

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra veterinárních disciplín



**Česká zemědělská
univerzita v Praze**

**Diagnostika nádorových onemocnění za pomoci psí olfakce
Bakalářská práce**

Tereza Cibulková

Zoorehabilitace a asistenční aktivity se zvířaty

© 2021 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci: „Diagnostika nádorových onemocnění za pomoci psí olfakce" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 3. 5. 2021

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala mé vedoucí bakalářské práce Evě Chmelíkové za vedení bakalářské práce a Romaně Krejčířové za odbornou konzultaci.

Zoorehabilitace a asistenční aktivity se zvířaty

Souhrn

Psi jsou známí svým vysoce vyvinutým čichovým aparátem, díky kterému dokáží odhalit a rozlišit obrovské množství chemických struktur nazývaných odoranty a feromony. Velmi důležitá je jejich schopnost získávat pachy ze složitého prostředí a následně je rozpoznávat. Především ovčáci a retrívři z důvodu zvětšené plochy čichového epitelu a většího počtu čichových receptorů. Psi umí reagovat na změny lidského pachu, což se hojně využívá například ve zdravotnictví, k vývoji neinvazivních diagnostických metod zaměřených na včasné odhalení onemocnění, jako je například rakovina.

Rakovina patří do skupiny civilizačních chorob a je charakteristická trvale se zvyšující četností výskytu. Mezi způsoby nádorové diagnostiky momentálně využívané v medicíně patří například počítačová tomografie, magnetická rezonance, nebo různá rentgenová zařízení, jako je třeba mamograf. Tyto metody jsou poměrně invazivní a často se stává, že screeningové metody detekují nekancerózní léze, což vede ke zbytečnému testování, léčbě a případným psychickým problémům.

Detekce za pomoci psí olfakce má, na rozdíl od výše zmiňovaných metod, jasnou odpověď ano/ne, což zjednodušuje interpretaci výsledků. Další jejich poměrně velkou výhodou psů je jejich mobilita, která umožňuje detekci na různých místech, a to i mimo laboratoř. Jelikož je detekce rakoviny za pomoci psí olfakce ještě málo prostudovaná, tak zatím není zatím známo, na které těkavé sloučeniny nebo jejich kombinace psi reagují. I přes svůj potenciál má detekce rakoviny za pomoci psího čichu v klinické praxi určitá omezení. Psi musí být vhodně vycvičeni, což je nákladné a časově velmi náročné. Jejich výkon může být ovlivněn několika faktory. Důležité je vybrat správné plemeno, jelikož jednotlivá plemena mají odlišný počet genů čichového receptoru. Samotné testování může být ovlivněno prostředím, ve kterém pes pracuje, jeho zdravotním stavem, trénovaností, únavou nebo třeba ročním obdobím, jelikož se v některých psi hůře soustředí.

Klíčová slova: Pes; čich, nádorová onemocnění, detekce

Diagnosis of cancer using canine olfaction

Summary

Dogs are known for their highly developed olfactory apparatus, thanks to which they can detect and distinguish a huge number of chemical structures called odorants and pheromones. Their ability to obtain odors from a complex environment and subsequently recognize them is crucial. Dogs are able to respond to changes in human odor, which is widely used, for example, in health care to develop non-invasive diagnostic methods aimed at early detection of diseases, such as cancer.

Cancer belongs to the group of lifestyle diseases and is characterized by a constantly increasing frequency of occurrence. Method of tumor diagnosis currently used in medicine include, for example, computed tomography, magnetic resonance imaging, or various X-ray devices, such as mammography machines. These methods are relatively invasive and it is often the case that screening methods detect non-cancerous lesions, leading to needless testing, treatment and possible psychological problems.

Detection by means of canine olfaction has, unlike the methods previously mentioned, a clear yes/no answer, which simplifies the interpretation of the results. Another comparatively large advantage of dogs is their mobility that allows detection in various places, even outside laboratories. As the detection of cancer by canine olfaction is still poorly studied, it is not yet known which volatile compounds or nominations thereof dogs respond to.

Despite its potential, cancer detection by means of canine olfactory has certain limitations in clinical practice. Dogs must be properly trained, which is expensive and very time consuming. Their performance can be affected by several factors. It is important to choose the right breed, as each breed has a different number of olfactory receptor genes. Testing itself can be influenced, for example, by the environment in which the dog works, his health condition, training, fatigue or even the time of the year, as some dogs are less concentrated in certain seasons.

Keywords: Dog; olfaction, tumour disease, detection

Obsah

1. Úvod.....	1
2. Cíl práce	1
3. Anatomie čichového aparátu.....	2
3.1. Psí olfakce	2
3.2. Detekční psi.....	3
3.3. Využití detekčních psů.....	4
3.4. Výcvik psů detekujících karcinom.....	5
4. Rakovina	6
4.1. Rakovina plic	7
4.2. Rakovina prsu.....	8
4.3. Rakovina gastrointestinálního traktu.....	9
4.4. Rakovina prostaty.....	10
5. Historie detekce rakoviny za pomoci psí olfakce	11
5.1. Detekce rakoviny plic	11
5.2. Detekce rakoviny prsu.....	12
5.3. Detekce rakoviny gastrointestinálního aparátu	13
5.4. Detekce rakoviny prostaty.....	14
6. Závěr	16
7. Citovaná literatura.....	17
8. Seznam použitých zkratk a symbolů.....	21

1. Úvod

Na začátku bakalářské práce jsem si položila otázku, zda lze využít detekční psy k rozpoznání karcinomu v lidském těle a zda je možné tuto skutečnost využít v medicíně.

Rakovina je tkáňová masa, která vzniká v důsledku nadměrného nesoučinného a samovolného zvyšování počtu přeměněných buněk (Zámečník 2019). Růst nádorů je doprovázen změnami genů, díky těmto změnám dochází k peroxidaci buněčných membrán, čímž jsou přivedeny těkavé organické látky do oběhu (Peng et al. 2010). Tyto látky jsou produkty buněčného rozkladu, které se vyskytují ve zvýšené míře právě u onkologických pacientů. Konkrétně se vyskytují ve větší míře v dechu, či moči, což záleží na jednotlivých typech rakoviny (Bjartel 2011). Některé studie prokázaly, že na základě odebraných dechových, či močových vzorků s nádorovými buňkami lze naučit psa detekovat karcinom.

2. Cíl práce

Cílem bakalářské práce bylo podat formou literární rešerše přehled o olfakci psa a poznatcích týkajících se detekce nádorů pomocí čichu psa.

3. Anatomie čichového aparátu

Psí čichový aparát je vysoce vyvinutý, například na rozdíl od toho lidského (Negus 1958). Nosní dutina se rozkládá mezi nosními dírkami a nosohltanem (Lucas 1932). Je rozdělena na pravidelné části - předsíň, nosní chlopně, vlastní komoru a nosohltan, za pomoci částečně chrupavčité a částečně zkostnatělé střední přepážky. Chrupavčitá přepážka je umístěna rostrálně, přičemž formuje chrupavky nosních dírek (Evans 2013). Menší kostní část je umístěna mezi plochou lebeční kostí, čichovou kostí, čelní a nosní kostí (Nicholson & Kreel 1979).

Předsíň je kanálek před vlastní komorou a obklopuje ji primárně chrupavka. Psi mají na rozdíl od lidí nebo opic menší prostor předsíňe kvůli přítomnosti ventrálních a dorzálních chrupavčitých nosních skořep a ventrálních poplašných záhybů (Evans 2013). V předsíni dutiny se nachází slzné kanálky a kanálky postranních nosních žláz (Bang & Bang 1959). Tyto kanálky se otevírají ventrálně a dorzálně (Evans 2013). Nosní žlázy leží v boční stěně čelistní dutiny a jsou zdrojem serózních sekrecí (Bang & Bang 1959). Mají několik rostrálních nosních žláz, které vylučují seromukózu do předsíňe (Lucas 1932).

Vlastní nosní komora je obklopena kostmi a obsahuje skořepy, které vyčnívají z postranních nebo hřbetních stěn do buněčné dutiny a rozdělují dýchací cesty na hřbetní, střední, ventrální a laterální (Negus 1958) (Evans 2013). Nosní skořepy obsahují síť žil, které se vyskytují v bočních stěnách komory. V Nosních komorách se nachází velké množství krevních cév, které jsou primárně zásobované sphenopalatinovou tepnou (Evans 2013). Spárované nosní skořepy jsou u psů tří typů: nosní skořepy (NT), čelistní skořepy (MT) a čichové skořepy (EMT) (Lucas 1932). Jak již z názvu vyplývá, tak NT pocházejí z kosti nosní, MT z horní čelisti a EMT z čichové kosti. Každá skořepa má zkostnatělé jádro, které je obklopeno bohatě prokrvenou a inervovanou sliznicí (Negus 1958).

NT jsou nejjednodušší útvary ve tvaru háku, které vyčnívají z hřbetní stěny a leží mezi složitějšími MT a EMT (Negus 1958). MT jsou větší a složitější než NT, přičemž leží přímo podél trubice vedoucí vzduch z nosní dírky do nosohltanu (Van Valkenburgh et al. 2004). Zabývají se především klimatizací, avšak hrají roli i při ochraně vody a tepla. Je vědecky dokázané, že vyšší úroveň čichové funkce, jako mají psi, vyžadují kvalitnější zvlhčování a klimatizaci vzduchu. Dorzálněji umístěné EMT plní právě funkci čichu (Negus 1958). Celkově lze říci, že MT a EMT jsou uspořádány za sebou, jelikož po vdechnutí putuje vzduch nejdříve do MT, následně proudí skrz EMT do vedlejší dutiny nosní a ve finální fázi je směřován do hltanu (Evans 1993).

