

Compuestos orgánicos volátiles exhalados: ¿eficaces para detectar cáncer de mama?

Aneliz Alamilla-Valenzuela¹, Jhonnatan S. Erazo-Lema², Belem S. Hernández-Hernández³, Brayant de J. Vega-Escalante⁴, Verónica V. Sarabia-Aguayo⁵, Emma L. Aguirre-Cervantes⁴, Esther I. Sampablo-Flores⁶, Natalie H. Torres-Meza⁷ y Mauricio Salcedo^{8*}

¹Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, IPN, Ciudad de México, México; ²Facultad de Medicina, Corporación Universitaria Empresarial Alexander von Humboldt, Armenia, Quindío, Colombia; ³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Edo. de México, México; ⁴Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Los Mochis, Sin., México; ⁵Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nayarit, Nay., México; ⁶Facultad de Medicina, Universidad de Monterrey, Monterrey, N.L., México; ⁷Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, Ver., México; ⁸Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional S. XXI, IMSS, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: El cáncer de mama (CaMa) es el tipo de cáncer con una alta tasa de mortalidad y su diagnóstico oportuno, permitiría una mayor probabilidad de sobrevivencia. Actualmente hay diversos procedimientos para su detección, sin embargo, una posible alternativa no invasiva mediante la detección de compuestos orgánicos volátiles (COV) en el aliento (exhalómica) de las pacientes se está explorando. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática (hasta junio de 2022) de publicaciones sobre la detección mediante cromatografía de gases de COV en el aliento de mujeres con mama sana, con lesiones benignas o invasoras y en líneas celulares, para buscar potenciales oncometabolitos. **Resultados:** Existe una gran heterogeneidad de COV (principalmente alcanos) en las pacientes analizadas, además de diferencias entre las distintas poblaciones. **Discusión:** Aun cuando hay detección de COV exhalados, es necesario un mayor número de estudios. De manera interesante, un grupo de COV son compartidos con otros tipos de cáncer. **Conclusiones:** Al momento, no se conoce el perfil de COV exhalados asociados con certeza al paciente de CaMa.

Palabras clave: Cromatografía de gases. Exhalación. Cáncer de mama. Compuestos orgánicos volátiles.

Exhaled volatile organic compounds: effective in detecting breast cancer?

Abstract

Background: Breast cancer (BrCa) present a highest mortality rate, and its early diagnosis could improve the survival of the patient. At present, there are leading tests used for BrCa detection, but a novel alternative, non-invasive test, such as breath analysis (exhalomic) of volatile organic compounds (VOC) are being taken into consideration. **Methods:** A systematic review (until June 2022) about VOC detection from breath by using gas chromatography was performed. The goal was to identify probable oncometabolites in the gas sample from healthy breast tissue women, benign or malignant lesions, and including cultured cell lines. **Results:** There are a complex heterogeneity of exhaled VOC mainly alkanes in the analyzed samples, and between the different populations. **Discussion:** Even when exhaled VOC are detected, some more works should be performed to have conclusions. Interestingly some VOC are shared with other cancer types. **Conclusions:** Nowadays, there is no specific BrCa VOC-profile associated for BrCa or benign lesions diagnosis.

Keywords: Gas chromatography. Exhalation. Breast cancer. Volatile organic compounds.

*Correspondencia:

Mauricio Salcedo
E-mail: masava89@gmail.com

Fecha de recepción: 25-07-2022
Fecha de aceptación: 14-12-2022
DOI: 10.24875/j.gamo.22000099

Disponible en internet: 01-02-2023
Gac Mex Oncol. 2023;22(3):122-129
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los datos epidemiológicos muestran que el cáncer de mama (CaMa) es el tipo de cáncer más frecuente con un alto porcentaje de muertes¹, y su alta incidencia podría ser explicada, en parte, por los diagnósticos oportunos². Este cáncer causa más años de vida ajustados por discapacidad perdidos en mujeres que cualquier otro cáncer. La carga de enfermedad que representa este es desproporcionadamente mayor en los países en desarrollo, donde la mayoría de las muertes ocurren prematuramente, en mujeres menores de 70 años².

