 1989;1:734.



21. C.M.F. Kneepkens, G. Lepage, C.C. Roy. The potential of the hydrocarbon breath test as a measure of lipid peroxidation. *Free Rad Biol Med* 1994;17:127–160.
22. Asimakopoulos D, Del Fabbro D, Miano R, ym. Prostate cancer diagnosis through electronic nose in the urine headspace setting: a pilot study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17:206–11.
23. Cornu J-N, Cancel-Tassin G, Ondet V, ym. Olfactory detection of prostate cancer by dogs sniffing urine: a step forward in early diagnosis. *Eur Urol* 2011;59:197–201.
24. Willis C.N, Church S.M, Guest C.N, ym. Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: proof of principles study, *Br. Med. J.* 2004;329:712-718.
25. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG ym. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860.
26. Roine A, Veskimäe E, Tuokko A, ym. Detection of Prostate Cancer by an Electronic Nose: A Proof of Principle Study. *J Urol* 2014;192:230–5.
27. Bernabei M, Pennazza G, Santonico M, ym. A preliminary study on the possibility to diagnose urinary tract cancers by an electronic nose. *Sensors Actuators B Chem* 2008;131:1–4.
28. Horstmann M, Steinbach D, Fischer C, ym. Pd25-03 An electronic nose system detects bladder cancer in urine specimen: first results of a pilot study. *J Urol* 2015;193:560–561
29. Covington JA, van der Schee MP, Edge AS, ym. The application of FAIMS gas analysis in medical diagnostics. *Analyst* 2015;140:6775-81.