Vedlejší dutiny nosní jsou sliznicí lemované, vzduchem naplněné prostory v kostech, po které jsou pojmenovány. Představují formu provzdušnění a zahrnují čelistní dutiny – které jsou největší, čelní, čichové a sfenoidální dutiny. *Lamina transversa* je kost, která odděluje rostrální část nosohltanu od čichové oblasti (Negus 1958).

3.1. Psí olfakce

Čichání umožňuje většině druhů savců odhalovat a rozlišovat obrovské množství chemických struktur nazývaných odoranty a feromony. Čich je prostředníkem vnímání těkavých chemikálií, které přenášejí informace z okolí. Psi jsou schopni detekovat a identifikovat molekuly odorantu i v nepatrných koncentracích (Wackermannová et al. 2016). Čichový systém je dobře přizpůsoben pro detekci velkého množství pachových látek různého tvaru a velikosti vykazujících jemné rozdíly ve stereoizomerní struktuře (Lesniak et al. 2008).

Počáteční proces rozlišování pachů začíná v čichovém neuroepitelu umístěném v nosní dutině (Firestein 2001). Následně jsou aktivovány čichové receptory (OR), které se nachází na

povrchu cilárních membrán čichového sensorického neuronu (Robin et al. 2009). OR se skládá z proteinů spřažených s G-proteinem (Malnic et al. 1998). Vazba G-proteinu přenáší signál z čichových sensorických neuronů do čichových glomerulů, které se nachází v přední části mozku. Aby mohlo dojít k identifikaci odorantu, tak sekundární proteiny přenáší signál do horní části mozku. OR dokáže rozpoznat několik chemicky příbuzných molekul a zároveň se jakýkoliv specifický odorant může vázat na několik OR (Malnic et al. 1998). Pro nové podněty využívají psi z počátku pouze pravou nosní díрку, přičemž levou nosní díрку začínají využívat, až když se vůně stane známou (Brooks et al. 2015). Dobře vyškolení psi dokážou sladit vůně z různých částí těla stejné osoby i dvojčat. (Berns et al. 2014).

Schopnost psů reagovat na koncentrace odorantů, které lidé běžně nezjistí, byla široce využívaná a na základě toho faktu bylo zjištěno, že čich u psů je mnohem lepší než u lidí (Wackermannová et al. 2016). Ve srovnání s lidmi mají psi podle zdroje Lippi & Heaney (2020): 3krát více genů kódujících čichové receptory, 30krát větší čichový epitel, téměř 50krát vyšší počet čichových receptorů a 3krát větší velikost čichového bulbu, přičemž u vybraných jedinců může jeho velikost činit až 170cm². Psí čichový systém dokáže v lidském dechu odlišit složité chemické směsi s nízkým detekčním prahem od složitých směsí (McCulloch et al. 2006). Jejich čich je vysoce specializovaný na vyhledávání a interpretaci semiochemikálií (Brooks et al. 2015).

Psí čumák je, jak už je výše zmíněné, vybaven pachově citlivými receptory, které u vybraných plemen dosahují počtu až 280 milionů (Rocanti 2019). Je dokázáno, že ve více než 800 genech, které tvoří celkový psí čichový repertoár, existuje vysoká úroveň polymorfismu (Robin et al. 2009). U různých plemen psů se liší nejen počet, ale i struktura čichových receptorů (Lippi & Heaney 2020). Největší potenciál vykazují plemena retrívru a ovčáků (Lippi & Cervelin 2012). Díky skvělé poslušnosti psů, která ve většině případů souvisí s operantním podmiňováním, je velmi obtížné experimentálně posoudit jejich schopnost čichu (Jeziarski et al. 2015).

3.2. Detekční psi

Detekční pes je etologicky vycvičený k identifikaci konkrétních chemických pachů a především k informování psovoda za pomoci specifických reakcí (Seo et al. 2018). Psi jsou cvičeni především k detekci těkavých organických sloučenin, což jsou chemické látky s nízkou molekulovou hmotností, které se za normálních teplotních a tlakových podmínek snadno odpařují (Lippi & Heaney 2020). Psi jsou známí jejich schopností extrahovat pachy z komplexního prostředí a rozpoznávat je (Bonfanti 2014). Mohou třídít desítky vzorků, které zahrnují jak slepé replikáty, tak i známé kontrolní vzorky. To vše by měli zvládnout již během několika minut (Jenkins et al. 2018).

Problém s čichem psů nastává, pokud jsou psi vystaveni úplně jiným vzorkům, než jsou použity při tréninku. Aby psi mohli třídít pach, musí být vystaveni několika stovkám odlišných vzorků náhodně poskládaných během různých relací, přičemž vzorky musí být pravidelně obměňovány za jiné, případně se osvědčilo pravidelně přikládat nové vzorky (Plei et al. 2019). Místo výkonu detekčních prací bývá rozličné a pohybuje se od téměř

neprůchodného venkovního terénu, davu lidí, letišť nebo malé laboratorní místnosti (Hackner & Pleil 2017).

Velmi důležité je pouto mezi detekčními psy a jejich cvičiteli. Cvičitel by měl mluvit se svým psem a měl by využívat fyzický kontakt, jako například dotek. Komunikace by tudíž měla obsahovat pestrou škálu slov a občasnou pochvalu třeba za pomoci již výše zmiňovaných doteků (White et al. 2010). Tréninkové pomůcky jsou často prezentovány v kontextu extrémně vysokého pozadí, například ve vzorcích stolice, nebo třeba moči a tak je pro psy velmi náročné popudit jejich přirozené touhy a hledat ve vzorcích již zmíněné odoranty. U některých psů mohou vzorky složené z moči či stolice zmašť skutečný cíl a zkomplikovat generalizaci na jiné zdroje cílového zápachu (Simon et al. 2020).

3.3. Využití detekčních psů

Na základě obrazů namalovaných na hrobkách lze počátek využití detekčních psů datovat do 12 000 let před naším letopočtem. Na obrazech jsou zachyceni především lovečtí psi (Furton & Myer 2001). Od druhé světové války byly týmy psovodů používány armádou především k lokalizaci výbušnin. V minulém století se využití detekčních psů rozšířilo do celého světa. Vojáci své pracovní psy využívají například k již zmíněné detekci výbušnin, detekci nevybuchnutých min, hledání spouštěcích drátů a zbraní (Furton 1990). Civilní využití je taktéž rozmanité, psi hledají živá případně mrtvá těla, nebo osoby pohřbené pod sutinami v oblastech katastrofy (Komar 1999)(Schoon 1996).

Policejní detekční psi bývají označováni jako K-9 psi. V Evropské unii jsou využíváni ke kontrole zavazadel cestujících a kabin na letištích. Dále mohou být využiti k hlídání státních hranic. Hrají důležitou roli při forenzním vyšetřování v mnoha zemích světa (Bonfanti 2014). Policejní síly je taktéž cvičí k detekci ilegálních drog, s čímž souvisí i odhalení pašeráků (Lippi & Cervelin 2012)(Williams & Johnston 2002). Jejich čich je tak vyvinutý, že dokáží detekovat tělo člověka, které je dlouhodobě ponořené ve vodě (Osterkamp 2011).

Dále psi reagují na změny lidského pachu, což se hojně využívá ve zdravotnictví k vývoji neinvazivních diagnostických metod zaměřených na včasné odhalení poruch, jako je například diabetes, rakovina a některá virová onemocnění (Barash & Peled 2009). Řada důkazů nyní potvrzuje, že psi mohou být schopni vycítit a tím i předcházet nástupu hyper a nebo hypoglykémie u diabetiků, svých případných majitelů. Jsou cvičeni k reakci na vznik epileptických záchvatů u svých majitelů. S příchodem epileptického záchvatu se na psech projeví úzkost, obavy nebo výrazný neklid. Podobným způsobem umí reagovat na počínající narkoleptický záchvat, nebo třeba na počínající migrénu (Lippi & Heaney 2020).

Další možné využití detekčních psů je například v laboratořích kontroly kvality zboží. Psi testují shody materiálu zboží, identifikují kontaminace, znehodnocení, falšování daných produktů. Taktéž dokáží odhalit špatné skladování potravin (Di Natale et al. 2003). Umí detekovat viry, bakterie, nemoci a škůdce v zemědělství, avšak je třeba počítat i s dalšími komplikacemi, jelikož pachové profily bývají odlišné. Tyto cílové materiály se mimořádně liší na základě jejich stáří, nemoci, infekce nebo zemědělského produktu. Uvedené faktory vedou k velké variabilitě rozsahu pachových profilů, které musí být pes schopen detekovat

(Simon et al. 2020). Dále se používají i v oblasti ochrany životního prostředí například k odstranění škůdců, jako jsou hlodavci (Gsell et al. 2010).

3.4. Výcvik psů detekujících karcinom

Mezi poměrně velkou výhodou detekčních psů je jeho reakce na detekovaný pach. Jejich reakce má binární charakter v podobě jasné odpovědi ano, nebo ne, což zjednodušuje interpretaci výsledků. Další poměrně velkou výhodou je jejich mobilita, která umožňuje detekci na různých místech a to i mimo laboratoř (Buszewski et al. 2012). Mimo to je však jejich využití spojeno s velkým množstvím nevýhod. Psi mohou být vycvičeni pouze pro omezený soubor aplikací, jelikož se po relativně krátké době se unaví a různá roční období mohou způsobovat problémy se soustředěním (Bonfanti 2014). Jelikož je detekce rakoviny za pomoci psí olfakce ještě málo prostudovaná, tak zatím není známo, na které konkrétní těkavé sloučeniny nebo jejich kombinace psi reagují (Jeziarski et al. 2015).