Además, tal como sucede para otros tipos de cáncer como el cervicouterino, existen diversas barreras sociales y tecnológicas que hacen de la detección oportuna un problema de salud pública³. En México, el CaMa representa gastos importantes para el sistema de salud, convirtiéndolo en un problema sanitario de suma vigilancia para su prevención, así como diagnóstico y tratamiento oportuno.

Con la aplicación de programas de detección temprana y protocolos de tratamiento estandarizados se ha logrado disminuir su mortalidad en países desarrollados. Sin embargo esto es un enorme reto para países con recursos limitados. En la actualidad se cuenta con diversas pruebas diagnósticas invasivas y no invasivas con valores de sensibilidad y especificidad variables con características propias (Tabla 1)⁴⁻⁶. Entre estas, la mastografía es la prueba más utilizada para el tamizaje del CaMa, no obstante, presenta debilidades, no se puede detectar en uno de cada cinco casos y diagnóstica falsos positivos en un 1-10% de los casos, generando incertidumbre en estas pacientes⁷.

Buscando alternativas a los actuales métodos diagnósticos, la comunidad científica está buscando opciones que podrían apoyar a los métodos actuales, entre ellas las *ómicas*. De estas, la metabolómica detecta moléculas o compuestos metabólicos en un biofluido ideal (sangre, orina, aire, sudor) mediante narices biológicas y electrónicas. Es así como diversos grupos deciden buscar esos compuestos metabólicos llamados también compuestos orgánicos volátiles (COV) en la exhalación (exhalómica). El análisis del aliento es reconocido como una técnica de gran confianza para el diagnóstico de diversas enfermedades como la hilitosis, asma o en procesos metabólicos. Su implementación en cáncer no es la excepción, y su objetivo es encontrar un método diagnóstico más sencillo y certero al alcance de toda la población⁸. Es así que en la presente revisión se realizó la búsqueda de los COV

propuestos como potenciales marcadores para el CaMa. ¿Qué pasaría si mediante un simple soplo se pudieran obtener datos que indiquen la presencia de una enfermedad como el CaMa? ¿Ayudaría a su detección más temprana y con mayor accesibilidad?

Materiales y métodos

Fuentes de información, criterios de elegibilidad de inclusión y selección de estudio

En la presente revisión se realizó una búsqueda sistemática independiente en las bases de datos de PubMed, Nature Portfolio y Science Direct. Las palabras clave utilizadas fueron: "Volatile organic compounds" o "Breast cancer" o "Gas chromatography" o "Breath" o "Exhalation" o "Cell lines" o "In vitro" o "Breast tumor" o "Biomarkers" o "VOC". Se utilizaron los filtros de "Research articles" en tipos de artículos y "Medicine and Dentistry" en áreas temáticas, ser indizados y JCR, y en idioma inglés.

En dicha búsqueda, realizada el 28 de junio del 2022, se encontraron un total de 174 artículos; de los cuales 112 se obtuvieron de PubMed, 27 de Nature Portfolio y 35 de Science Direct; 64 de estos eran artículos repetidos. En este primer filtro se eliminaron artículos no JCR, con empleo de tecnologías distintas a cromatografía de gases, revisiones sistemáticas, o no escritos en inglés. Después de descartar dichos artículos, se analizaron 17, de los cuales se obtuvo la información descrita en el presente artículo (Fig. 1).

Resultados

Los COV de mujeres con mama sana

Tras una compleja búsqueda, se revisaron un total de cinco artículos, cuatro corresponden a estudios de casos y controles y otro a uno de tipo de cohorte prospectivo. La mayoría de estos fueron realizados en China y solo uno se realizó en Alemania. Lo importante fue que se establecieron criterios de inclusión similares, los cuales coincidían en ser mujeres mayores edad y hasta los 75-80 años, sin antecedentes familiares o personales de CaMa. Como criterios de exclusión coincidían en que no se presentaran patologías crónicas, pulmonares, infecciones previas en las últimas semanas, que hubieran sido sometidas a quimioterapias y/o radioterapias, y sin antecedentes oncológicos. Todos los casos se analizaron mediante cromatografía de

Tabla 1. Estudios diagnósticos actuales de cáncer de mama (CaMa)