Při výcviku je nezbytně důležité respektovat individuální charakteristiky vybraných psů. Některá plemena a kříženci jsou považována za vhodnější, jelikož disponují větším množstvím OR a lepší učelností. Dále jejich výběr závisí hlavně na trénovanosti, schopnosti učit se, jejich výkonu a také trénovým preferencím. Je důležité, aby psovod zvoleného psa znal a především porozuměl jeho chování (Hackner & Pleil 2017). Výhoda může být využití mladého psa pro výcvik, jelikož není zatížen nežádoucími návyky vyplývajícími z jiných výcviků, ale zase je zapotřebí počítat s tím, že konkrétní výcvik bude trvat delší dobu (Stemmerová 2012).

Během tréninku se psi pokoušejí specifikovat zápach rakoviny jako cíl. I když se jednotlivé tréninkové metody liší, většina psů se cvičí pomocí pozitivní motivace. Je-li úkon proveden správně, pes obvykle obdrží hračku nebo pamlssek. Psi se musí naučit rozpoznat svůj cílový pach a být schopni rozlišovat mezi kontrolními vzorky a vzorky pozitivními na danou chorobu. Důležité je naučit psy způsob komunikace, aby uměli najít a upozornit nás na pozitivní vzorek. Co se týká komunikace mezi psem a psovodem, jsou psi učeni, aby si lehli, nebo častěji spíše sedli před cílový pach (Essler et al. 2020).

Tréninkové metody jsou založeny na postupném učení a rozpoznání cílového pachu (Hackner & Pleil 2017). Univerzálně se využívá přístup, takzvaného hledání hry, jelikož je důležité, aby psa práce bavila (Lippi & Cervelin 2012). Dalším velmi důležitým faktorem je pro psy při výcviku pozitivní zpětná vazba. Během detekčních prací se psovodi snaží své psy co nejméně ovlivňovat, což není jednoduché. Pes má obvykle velmi silnou vazbu na svého psovoda, a pokud je dobře vycvičen, zvířata si všimnou každého detailu v řeči těla a chování jeho majitele (Hackner & Pleil 2017).

Během tréninku, především po úspěchu je psi velmi důležité zahrnout krátké fáze hry. Díky tomu jsou psi i psovod alespoň na krátkou dobu na pomyslné jedné úrovni, což je důležité pro vzájemné spojení a interakci. Je nezbytné, aby psovod vždy vedl a podporoval psa a v případě potřeby provedl nápravná opatření. Před, během a po tréninku je důležité, aby pes dostatečně pil, jedl a pravidelně chodil na procházky. Dostatečné pití vody snižuje možnou zvýšenou tělesnou teplotu a může snížit případnou horečku, ke které může dojít během detekční práce. Během tréninku detekce se vytváří asociace mezi cílovým pachem

nebo podpisem pachu a mechanismem pozitivní reakce. Detekční práce by měla být pro zvíře vždy pozitivní zkušeností (Hackner & Pleil 2017).

Výcvik většinou bývá rozdělen do 3 fází. Během první výcvikové fáze jsou psi vycvičeni tak, aby za pomoci sednutí označili cílový vzorek, který obsahoval dech onkologického pacienta. Skupina 4 vzorků obsahuje jeden cílový vzorek, v jehož blízkosti je umístěn psí pamlssek. Cílový vzorek většinou bývá umístěn ve skupině čtyř dalších vzorků, které obsahují pouze sterilní zkumavky. Ve druhé fázi tréninku je z rakovinového vzorku odstraněn potravinový doplněk. K přechodu do další tréninkové fáze musí psi provést minimálně polovinu bezchybných indikací, přičemž konkrétní počet se liší dle autorů (Jeziarski et al. 2015).

Ve třetí fázi se prázdné vzorky postupně nahrazují kontrolními vzorky od zdravých dobrovolníků. Experimentátor většinou nebývá pro psa, ani psovoda viditelný a sleduje pokusy na monitorech, jelikož jako jediný zná umístění cílového vzorku v sestavě. Díky tomuto faktu se stává test dvojitě zaslepeným. Okamžitě po správné indikaci psem dává experimentátor zvukový signál a psovod odměňuje psa pamlskem. Aby se zkontrolovala spolehlivost detekce každý testovací den, bývá provedena takzvaná nulová stopa, do které není vložen žádný vzorek rakoviny (Jeziarski et al. 2015).

Je důležité brát v potaz matoucí faktory, jimiž může být například kouření, nebo třeba nemocniční vůně. Jelikož v některých studiích psi identifikovali rakovinu právě, proto, že ve vzorcích vycítili nemocniční vůni. Díky tomuto zjištění se nyní provádí odběr vzorků venku, aby se snížil poměr šancí na indikaci (Jeziarski et al. 2015).

4. Rakovina

Nádor je tkáňová masa, která vzniká v důsledku nadměrného nesoučinného a samovolného zvyšování počtu přeměněných buněk. Podle charakteru biologického chování se nádory dělí na benigní, neboli nezhoubné a maligní, což jsou nádory zhoubné. V roce 2019 bylo v České republice diagnostikováno okolo 90 000 maligních nádorových onemocnění a celkový sklon vývoje má trvale rostoucí charakter. V souvislosti se zhoubnými nádory ročně v České republice zemřelo v roce 2019 zhruba 27 000 osob, přičemž vývojová tendence úmrtnosti se za poslední léta neposouvá, spíše je možné říci, že začíná pozvolně klesat (Zámečník 2019).

K odhalení nádorového růstu nejčastěji vedou klinické příznaky pacienta, které následně musí potvrdit například počítačová tomografie, magnetická rezonance, nebo některé z rentgenových zařízení, jako je mamograf. V budoucnu by mohla být rakovina detekovatelná za pomoci biochemických metod. Biochemické metody hledají v krvi enzymy a hormony, ale pro stanovení nádorového onemocnění je zatím využít nelze. V některých případech mohou posloužit jako screeningová metoda nebo jako metoda pro sledování vývoje onemocnění. Většina těchto látek je v organismu produkována i přirozeně a zvýšení hladiny může vznikat i v důsledku jiných nenádorových onemocnění (Zámečník 2019).

V onkologické medicíně patří mezi diagnostické znaky zhoubných nádorů především napadení okolních orgánů nebo krevních a lymfatických cév, infiltrační neoplastický růst, imunitní únik, vysoké buněčné množení, zvýšený počet mitotických buněk a nádorová nekróza. S vysokou látkovou přeměnou a poptávkou po rakovinných buňkách dochází k již zmíněné nekróze, což je později vede k bezkyslíkové smrti buňky. Po nekróze následuje

apoptotická kaskáda, což je programovaná buněčná smrt, která vyvolává v okolním prostoru zánětlivou reakci. Díky tomuto procesu jsou přitaheny leukocyty, což má za následek nahromadění buněčných zbytků a rozklad mrtvé tkáně. Při rozkladu jsou produkovány páchnoucí toxické diaminy, jako je například pentamethyldiamin, jinak zvaný kadaverin a tetramethyldiamin, jinak zvaný putrescin. Kadaverin a putrescin jsou hlavními zdroji hnilobného zápachu v rozpadající se tkáni. Proto je možné, že některá domácí zvířata jsou díky svému mimořádnému čichu schopna detekovat zápach nekrózy nádoru, který pochází z agresivních novotvarů u jejich majitelů (Rocanti 2019).

Růst nádorů je také doprovázen změnami genů, díky těmto změnám dochází k peroxidaci buněčných membrán, čímž jsou těkavé organické látky (VOC) vedeny do oběhu (Peng et al. 2010). VOC jsou chemické sloučeniny především produkty buněčného rozkladu, které se v lidském dechu vyskytují jako plyny a jsou detekovatelné taktéž v moči (Bjartel 2011). Jsou identifikovány pomocí plynové chromatografie nebo hmotnostní spektroskopie, přičemž potenciálně diagnostické pro rakovinu jsou alkany, konkrétněji methylované alkany, aromatické sloučeniny a deriváty benzenu (McCulloch et al. 2006). Základní výzkumné studie ukázaly, že změny v maligních buňkách během šíření nádoru vedou k peroxidaci složek buněčné membrány a následné uvolňování organických sloučenin (Bjartel 2011). Balseiro a Correia (2006) předpokládali, že VOC, které produkují nádory, jsou produkty genů hlavního histokompatibilního komplexu.

Analýza dechu u onkologických pacientů byla využívána jako jednoduchá nenásilná alternativa k současným diagnostickým nástrojům. Z buněk jsou vyloučeny sloučeniny, které jsou rozpustné v krvi. Během následného plicního oběhu se stávají těkavými a ve finální fázi jsou vydechovány. Díky VOC je vytvořen prostor pro metabolické procesy v těle. Vzorek, který je využíván k výcviku psa obvykle obsahuje vydechnutý vzduch. Vydechování se obvykle provádí do vaku pro sběr dechu. Pokud není k dispozici vak, tak lze využít jakýkoliv absorpční materiál, který se schovává pro pozdější analýzu. Díky tomuto procesu je umožněné snadné opakování odjímání vzorku, které je možné uskutečnit takřka kdekoliv. Tento proces není finančně náročný (Hackner & Pleil 2017).

4.1. Rakovina plic

Rakovina plic je nejběžnější formou rakoviny na světě, což činí asi 12,3 % ze všech druhů rakovin (Parkin et al. 2001). Ze všech druhů rakoviny je nejčastější příčinou úmrtí v Evropě s odhadovaným počtem 342 000 ročně (Cataldo et al. 2010). Rakovina plic (LC) většinou nevykazuje žádné specifické příznaky, tudíž je její detekce často náhodná (Hinterthaler & Stamatis 2008).

Kouření tabáku je jednou z nejvýznamnějších příčin. Vyskytuje se až u 80-90 % cigaretových kuřáků. Celoživotní kuřák má zvýšené riziko vzniku rakoviny plic dvacet až třicetkrát ve srovnání s celoživotním nekuřákem (Parkin et al. 2001). Cigaretový kouř obsahuje více než 200 látek s karcinogenní nebo mutagenní aktivitou (Buszewski et al. 2012). Rakovina plic nejčastěji vzniká na základě zničené plicní tkáně a zánětu, převážně u kuřáků s anamnézou chronické obstrukční plicní nemoci (Biehl et al. 2019). Další častou příčinou onemocnění je expozice radonu, kadmia, arsenu, berýlia nebo azbestu. Rakovina plic je

rozšířena do dvou širokých skupin: malobuněčný karcinom plic a nemalobuněčný karcinom plic (Buszewski et al. 2012).

Prognóza LC závisí na lokalizaci nádoru, pro vyléčení je nutné odhalit nádor v rané fázi nemoci. Většina případů je diagnostikována s objevením příznaku, souvisejícím s primárním metastatickým onemocněním, nebo paraneoplastickým syndromem. Paraneoplastický syndrom jsou klinické projevy nádoru, které se objevují ve tkáni, kde se však nádor nenachází (Minna 2000). Rakovinu plic odhalují především screeningové metody, histologie, fyzické vyšetření, testy plicních funkcí, rutinní laboratorní testy a doprovází ji taktéž výrazné hubnutí pacienta (Buszewski et al. 2012)(Minna et al. 2002).

Mezi screeningové metody patří především rentgenové záření, ultrasonografie, nebo počítačová tomografie. Tyto metody ovšem nemají spolehlivé rozlišování, například některé benigní masy mohou vypadat jako rakovina, tudíž poskytují falešně pozitivní výsledky. Metody neinvazivního screeningu využívají proteomické nebo genetické technologie, které detekují molekulární biomarkery (Buszewski et al. 2012). Mezi biochemický identifikační znak karcinomu plic patří zvýšené množství enzymu zvaného neuron-specifická enoláza (Zámečník 2019).

Existují čtyři hlavní histologické typy rakoviny plic – malobuněčný karcinom plic, skvamózní karcinom, adenokarcinom a nemalobuněčný karcinom plic. Malobuněčný karcinom plic (SCLC) a skvamózní karcinom, vznikají především v centrálních dýchacích cestách. SCLC má neuroendokrinní rysy a vzniká z buněk, které jsou naprogramované k diferenciaci. Adenokarcinomy vznikají z bronchiolů, konkrétně z progenitorových buněk, z alveol, nebo případně z buněk, které produkují mucin. Adenokarcinomy jsou umístěny periferně, na rozdíl od SCLC. Dnes jsou nejběžněji vyskytovanou formou rakoviny plic. Vznikají především u žen, nebo u mladých lidí, kteří nikdy nekouřili. Velkobuněčný karcinom plic představuje méně diferenciatní formy dalších typů NSCLC (Minna 2000).

4.2. Rakovina prsu

Rakovina prsu patří především u žen mezi jednu z hlavních celosvětových příčin úmrtí. V roce 2004 bylo v Evropě diagnostikováno okolo 371 000 nových případů a ve stejném roce v souvislosti s rakovinou prsu zemřelo téměř 129 900 žen (Boyle & Ferlay 2004). Důvodem, proč je tak vysoká četnost úmrtí může být poměrně dlouhá doba, některé studie uvádí, že až rok, než vyrostete do velikosti, při které žena pocítí prvotní příznaky a případně je viditelný na mamografu (Gill et al. 2014).

Při tomto onemocnění se zvyšují sérové hladiny karcinoembrionální antigenu (CEA). Zvýšení hladiny je ale nespecifické a lze ho zaznamenat i u řady nenádorových onemocnění, jako je třeba Crohnova choroba, nebo třeba zánět jater. Dalším biochemickým identifikačním znakem karcinomu prsu jsou zvýšené proteiny CA 15-3 a CA 19-9 (Zámečník 2019). Významně zvýšené v buněčných kulturách u rakoviny prsu jsou i některé těkavé látky, jako například 2 -xylene a cyklohexanol (Lavra et al. 2015).

Díky včasnému screeningovému vyšetření je umožněna léčba s nižší toxicitou. Stále však existuje nejistota kvůli různé kvalitě studií a nekonzistenci výsledků napříč studiemi. Postupy běžně používané při diagnostice nádoru prsu jsou mamografie, ultrasonografie, magnetická rezonance (MRI) a pozitronová emisní tomografie (PET). Fyzikální vyšetření je taktéž

důležité, jelikož zhruba 11 % karcinomů není na mamografu vidět. Po menopauze je mamografie zatím obecně nejlepší metodou k odhalení drobných nenahmatatelných lézí (Benson et al. 2004). Avšak mamografický screening detekuje nekancerózní léze, což vede k zbytečnému testování, případné léčbě, či následným psychickým obtížím. Navíc je u mamografů pravděpodobnější selhání detekce rakoviny u žen s hustou prsní tkání. I přes všechny úskalí byla právě mamografie prokázána v několika studiích jako jediný screeningový test, který může snížit míru úmrtnosti, tedy pokud je tento postup využije velká část populace (McCulloch et al. 2006)(Tabar et al. 2003).

Mimo mamograf, lze pro detekci rakoviny prsu využít i ultrasonografie. Ultrasonografie se využívá pro diagnostiku malých nádorů a především u již výše zmíněných žen s hustou prsní tkání, což bývá především u žen v menopauze (Crystal et al. 2003). Dále lze ultrasonografii využít u žen s vysokým rizikem rakoviny prsu, především do jejich padesáti let (Hartman et al. 2004). Tento způsob identifikace zajišťuje především odlišení pevných a cystických lézí (Helvie et al. 1994).

Dále lze využít i MRI, která slouží především jako metoda řešení problémů po běžných diagnostických postupech. Tato technika je vysoce citlivá a využití nachází především u vysoce rizikových skupin (Basset 1998). MRI má dobrou přesnost diagnostiky, ale míra falešně pozitivních případů je stále velmi vysoká (Szabo et al. 2003). Poslední možnou diagnostickou metodou je pozitronová emisní tomografie. PET se momentálně využívá k objevení metastatických ložisek ve vzdálených orgánech. Většinou ji lze využít k posouzení stavu axilárních uzlin před operací (Wahl et al. 2004).

4.3. Rakovina gastrointestinálního traktu

Gastrointestinální (GI) rakovina zahrnuje malignity postihující různé orgány, které společně představují přibližně 40 % celosvětových úmrtí souvisejících s rakovinou. Mezi nejčastěji vyskytované GI rakoviny patří kolorektální karcinom, rakovina žaludku, slinivky břišní a jater (Sonoda et al. 2011).

Nejčastěji se v populaci vyskytuje kolorektální karcinom. Jeho prognóza je stejně jako u jiných rakovin velmi závislá na stádiu diagnózy. Mezi rizikové faktory patří především obezita, strava s nízkým obsahem ovoce a zeleniny a také fyzická nečinnost (Giovannucci & Wu 2006). Mezi nejekonomičtější a neinvazivní screeningovou metodu k diagnostikování kolorektálního karcinomu (CRC) patří fekální okultní krevní test (FOBT). Mnoho pacientů s pozitivním výsledkem následně postoupí celkovou kolonoskopií. Pozitivní předvídaná hodnota FOBT je pro CRC pouze okolo 10 % (Sonoda et al. 2011). Po této diagnostice ve většině případů následuje chirurgický zákrok, endoskopická terapie, chemoterapie a ozařování, což ve většině případů umožňuje pacientům přežití. Účinnost těchto léčení však závisí na stavu metastáz, odolnosti vůči chemoterapii a recidivě. U recidiv se předpokládá, že jsou způsobeny zejména kmenovými buňkami rakoviny (Taniguchi et al. 2016).

Za poslední půlstoletí významně poklesl výskyt rakoviny žaludku, nicméně zůstává značným celosvětovým problémem, jelikož je řazena k třetí nejčastější příčině úmrtí na celém světě (Graham 2015). Je prokázáno, že krevní koncentrace nádorových identifikačních znaků, jako je alfa-fetoprotein (AFP) nebo karcinoembryonální antigen (CEA) exponenciálně roste právě u pacientů s rakovinou žaludku nebo kolorektálního karcinomu (Takahashi et al. 1985).

GI rakovinou s nejhorsí prognózou je rakovina slinivky břišní, což je čtvrtá nejsmrtelnější rakovina na světě. Rakovina slinivky má vysokou míru lokální invaze nádorů. Je vysoce rezistentní vůči lékům, má špatnou prognózu a nízkou míru přežití. U tohoto typu karcinomu se vyskytuje velmi vysoká možnost recidivy. Nejčastěji vyskytujícím se histologickým typem rakoviny pankreatu je duktální denokarcinom (Taniguchi et al. 2016). Díky detekci v pozdním stádiu bývá tento typ rakoviny ve vysoké míře smrtelný (Panebianco et al. 2017).

Rakovina jater vzniká z bipotenciálních jaterních progenitorových buněk, které se mohou diferenciovat na hepatocyty a cholangocyty (Sekiya & Suzuki 2012). Proti gastrointestinálním rakovinám bylo vyvinuto mnoho chemoterapeutických a biologických činidel. Tato léčba je však cílená na buňky nalezené v nádoru, avšak nejsou účinně odstraněny kmenové buňky rakoviny (CSC), což vede k selhání léčby, chemorezistenci a následné recidivě (Taniguchi et al. 2016).