Características estudios	No invasivos			Invasivos		
	Ultrasonido	Mastografía	Tomografía computarizada	Tomografía por emisión de positrones	Resonancia magnética con contraste	Biopsia por aspiración con aguja fina
Sensibilidad	83%	67.8%	91%	61%	94.4%	87.5%
Especificidad	34%	75%	93%	80%	26.4%	100%
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> – Bajo costo – Ausencia de radiación ionizante – Discrimina estructuras sólidas de las quísticas – Evalúa el flujo sanguíneo en mama – Puede identificar otras alteraciones en el tejido como abscesos – Útil en pacientes embarazadas 	<ul style="list-style-type: none"> – Actualmente el método más efectivo para detección oportuna del CaMa 	<ul style="list-style-type: none"> – No se requiere de un hospital de tercer nivel para su acceso – No requiere de material radioactivo (contraste) 	<ul style="list-style-type: none"> – Útil para detección de metástasis o respuesta al tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> – Útiles para diferenciar lesiones benignas de malignas – Detecta tumores pequeños en mamas densas – Útil para la estadificación preoperatoria y seguimiento en respuesta a la quimioterapia – Detecta recidivas – Cribado para mujeres de alto riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> – Segura, rápida – Permite un diagnóstico definitivo en pacientes no operables – Costo– beneficio – Para pacientes ingresados y ambulatorios – Alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de malignidad
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> – Falta de reproducibilidad – Hallazgos incidentales – Alta tasa de falsos positivos – Alta dependencia del operador 	<ul style="list-style-type: none"> – Altas tasas de falsos negativos y positivos – A menudo se necesita de más de una mastografía 	<ul style="list-style-type: none"> – Baja sensibilidad – Riesgo por radiación – Alto costo – Requiere personal capacitado 	<ul style="list-style-type: none"> – Riesgos por la utilización de marcadores radioactivos – Alto costo – Requiere personal capacitado – Puede tener limitaciones en personas que padecen insuficiencia renal o hepática 	<ul style="list-style-type: none"> – Efectos secundarios – Contraindicado en embarazadas y lactancia – Los pacientes con disminución de la tasa de filtrado glomerular no deben recibir agentes de contraste basados en gadolinio 	<ul style="list-style-type: none"> – En algunos casos el material obtenido es insuficiente o inadecuado para realizar un diagnóstico – Resultados falsos negativos