4.4. Rakovina prostaty

Ve Spojených státech je rakovina prostaty pátou nejčastější rakovinou na světě, druhou nejčastěji diagnostikovanou příčinou úmrtí (Taverna et al. 2015) (Gao et al. 2019). Každý rok podstoupí přibližně 19 milionů mužů ročně krevní testy prostatického specifického antigenu (PSA) v séru. Z tohoto množství vychází zhruba 4,7 milionu abnormálních výsledků PSA (Gao et al. 2019). Dalo by se říct, že je to onemocnění spojené se stárnutím, jelikož je poměrně vzácné diagnostikovat rakovinu prostaty u mužů ve věku do 50 let. Kdežto po padesátém roce života pacientů se exponenciálně zvyšuje jak výskyt, tak i s touto rakovinou spojená úmrtnost (Haas & Sakr 1997).

Riziko vzniku rakoviny prostaty (PCa) se až dvojnásobně zvyšuje u mužů, kteří mají otce, nebo bratra postiženého tímto onemocněním (Steinberg et al. 1990). Studie odhadují, že 5-10 % všech případů a až 40 % případů vyskytujících se ve věku 55 let může být geneticky podmíněno (Carter et al. 1992). Výsledky studií naznačují, že s rizikovými faktory rakoviny prostaty může být spojen i vysoký index tělesné hmotnosti (Calle et al. 2003). Včasná diagnostika a terapie je zásadní pro úspěšnou léčbu tohoto závažného onemocnění.

Mezi základní diagnostické metody rakoviny prostaty patří digitální rektální vyšetření a již zmiňované měření prostatického specifického antigenu (Gerber & Chodak 1991). S těmito vyšetřeními se ve většině případů začíná u mužů v jejich padesáti letech (Smith et al. 2003). PSA sice snižuje četnost PCa, ale také často vede ke zbytečným biopsiím (Duffy 2014). PSA je sice specifický pro prostatu, avšak není specifický pro rakovinu prostaty. Abnormální nálezy mohou být způsobeny jiným onemocněním například prostatitidou, tudíž je definitivní diagnóza prováděna právě biopsií. Biopsie je jehla vedená transrektálním ultrazvukem (Crawford 2003). Výzkum v roce 2011 přinesl nedávný nález, že sarkosin může být indikátorem agresivity maligního onemocnění prostaty (Cornu et al. 2011). Ve srovnání s benigními epitolytými buňkami prostaty bývají hladiny sarkosinu zvýšeny v buněčných liniích invazivního karcinomu prostaty (Sreekumar et al. 2009).

Detekci organických sloučenin vylučovaných karcinomem a zodpovědných za rakovinu prostaty lze provést pomocí sofistikovaných biochemických technik nebo pomocí zvířat, která mají vysoce citlivý čich. Avšak dle zdrojů tyto techniky nebyly prozatím hlouběji zkoumány (Cornu et al. 2011).

5. Historie detekce rakoviny za pomoci psí olfakce

První zpráva o nálezu rakoviny psem byla zveřejněna v roce 1989 v korespondenci Williama a Pembroka. 44 letá žena byla čím dál víc podezřívá vůči lézím, jelikož její pes, kříženec border kolie a dobrmana opakovaně čichal v okolí jejího levého stehna. Zajímavé je, že toto stereotypní chování trvalo něco okolo měsíce a vyvrcholilo, když se pes pokoušel lézi odkousnout. Poté byla pacientka předána na kliniku pigmentových lézí a podezřelá oblast byla vyříznuta a diagnostikována jako maligní melanom (Williams & Pembroka 1989).

O dvanáct let později se u 66 letého pacienta s bazocelulárním karcinomem na vnější straně levého stehna vyvinula skvrna ekzému, která dorostla do velikosti 1-2 cm. Labrador, který mezitím přišel domů, vytrvale čichal v okolí léze a to dokonce i pod kalhotami. Díky labradorovi pacient navštívil svého obvodního lékaře, který mu lézi vyříznul a diagnostikoval. Po vyříznutí léze pes neprojevoval žádný zájem o pacientovo levé stehno (Church & Williams 2001).

Dermatolog z Floridy se inspiroval předchozími případy a spojil se s policejním psovodem, který měl 33 leté zkušenosti s výcvikem psů, především na vyhledávání bomb. K rozpoznání vzorků maligního melanomu využili knírače George. George byl představen pacientovi s myšlenkou identifikovat jeho mateřská znaménka. Jedno znaménko však způsobilo, že se George začal chovat atypicky a pacientovi bylo potvrzeno časně maligní onemocnění (Taylor 2001).

Studie od Pickel et al. (2004) zahájila v roce 2001 výzkum, jehož cílem bylo ověřit, zda je možné využít výcvik psů k detekci lidských rakovin. Zda jsou psi schopni odlišit vzorek pachu od zdravých lidí a pacientů trpících rakovinou. Na základě těchto výzkumů byli vycvičeni dva psi, 4 letý střední knírač, který původně sloužil pro detekci bomb a 6 letá fenka zlatého retrívra. Psi byli cvičeni k rozpoznání melanomů skrytých pod kůží onkologických pacientů. Knírač dokázal na rozdíl od fenky zlatého retrívra melanom lokalizovat u šesti ze sedmi pacientů, což odpovídá citlivosti s 86% úspěšností. Druhý pes byl schopný lokalizovat pouze čtyři pacienty. Následně na tento pokus navázaly další studie.

5.1. Detekce rakoviny plic

Studie od McCullocha et al. (2006) se zajímala o schopnosti psů detekovat a následně identifikovat rakovinu plic za pomoci psího čichu v dechových vzorcích onkologických pacientů. Dechové vzorky byly shromážděny na polypropylenových vláknech a skladovány minimálně 60 dní při pokojové teplotě. Na odběr dechových vzorků byla použita válcová polypropylenová trubice pro odnámání vzorků organických par. Vyjímatelná 2palcová vložka z polypropylenové „vlny“ potažená silikonovým olejem zachycovala těkavé organické sloučeniny ve vydechovaném dechu pacientů.

Bylo vybráno pět psů ve věku 7-18 měsíců, 3 labradorští retrívři, z toho 2 psi a 1 fena a 2 portugalské vodní psi, z toho 1 pes a 1 fena, které poskytlo středisko vodících psů pro nevidomé v Kalifornii. Psi byli trénováni po dobu 3 týdnů. Jednodenní trénink se stával z pěti pokusů provedených všemi 5 psi, 4krát za den. U každého psa byla každá tréninková fáze považována za dokončenou, když mohl v experimentální sestavě pěti vzorků dechu správně

rozlišit nejméně 30 po sobě jdoucích pokusů dechových vzorků s rakovinou (McCulloch et al. 2006).

Ve fázi prvního tréninku byl umístěný vzorek obsahující rakovinu na místo známé jak experimentátorovi, tak i trenérům. Jedna zkumavka obsahovala dechový vzorek onkologických pacientů, který doposud nebyl použit, a zbývající 4 zkumavky byly prázdné. Aby psovodi povzbudili své psy k vyhledání vydechované chemikálie spojené s rakovinou, umístili na zkumavku část pamlsku. Tato nádoba byla zakryta částí papíru, aby pamlsk nebyl viditelný. Psovi nebyl přiřazen žádný časový limit, ani počet očichání vzorků. Po správném vyhledání vzorku spustil vyšetřovatel cvakací zařízení a signalizoval psovodovi, aby vyslovil povel „sedni“, pochválil psa a nabídl psovi odměnu (McCulloch et al. 2006).

Ve druhé fázi výcviku experimentátor pouze povzbudil psa frázemi „jdi do práce“, teď už ovšem bez vysloveného povelu „sedni“. Cvakání experimentátora, následná odměna pamlskem a pochvala trenéra byly dány až po té, co si pes sedl u vzorku dechu obsahující rakovinu. Když pes reagoval u chybného vzorku, experimentátor nedal signál klikání a psovod mlčel, nedal psovi odměnu a mírně ho pokáral například slovy „ne“ (McCulloch et al. 2006).

Ve třetí, poslední tréninkové fázi měli detekční psi vyhledat vzorky obsahující rakovinu, přičemž vzorek již neobsahoval pamlsk. Experimentátoři prověřovali vybrané psy především z hlediska jejich dychtivosti očichání objektů a rychlosti reakcí na povely. Tréninková metoda byla založená na odměnách, při které je správné reakce odměněna zmáčknutím klikru a pamlskem (McCulloch et al. 2006).

Během fáze dvojité zaslepeného testování byly vzorky dechu od zcela odlišných pacientů, s nimiž se psi během tréninku nebo testování dříve nesetkali. Během dvojité zaslepeného testování neznali polohu pachového vzorku obsahující rakovinu psovodi, ani experimentátoři. Pes byl po zkoušce odveden z místnosti a až poté byl po správně odvedené práci odměněn (McCulloch et al. 2006).

Diagnostická přesnost dvojité zaslepených testů byla vypočtena jako citlivost a specifita indikace dechových vzorků. Tato studie proběhla s 95% úspěšností (McCulloch et al. 2006).

5.2. Detekce rakoviny prsu

Studie od Thuleau et al. (2018) zahrnovala pacientky starší 18 let, které podstoupily chirurgický zákrok související s rakovinou prsu v Institut Curie mezi lety 2016 a 2017. Po poskytnutí informačního dopisu a získání písemného souhlasu podle francouzského nařízení účastnice získaly 1 láhev neparfémovaného mýdla, 1 sterilní obklad, který se skládal z polyesterových vláken a 1 sterilizovanou nádobu. Každá účastnice byla požádána, aby v den před operací při sprchování umyla přiloženým neparfémovaným mýdlem a umístila sterilní obklad na pokožku postiženého prsa po dobu celé noci. Správná poloha sterilního obkladu byla udržována za pomoci čisté podprsenky, vyprané bez změkčovače vody.

Ráno účastnice odstranily obklady, které obsahovaly sekreci kůže a vložily je do nádoby. U pacientek s rakovinou prsu bylo nutné během operace odebratán druhý vzorek. Chirurgické odstranění nádoru bylo prováděno podle standardních postupů, přičemž anestezie byla prováděna bez sevofluranu, aby se lékaři vyhnuli úpravě emisí VOC. Po resekci byl aplikován

obklad v místě nádoru po dobu 1 minuty. Vzorek odejmutého nádoru byl přenesen do sterilní nádoby a udržován při teplotě -20°C (Thuleau et al. 2018).

Po dobu 5 měsíců byli trénováni dva belgičtí ovčáci ve věku 18 měsíců, kteří dosud neměli zkušenosti s detekční činností. K psímu výcviku byly použity pouze vzorky sekrece kůže. Před každým cvičením byly vzorky očištěny vodou a následně byly umístěny do 4 boxů v řadě. Psi byli vycvičeni, aby seděli před boxem obsahujícím vzorek sekrece kůže pacientky s rakovinou prsu a čekali na odměnu. Během výcviku nebyl pes v případě chybné detekce odměněn. V této studii bylo provedeno 1 531 pokusů. Některé vzorky pacientů bez karcinomu byly použité pro výcvik vícekrát (Thuleau et al. 2018).

Série 4 vzorků sekrece kůže byla pravidelně umístěna v řadě, zatímco psovod nebyl v místnosti, tudíž byl výcvik dvojitě zaslepen. Pokus byl ukončen, pokud se pes zastavil před vzorkem a seděl před ním přibližně 5 sekund. Za tyto dvojitě zaslepené testy byli psi soustavně odměňováni. Jelikož tréninková fáze prvního psa trvala déle než druhého psa, tak měli odlišný počet hodnocených testů – první pes zvládl pouze 4 testy, kdežto druhý pes absolvoval 27 testů (Thuleau et al. 2018).

Průměrná teplota místnosti během testování se pohybovala v rozmezí mezi 4,3 a 24°C. Testovací studie obsahovala 27 vzorků a doba trvání byla přesně 1 měsíc. Psi zvládli správně rozpoznat 90,3 % vzorků vylučovaných kůží. Tato studie naznačuje, že transkutánní screeningová metoda byla pro pacientky s rakovinou prsu významná i s omezeným počtem trénovaných psů. Avšak by bylo zapotřebí provést testování na větší skupině žen (Thuleau et al. 2018).

5.3. Detekce rakoviny gastrointestinálního aparátu rakoviny

Sonoda et al. (2011) cvičili psy na vyhledávání GI rakoviny. Základní tréninkovou metodou byl přístup založený na odměnách, při kterém je správné chování odměněno hrou s tenisovým míčkem. K této studii byla speciálně trénovaná 8 letá fenka černého labradorského retrívra. V roce 2003 byla vycvičena pro vodní záchranu a následně od roku 2005 byla cvičena v Japonsku, konkrétně v Chibě v Dog Training Center k detekci rakoviny. Výcviková fáze byla považovaná za dokončenou, pokud pes rozlišil dechové vzorky mezi onkologickými pacienty a čtyřmi vzorky zdravého dechu v desítkách pokusů.

Dechové vzorky použité v jednotlivých tréninkových krocích byly shromážděny od několika stovek pacientů s rakovinou trávicího aparátu a přibližně od 500 zdravých dobrovolníků. Pacienti museli být starší dvacet let a bylo nutné, aby vyplnili před odběrem vzorku dotazník ohledně faktorů, které by mohly mít vliv na přítomnost těkavých molekul v odebraných vzorcích. V dotazníku se vyskytovali otázky týkající se věku, fyzických příznaků, historie léčby rakoviny a kouření cigaret (Sonoda et al. 2011).

Pro první tréninkový krok byly použity vzorky dechu od pacienta s rakovinou jícnu. Vzorky byly vyjmuty z vaku a umístěny do papírového kelímku, který byl zakryt částí papíru a následně filtrem po dobu 2 dnů. Psovod umístil vzorky dechu na vzorkovnici. Pes se snažil vyhledat vzorek, který obsahoval dech s rakovinou jícnu. Pokud pes vzorek správně identifikoval, byl následně odměněn hrou s míčkem (Sonoda et al. 2011).

O dva dny později byl tento trénink proveden znovu pomocí dechových vzorků s rakovinou žaludku. Ve druhém kroku byl použit vak na odběr dechu se zapnutou koncovkou. Vaky na odběr dechových vzorků obsahovaly vůně rakoviny jícnu od stejného

pacienta jako v předchozím tréninku nebo rakovinu žaludku. Ve třetím kroku pes nejprve ucítil dechový vzorek jednoho typu rakoviny jako standardní vzorek a poté se pokus identifikovat s pachem jiné GI rakoviny. Výcvik pak pokračoval přidáním vzorků jiných typů rakoviny a kontrol (Sonoda et al. 2011).

V každém pokusu pes číchal k vaku s jedním vzorkem rakoviny a čtyřmi kontrolními vzorky. Poté, co pes všechny očíchal, byly cílové i kontrolní vzorky nahrazeny novými. Každý den byly provedeny dva až čtyři pokusy testování. Psovod zavolal psa do místnosti a vyzval ho povel „hledej“. V místnosti nebyli žádní další lidé. Testy byly prováděny od 13. listopadu 2008 do 15. června 2009. Psovod vyzval, že koncentrace psa měla v letních měsících tendenci klesat. Pro každý test byly použity zcela nové vzorky, tudíž každý vzorek byl použit pouze jednou (Sonoda et al. 2011).

Před zkouškami byl vzorek vložen buď do nového vaku, nebo do nové láhve, aby se zabránilo kontaminaci pachu při uchování a číslo popsané ve vzorku bylo současně převedeno ze sériového čísla na číslo testu. Laboratorní asistenti vždy připravili testovací místnost a vzorky vyměnili. Identitu vzorků neznal pes, psovodovi a laboratorní asistent, tudíž byla studie dvojité zaslepená.

Při testech pes ucítil standardní dechový vzorek, poté pes prošel okolo krabiček a posadil se před krabičku, která obsahovala rakovinový zápach. Následně si psovod zaznamenal výsledek na kartu s odpověďmi, na které bylo zapsané číslo testu. Po odeslání byla odpověď psovodovi a psovi nejdříve vysvětlena a případné správné chování bylo odměněno hrou s tenisovým míčkem (Sonoda et al. 2011).

Během zkoušek pes nezaznamenal žádné nežádoucí události, zranění nebo nemoci. Schopnost koncentrace na práci a detekci vůně se u různých psů liší a také různí u stejného psa v jednotlivých dnech. Mimo jiné může každý pes provádět testy maximálně po dobu 10 let (Sonoda et al. 2011).

5.4. Detekce rakoviny prostaty

Elliker et al. (2014) odebral a během tréninkového období psa využil 50 vzorků rakoviny prostaty a 67 kontrolních vzorků od různých jedinců. Vzorky byly odebrány od dárců s rakovinou prostaty, které byly historicky potvrzeny biopsií, ale zůstaly neléčené. Stupeň onemocnění se pohyboval od malých, relativně nevinných nádorů po metastázující rakovinu. Dále byly kontrolní vzorky odebrány například od mužů s benigní hyperplazií prostaty, stejně tak od 10 mužů bez klinických příznaků.

Vzorky moči byly odebrány do 50 ml polypropylenových zkumavek se šroubovacím uzávěrem a zamrazeny při -20°C do 10 minut. Vzorky byly skladovány po dobu 1 až 60 dnů před prezentací psům. Během tréninku a testování byly vzorky o objemu 1 ml zahřáté na 37°C ve vodní lázni a poté byly psům předloženy ve sterilních zkumavkách s otevřeným povrchem. Vzorky moči byly prezentovány ve čtyřech 90mm hlubokých hliníkových baňkách zapuštěných do 3m dlouhého plastového pole na podlaze. Moč nebyla psům viditelná ani přístupná jinak než čichem (Elliker et al. 2014).

V této studii bylo vycvičeno celkem deset psů, 4 fenky a 6 psů, sedmi různých plemen, přičemž nejúspěšnější byl labradorský retrívr a border kolie. Věk psů se pohyboval mezi 1 až 11 lety. Psi byli přijati z kurzů výcvikového střediska. Výběr byl založen na odborném

posudku trenéra, který psy pozoroval při práci. Velmi podstatnou roli hrála jejich hbitost, poslušnost a vyhledávání umístěných předmětů. Tito psi se nikdy předtím nevěnovali detekční činnosti (Elliker et al. 2014).

Psi byli cvičeni pomocí klikr techniky a odměny pamlskem. Počáteční fáze by se dala nazvat přípravná, jelikož bylo cílem, aby se psi zajímali o baňky. Zpočátku trenéři ukryli pamlsky náhodně do jednoho z otvorů a trenér odměnil psa za to, že seděl nebo ležel vedle, případně položil čumák k otvoru. Jakmile se pes zajímal o otvory v baňkách, byla zahájena první etapa výcviku. V této části výcviku museli psi označovat jednotlivé vzorky moči umístěné v náhodném otvoru. Ve zbývajících otvorech byly umístěné pouze prázdné zkumavky. Kritériem pro přechod psa do další fáze byla správná identifikace 9 z 10 vzorků (Elliker et al. 2014).