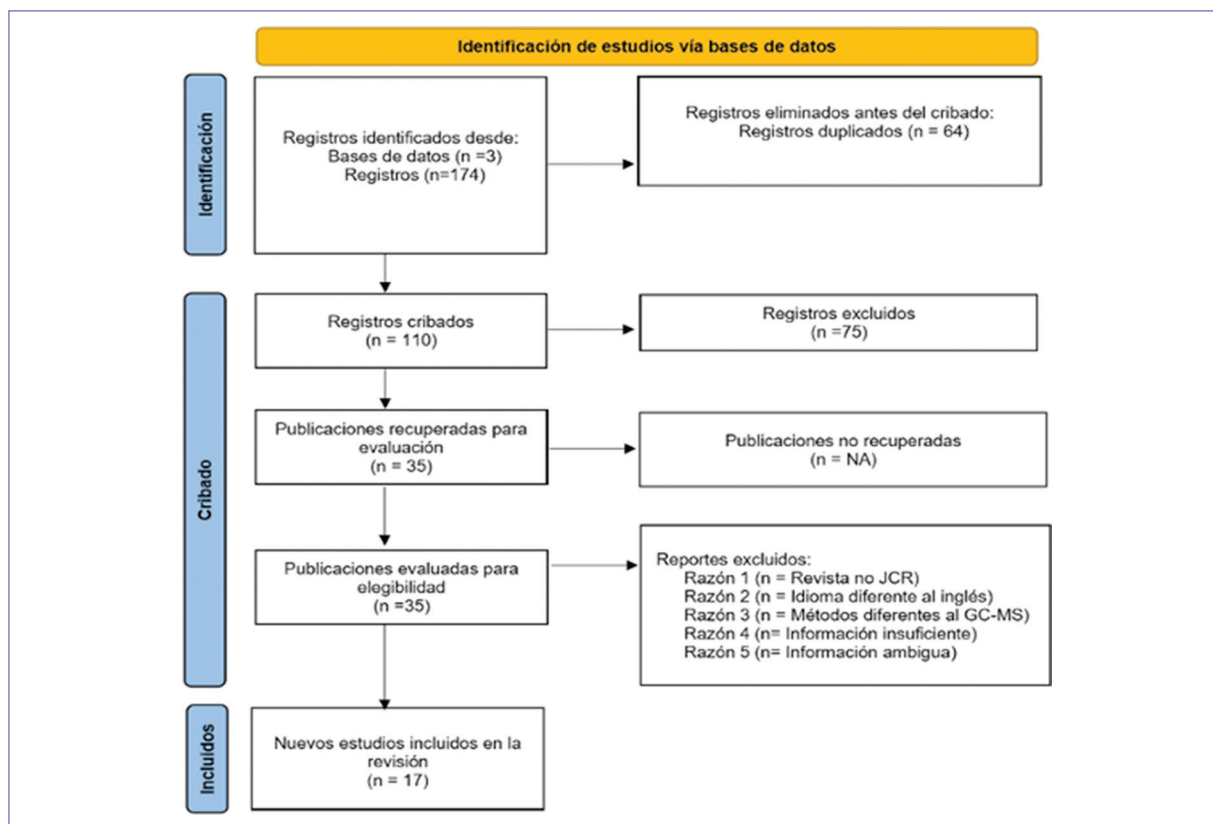


Figura 1. Flujograma de selección de reportes analizados para la identificación de compuestos orgánicos volátiles exhalados mediante cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas.

gases y espectrometría de masas (CG/MS; estándar de oro). En tres de ellos las participantes estuvieron en ayuno de 8 h para evitar contaminantes alimentarios que influyeran en los resultados de las pruebas, en otro solo se reporta un descanso de 10 minutos previo al estudio y en otro no se especifican los requisitos previos a la toma de la muestra.

Así, participaron un total de 187 mujeres sanas; de estas a 133 se les realizaron mastografías y/o ultrasonidos para descartar la presencia de lesiones en las mamas y su historial médico o clínico en donde se descartaron patologías. Los COV encontrados en dichos artículos se muestran en la [tabla 2](#).

Los COV en mujeres con lesiones benignas de las mamas

Los estudios respecto a los COV exhalados en mujeres con lesiones benignas de las mamas es también escaso. En dos artículos reportaron la detección más de 500 COV mediante CG/MS o utilizando *nanoarrays* inteligentes de reacción cruzada en 276 pacientes

(rango de 21 a 80 años) provenientes de China, Israel, Reino Unido y EE.UU. en donde se compararon con los compuestos encontrados en mujeres con mamas sanas⁹. Se evaluaron 21 pacientes con fibroadenoma, utilizando a este grupo como el de lesiones benignas. Se identificó el aumento en un solo compuesto comparado con mujeres con CaMa. De esta manera, se encontraron cinco compuestos diferentes en las mujeres con lesiones benignas¹⁰. Si bien hay COV detectados, no se podría definir un patrón característico. La [tabla 2](#) muestra los COV exhalados más representativos para las mujeres con lesiones benignas de la mama.

Los COV de mujeres con lesiones invasoras de la mama

Se revisaron seis estudios, cinco de ellos fueron estudios experimentales^{11,14} y uno fue un ensayo sobre la especificidad y sensibilidad de un microchip para detectar COV en pacientes con CaMa¹⁵. Dentro de estos estudios encontramos metodologías y criterios distintos, a algunos se les pidió ayuno previo a la toma de

Tabla 2. Compuestos orgánicos volátiles (COV) detectados en exhalación de mujeres

COV de mujeres sanas	Grupo químico
Ácido metacrílico	Ácidos carboxílicos
Cariofileno	Aromáticos
Acetato de butilo	Éster
alfa-alfa-dimetil, 5-metil-3-hexanol	Alcohol
Carbonato de etileno	Alqueno
COV de mujeres con lesión benigna	Grupo químico
Etanol	Alcohol
Heptanol	Alcohol
Ácido-2-propenoico	Ácido carboxílico
6-metil, 5-hepten-2-ona	Cetona
Ciclopentanona	Cetona
COV en mujeres con lesiones invasoras	Grupo químico
Heptanal	Aldehído. Se presentó con un 93.8% de sensibilidad y un 84.6% de especificidad. Previamente reportado en cáncer
Miristato de isopropilo	Alcano. Reportado en cáncer
2,3-dihidro-1-fenil-4 (1H) Quinazolinona	Acetona. Análogo de actividad antitumor
Acetofenona	Acetona. Análogo de actividad contra células de adenocarcinoma humano
COV en líneas celulares	Grupo químico
Etanol	Alcohol
Etanoato de etilo	Éster
N-propanol	Alcohol
2-etil-hexanol	Alcohol
Ácido decanoico	Ácido graso saturado

muestra y en otros no. Para los criterios de inclusión se encontraron variaciones en cada estudio, sin embargo, para los criterios de exclusión, la mayoría coincidió en que se buscaba que las pacientes no tuvieran ninguna patología pulmonar o antecedente de tabaquismo o alcoholismo. Los resultados de los COV exhalados en pacientes con CaMa se presentan en la [tabla 2](#), todos los casos fueron previamente diagnosticados por mamografía y biopsia.

Evidencia *in vitro* de que las líneas celulares «exhalan» COV

De los análisis de COV provenientes de líneas celulares, se identificaron cinco estudios basados en la experimentación *in vitro* de líneas celulares y biopsia de tejido mamario maligno. En cuatro estudios se

empleó la línea celular MCF-7¹⁶⁻¹⁹, en dos estudios utilizaron las células MDA-MB-231¹⁷⁻¹⁹ y en un estudio utilizaron biopsias de tejido mamario maligno²⁰. Como resultado, se obtuvieron 72 COV agrupados en su mayoría en alcoholes, cetonas, alcanos y aldehídos ([Fig. 1](#)).

Discusión

En el presente estudio se investigó lo referente a la obtención e identificación de COV en la exhalación de mujeres afectadas por lesiones benignas o invasivas de la mama y que pudieran ser útiles como posible prueba alterna a la detección de este tipo de neoplasias mediante GC/MS como tecnología principal.

Las evidencias indican que en el exhalado están presentes los COV, la duda es si los COV detectados

(endoexposoma) realmente forman parte de las distintas estirpes histológicas de la mama sana o son generados por las condiciones de estudio o alguna otra razón desconocida (del pulmón, estómago, etc.). Entre lo más reportado en mujeres sanas está el etanol y el octano²¹, también encontrados en pacientes con cáncer de pulmón. Semejantes resultados en el cáncer no resultan «descabellados», ya que las células transformadas producen cambios o alteraciones de las vías metabólicas, generando cambios en la tasa de producción de COV en comparación con las personas sanas^{22,23}. Recientemente se demostró la ausencia de nonanal por exhalación en personas sanas en comparación con los que presentaban cáncer de pulmón²⁴; resultados contradictorios y muy parecidos a lo encontrado en CaMa. Además, en personas infectadas con rinovirus se detectaron niveles elevados de decano²⁵, similar a lo encontrado en mujeres con mama sana. Estos y otros datos muestran la gran variabilidad de COV exhalados sin llegar al consenso de cuáles son los COV de mujeres sin lesión o «sanas». No se descarta que estos COV no solo pueden ser modificados por procesos patológicos como el cáncer, sino que pueden ser influenciados por el sexo, raza, infecciones virales, medicamentos, comorbilidades y condiciones de la toma de muestras, entre otros. Por lo que es necesario encontrar compuestos específicos que permitan la identificación de mujeres con mama sana, así como en la población en general; todo un reto independientemente de las condiciones y ambientes donde se encuentren.

En los últimos años, varios estudios han confirmado que ciertos COV están presentes en concentraciones altas en las exhalaciones de pacientes con trastornos mamarios y se ha analizado el origen de estos compuestos. Hasta este momento las investigaciones no son concluyentes. Esto puede ser por los diversos criterios de inclusión de los casos y controles, y diferencias intrínsecas de la metodología. En este contexto, se identifican diversos COV en cada investigación, por ejemplo, más de 500 en pacientes de 21-80 años de China, EE.UU., Reino Unido e Israel, sin mencionar cuáles fueron los de mayor importancia y relevantes, ya que no hay información suficiente^{26,27}, entre estos el etanol o la ciclopentanona encontrada en infecciones orales como la gingivitis y periodontitis²⁸.