Ve druhé fázi pole obsahovaly různé kontrolní vzorky. Trenér netušil, ve kterých otvorech se nachází vzorek obsahující rakovinu a musel tedy vyvolat číslo díry podezření na základě volby psa. Vyšetřovatel, který byl vizuálně izolován, informoval trenéra, zda byla volba správná a umožnil trenérovi náležitě odměnit psa. Díky tomuto faktu byl test dvojitě zaslepen. Když pes dokázal identifikovat pachovou díru obsahující CaP častěji, než se náhodně očekávalo, byl přesunut do testovací fáze (Elliker KR, 2014).

Počet vzorků moči předložených každému psovi během první a druhé fáze se lišil v závislosti na jejich individuální rychlosti a postupu. Během počátečního tréninku bylo vyzkoušeno několik variant počtu otvorů v rozptylu mezi třemi a šesti, ale v testovací fázi byly použity pouze čtyři. Během testu číslo jedna byl psovod a pes vizuálně izolováni v jiné místnosti, než probíhaly testy. Mezitím vyšetřovatel umístil všechny potřebné vzorky do pole. Následně byl vyšetřovatel vizuálně izolován v místnosti, kde se nemohl potkat ani se psem, ani s psovodem a zavolal „připraven“. Slovo „připraven“ byla signalizace, že by psovod mohl vstoupit do arény a umožnit psovi očichat pole. Jakmile pes označil otvor, ve kterém tušil, že se nachází vzorek CaP, psovod zvolal pozici a pokud ji pes detekoval správně, tak ho odměnil pamlskem (Elliker et al. 2014).

Výsledky této studie poukazují na velmi dobrou čichovou paměť psů. Někteří psi se totiž naučili velmi dobře rozlišovat již známé vzorky lidské moči na základě pachu souvisejícího s rakovinou prostaty. Tato studie ukazuje, že je poměrně snadné vyvodit zavádějící závěry o schopnostech psů vyhledat konkrétní pachy. Při výcviku a následném testování je velmi důležité provádět extrémně důkladné dvojitě zaslepené testy, jelikož se psi mohou naučit a zapamatovat si pachy velkého počtu konkrétních tréninkových vzorků (Elliker et al. 2014).

6. Závěr

I přes svůj potenciál má detekce rakoviny za pomoci psího čichu v klinické praxi určitá omezení. Psi musí být vhodně vycvičeni, což je nákladné a časově velmi náročné. Jejich výkon může být ovlivněn několika faktory. Důležité je vybrat správné plemeno, jelikož jednotlivá plemena mají odlišný počet genů čichového receptoru. Samotné testování může být ovlivněno například prostředím, ve kterém pes pracuje, jeho zdravotním stavem, trénovaností, únavou nebo třeba ročním obdobím, jelikož se v některých psi hůře soustředí.

Tento výzkum je zatím pouze v začátcích – první důkaz o tom, že určitá plemena psů umí detekovat karcinom, se stal teprve v roce 1989. Toto téma je stále poměrně málo vědecky zpracované, tak není jasné, na jaké pachy psi ve vzorcích rakoviny reagují, což by bylo dobré pro budoucí využívání zjistit. I přes to existují všechny předpoklady k tomu, abychom považovali rudimentální diagnózu, vytvořenou psem za vědecký fakt.

V tomto ohledu se zdá, že i moderní nanotechnologie podporují možnost čichat rakovinu, například za pomoci elektronických nosů, které fungují hodně podobně jako ty psí. Elektronické nosy byly na rozdíl od psích patentovány pro diagnostické účely a ukázali velmi dobrý výsledek.

7. Citovaná literatura

1. Bang BG, Bang FB. 1959. A comparative study of the vertebrate nasal chamber in relation to upper respiratory infections. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. **104**:107-149
2. Barash O, Peled N. 2009. Sniffing the unique “Odour Print” of non-small-cell lung cancer with gold nanoparticles. *Small*. **5**:2618–2624
3. Basset LW. 1998. *Breast imaging*. WB Saunders, Philadelphia
4. Benson SR, Blue J, Judd K, Harman JE. 2004. Ultrasound is now better than mammography for the detection of invasive breast cancer. *The American Journal of Surgery*. **188**:381–385
5. Berns GS, Brooks AM, Spivak M. 2014. Scent of the familiar: An fMRI of canine brain responses to familiar and unfamiliar human and dogs odors. *Behavioural Processes*. **10**:1-10
6. Biehl W, Hattesoht A, Jörres RA, Duell T, Althöhn U, Koczulla AR, Schmetzer H. 2019. VOC pattern recognition of lung cancer: a comparative evaluation of different dog – and eNose-based strategies using different sampling materials. *Acta Oncologica*. **9**:1
7. Bjartel AS. 2011. Dogs Sniffing Urine: A Future Diagnostic Tool or a Way to Identify New Prostate Cancer Markers? . *European Association of Urology*. **59**:202-203
8. Bonfanti, EM. 2014. From Sniffer Dogs to Emerging Sniffer Devices for Airport Security: An Opportunity to Rethink Privacy Implications. *Sci Eng Ethics*. **20**:791-807
9. Boyle P, Ferlay J. 2004. Cancer incidence and mortality in Europe. *Annals of Oncology*. **16**:481–488
10. Brooks SW, Moore DR, Marzouk EB, Glenn, FR, Hallock RM. 2015. Canine Olfaction and Electronic Nose detection of Volatile Organic Compounds in the Detection of Cancer: A Review. *Informa Healthcare*. **12**:1-9
11. Buszewski B, Ligor T, Jezierski, Wenda-Piesik A, Walczak M, Rudnicka J. 2012. Identification of volatile lung cancer markers by gas chromatography – mass spectrometry: comparison with discrimination by canines. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **404**:141-146
12. Buszewski B, Rudnicka J, Walczak M, Ligor T, Jezierski T, Amann A. 2012. Analytical and unconventional methods of cancer detection on the base of odor. *TrAC*. 2012, Sv. 38, stránky 1–12
13. Cain, DP. 1974. The role of the olfactory bulb in limbic mechanisms. *Psychological Bulletin Journal*. **81**:654–671
14. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K. 2003. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England Journal of Medicine*. **348**:1625–1638
15. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD. 1992. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **89**:3367–3371
16. Cataldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. 2010. Smoking cessation: an integral part of lung cancer treatment. *Oncology*. **78**:289–301
17. Concha A, Mills SD, Feugier A, Zulch H, Guest C, Harris R, Pike WT. 2014. Using Sniffing Behavior to Differentiate True Negative from False Negative Responses in Trained Scent-Detection Dogs. *Chemical Senses*. **39**:749-754
18. Cornu JN, Cancel-Tassin G, Ondet V, Girardet C, Cussenot O. 2011. Olfactory Detection of Prostate Cancer by Dogs Sniffing Urine: A Step Forward in Early Diagnosis. *European Association of Urology*. **59**:97-201

19. Crawford DE. 2003. Epidemiology of prostate cancer. *Urology*. **62**:3-12
20. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. 2003. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *American Journal of Roentgenology*. **181**:177-182
21. Di Natale C, Paolesse R, D'Amico A. 2003. Food and beverage quality assurance. John Wiley and Sons, Weinheim
22. Duffy MJ. 2014. PSA in screening for prostate cancer: more good than harm or more harm than good? *Advances in Clinical Chemistry*. **66**:1-23
23. Elliker KR, Sommerville BA, Broom DM, Neal DM, Armstrongová S, Williams CH. 2014. Key considerations for the experimental training and evaluation of cancer odour detection dogs: lessons learnt from a double-blind, controlled trial of prostate cancer detection. *BMC Urology*. **14**:1-9
24. Essler JL, Wilson C, Verta AC, Feuer R, Otto CM. 2020. Differences in the Search Behavior of Cancer Detection Dogs Trained to Have Either a Sit or Stand. *Stare Final Response*. **7**:1-8
25. Evans HE, de Lahunta A. 2013. *Miller's Anatomy of the Dog*. Elsevier Saunders, Saint Louis
26. Evans HE. 1993. *Miller's anatomy of the dog*. Saunders, Philadelphia
27. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. 2010. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal Cancer*. **46**:765–81
28. Firestein S. 2001. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*. **413**:211–218
29. Fischer-Tenhagen C, Johnen D, Nehls I, Becker R. 2018. A Proof of Concept: Are Detection Dogs a Useful Tool to Verify Potential Biomarkers for Lung Cancer? *Frontiers in Veterinary Science*. **5**:1-9
30. Furton KG, Myer LJ. 2001. The scientific foundation and efficacy of the use of canines as chemical detectors for explosives. *Talanta*. **54**:487-500
31. Furton KG. 1990. A centralized source of information for the military working dog program. Unpublished master's thesis. U. S. Army Command and General Staff College, Fort Leavenworth
32. Gao Q, Su X, Annabi HM, Schreiter RB, Prince T, Ackerman A, Morgas S, Mata V, Williams H, Lee YW. 2019. Application of Urinary volatile Organic Compounds (VOCs) for the Diagnosis of Prostate Cancer. *Original Study*. **17**:183-190
33. Gerber GS, Chodak GW. 1991. Routine screening for cancer of the prostate. *National Cancer Institute*. **83**:329-335
34. Gill PG, Farshid G, Luke CG, Roder DM. 2014. Detection by screening mammography is a powerful independent predictor of survival in women diagnosed with breast cancer. *Breast*. **13**:15-22
35. Graham DY. 2015. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. **148**:719–731
36. Gsell A, Innes J, de Monchy P, Brunton D. 2010. The success of using trained dogs to locate sparse rodents in pest-free sanctuaries. *Journal of Wildlife research*. **37**:39–46
37. Giovannucci E, Wu K. 2006. Cancers of the colon and rectum. *Cancer Epidemiology and Prevention*. **3**:809-829
38. Haas GP, Sakr WA. 1997. Epidemiology of prostate cancer. *Cancer Journal for Clinicians*. **47**:273–287
39. Hackner K, Pleil J. 2017. Canine olfaction as an alternative to analytical instruments for disease diagnosis: understanding dog personality to achieve reproducible results. *Journal of Breath Research*. **11**:1-6

40. Hartman AR, Daniel BL, Kurian AW. 2004. Breast magnetic resonance image screening and ductal lavage in women at high genetic risk for breast carcinoma. *Cancer*. **100**:479-489
41. Helvie MA, Chang HP, Adler DD, Boyd PG. 1994. Breast thickness in routine mammograms: effect on image quality and radiation dose. *American Journal of Roentgenology*. **163**:1371–1374
42. Hinterthaler M, Stamatis G. 2008. Role of mediastinoscopy and repeat. *Chirurg*. **38**:40-44.
43. Church J, Williams H. 2001. Another sniffer dog for the clinic? *Lancet*. **385**:930.
44. Jenkins EK, DeChant MT, Perry EB. 2018. When the nose doesn't know: Canine Olfactory Function associated with health, management, and potential links to microbiota. *Frontiers Veterinary Science*. **5**:56
45. Jezierski T, Walczak M, Ligor T, Rudnicka J, Buszewski B. 2015. Study of the art: canine olfaction used for cancer detection on the basis of breath odour. Perspectives and limitations. *Journal of Breath Research*. **9**: 87-100
46. Komar D. 1999. The use of cadaver dogs in locating scattered, scavenged human remains: Preliminary field test results. *Journal of Forensic Science*. **44**:405-408
47. Lavra L, Catini A, Uliveri A, Capuano R, Salehi B. 2015. Investigation of VOCs associated with different characteristics of breast cancer cells. *Scientific Reports*. **5**:1-12
48. Lesniak A, Walzak M, Jezierski T. 2008. Canine Olfactory Receptor Gene Polymorphism and Its Relation to Odor Detection Performance by Sniffer Dogs. *Journal of Heredity*. **99**: 518-527
49. Lippi G, Cervelin G. 2012. Canine olfactory detection of cancer versus laboratory testing: myth or opportunity? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. **50**:435-439
50. Lippi G, Heaney ML. 2020. The „olfactory fingerprint“: can diagnostics be improved by combining canine and digital noses? *De Gruyter*. **58**:958-967
51. Lucas AM. 1932. The nasal cavity and direction of fluid by ciliary movement in *Macacus rhesus*. *American Journal of Anatomy*. **50**:141-177
52. Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. 1998. Combinatorial receptor codes for odors. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **30**:182-193
53. McCulloch M, Jezierski T, Broffman M. 2006. Diagnostic Accuracy of Canine Scent Detection in Early- and Late-Stage Lung and Breast Cancers. *Integrative cancer therapies*. **5**:31-39
54. Minna DJ, Roth AJ, Gazdar FA. 2002. Focus on lung cancer. *Focus*. **1**:49-52
55. Minna J. 2000. Neoplasms of the lung. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, New York
56. Negus VE. 1958. The comparative anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. Livingstone, Londýn
57. Nicholson RL, Kreel L. 1979. CT anatomy of the nasopharynx, nasal cavity, paranasal sinuses, and infratemporal fossa. *Journal of Computed Tomography*. **3**:13-23
58. Osterkamp T. 2011. K9 water searches: Scent and scent transport considerations. *Journal of Forensic Sciences*. **56**: 907-912
59. Panebianco C, Kelmana E, Vene K, Gioffreda D, Tavano F, Vilu R, Terracciano F, Pata I, Adamberg K. 2017. Cancer sniffer dogs: how can we translate this peculiarity in laboratory medicine? Results of a pilot study on gastrointestinal cancer. *De Gruyter*. **1158**:1-9
60. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. 2001. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *European Journal of Cancer*. **37**:4–66

61. Peng G, Hakim M, Broza YY, Bilan S, Abdah-Bortnyak R, Kuten A, Tisch U, Haick H. 2010. Detection of lung, breast, colorectal, and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensors. *British Journal of Cancer*. **103**: 542-551
62. Peto R, Chen ZM, Boreham J. 1999. Tobacco—the growing epidemic. *Nature Medicine*. **5**:15-17
63. Pickel D, Manucy GP, Walker DB, Hall SB, Walker JC. 2004. Evidence for canine olfactory detection of melanoma. *Applied Animal Behaviour Science*. **89**:107–116
64. Plei DJ, Wallace GAM, McCord J, Madden CM, Sobus J, Ferguson G. 2019. How do cancer-sniffing dogs sort biological samples? Exploring case-control samples with non-targeted LC-Orbitrap, CG-MS, and immunochemistry methods. *Journal of Breath Research*. **14**: 2-32
65. Robin S, Tacher S, Rimbault M. 2009. Genetic diversity of canine olfactory receptors. *BMC Genomics* . **10**:21
66. Rocanti L. 2019. Inside a mystery of oncoscience: The cancer-sniffing pets. *Oncoscience*. **6**:9-10
67. Sekiya S, Suzuki. 2012. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. *Journal of Clinical Investigation*. **122**:3914–3918
68. Seo SI, Lee HG, Koo B, Koh Sch, Park YH, Im Ch, Shin ChH. 2018. Cross detection for odor of metabolic waste between breast and colorectal cancer using canine olfaction. *Plos one*. **13**:1-9
69. Schoon GAA. 1996. Scent identification line-ups by dogs (*Canis familiaris*) trained in a tube-retrieving method: Experimental design and forensic application. *Applied Animal Behaviour Sciences*. **49**:257-267
70. Simon A, Lazarowski L, Singlatery M, Barrow J, Arsdale KV, Angle T, Waggoner P, Giles K. 2020. A Review of the Types of Training Aids Used for Canine Detection Training. *Frontiers in Veterinary Science*. **7**:1-10
71. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. 2003. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *Cancer Journal for Clinicians*. **53**:27-43
72. Sonoda H, Kohnoe S, Yamazato T, Satoh Y, Morizono G. 2011. Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection. *Gut*. **60**:814-819
73. Sreekumar A, Poisson ML, Rajendiran MT, Khan PA, Cao Q, Yu J, Laxman B, Rohit Mehra R, Lonigro JR, Li Y, Nyati KM, Ahsan A. 2009. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature*. **457**:910-914
74. Steinberg GD, Cater BS, Beaty TH. 1990. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. **17**:337–347
75. Stemmerová L. 2012. Obedience. PLOT, Praha
76. Szabo BK, Aspelin P, Wiberg MK, Bone B. 2003. Dynamic MR imaging of the breast. Analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. *Acta Radiologica*. **44**:379–386
77. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. 2003. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet*. **361**:1405-1410
78. Takahashi Y, Mai M, Akimoto R. 1985. Growth rate of liver metastases from stomach and colonic cancer by tumor marker and its clinical significance (in Japanese). *Nihon Syokakigeika Gakkaizassi*. **18**:927–931
79. Taniguchi H, Moriya C, Igarashi H, Saitoh A, Yamamoto H, Adachi Y, Imai K. 2016. Cancer stem cells in human gastrointestinal cancer. *Cancer Science*. **107**:1556–1562

80. Taverna G, Tidu L, Grizzi F, Torri V, Mandressi A, Sardella P. 2015. Highly-Trained Dogs Olfactory System Detects Prostate Cancer in Urine Samples. *The Journal Urology*. **193**:2-28
81. Taylor HJ. 2001. Another sniffer dog for the clinic? *The Lancet*. **358**:930
82. Thuleau A, Gilbert C, Bauër P, Alran S, Fourchotte EG, Guillot E, Kerihuel ChJ, Dugay J, Semetey V. 2018. A New Transcutaneous Method for Breast Cancer Detection with Dogs. *Oncology*. **26**:1-4
83. Van Valkenburgh B, Theodor J, Friscia A, Pollack A, Rowe T. 2004. Respiratory turbinates of canids and felids: a quantitative comparison. *Journal of Zoology*. **264**:281-293
84. Wackermannová M, Pinc L, Jebavý L. 2016. Olfactory Sensitivity in Mammalian Species. *Psychological research*. **65**:369-390
85. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. 2004. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. **22**:277-285
86. White JM, McBride AE, Redhead E. 2010. Relationship between dog owner behavior and dog attachment security in the strange situation. *Journal of veterinary behavior*. **5**:47
87. Williams H, Pembroka A. 1989. Sniffer dogs in the melanoma clinic? *Lancet*. **1**:734
88. Williams M, Johnston JM. 2002. Training and maintaining the performance of dogs (*Canis familiaris*) on an increasing number of odor discriminations in a controlled setting. *Applied Animal Behaviour Science*. **78**:55-65
89. Zámečník J et al. 2019. Patologie. LD, s.r.o., Praha

8. Seznam použitých zkratk a symbolů

PSA = prostatický specifický antigen

VOC = těkavé organické látky

CRC = kolorektální karcinom

FOBT = fekální okultní test

GCMS = hmotnostní spektroskopie

DRE = digitální rektální vyšetření

PCa = rakovina prostaty

GI = gastrointestinální

CSC = kmenové rakovinné buňky

VNO = vomeronazální orgán

ORC = čichový epitel buněk

MRI = magnetická rezonance

LC = rakovina plic

SCLC = malobuněčný karcinom plic

NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

GI = gastrointestinální rakovina

CSC = kmenové buňky rakoviny

NT = nosní skořepy

MT = čelistní skořepy

EMT = čichové skořepky

PET = pozitronová emisní tomografie

OR = čichové receptory