La presencia de COV en la exhalación de pacientes diagnosticados con CaMa se ha comprobado en diferentes estudios; no obstante, su baja significancia estadística para este tipo de cáncer no significa que sean marcadores. En general, los COV reportados encontrados en el

aliento de mujeres afectadas con CaMa son compuestos que se originan como consecuencia del estrés oxidativo en los tejidos incluyendo el mamario, entre estos el heptanal y el pentanol^{14,15}, sin embargo en estos son detectados por técnicas distintas. En el primero¹⁴ se ocupó el *Breathing bags* ultralimpias, un dispositivo nuevo que garantiza el aislamiento de los compuestos, el otro mediante el dispositivo de recolección *Breathlink*. Nuevamente resalta la falta de réplica en los resultados quizá también dependiendo del enfoque del estudio¹¹⁻¹³. Lo que sí queda claro es que no solo en CaMa sino para otros tipos de cáncer, las clases químicas de los COV exhalados más frecuentes son del tipo alcanos, seguidos por aldehídos y alquenos^{29,30}, en general con variaciones claras de concentración.

Los COV identificados entre los diversos estudios realizados *in vivo* e *in vitro* que fueron analizados en esta revisión sistemática podrían dar indicio de nuevos marcadores. Como se observa, los COV detectados presentan baja especificidad entre diversos tipos de cáncer. Sin embargo, la volatilómica aplicada en líneas celulares de tejido mamario maligno abre el paso a la comprensión del origen de estos compuestos volátiles. En los diferentes estudios se ha reconocido que las células transformadas inducen una reprogramación metabólica en la búsqueda y generación de energía que derivan de la glucólisis aeróbica y la oxidación de ácidos grasos de cadena media y larga, lo cual implica que se aleje de la vía de la fosforilación oxidativa mitocondrial o efecto Warburg³¹. Esto se explica mediante la exposición a microambientes con estrés oxidativo¹⁸.

Limitantes de reproductibilidad

Entre los aparatos para la recolección de muestras se encontraron las narices electrónicas, sistema electrónico con capacidad analítica cuya finalidad es detectar los COV que forman parte de una muestra olorosa³². Los modelos utilizados fueron diversos para esta tarea, por lo que dentro de cada estudio hay variables que generan una amplia variedad de resultados. Para una adecuada reproducibilidad de resultados, sería necesario establecer un mismo dispositivo calificado para la detección de estos compuestos.

Otro punto importante a considerar es que los COV emitidos por los individuos varían entre persona y persona, debido a variables incontrolables, como la edad, dieta, género, estilo de vida y el ambiente que los rodea, entre otros, por lo que estas variables deben influir en las concentraciones de dichos compuestos en una

muestra, y dar como resultado falsos positivos o falsos negativos.

Así mismo, las herramientas de interpretación de datos son costosas y en algunos casos, complejas de utilizar, necesitando personal capacitado para manejar este tipo de dispositivos e interpretar los datos de manera correcta.

Conclusión

La gran heterogeneidad de los COV obtenidos por exhalación entre los diferentes grupos de pacientes estudiados resulta poco concluyente para definir por ahora un perfil de moléculas orgánicas o firma volátil que se asocian al CaMa o sus lesiones precursoras. La diversidad de grupos poblacionales, su *modus vivendi* y el entorno físico podría explicar en parte la dificultad para obtener dicho perfil metabólico. El presente trabajo está sentando las bases para futuras iniciativas que promuevan pruebas alternativas y no invasivas que apoyen a un diagnóstico oportuno y potencialmente pruebas del tipo preventivo.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo brindado por el Programa de Investigación de verano DELFIN 2022 a las facultades de medicina de las universidades de cada uno de los participantes; así como a nuestro mentor, el Dr. Mauricio Salcedo, el cual nos brindó apoyo, conocimiento y atención, sin los cuales no hubiéramos podido realizar este trabajo.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Fahad Ullah M. Breast cancer: Current perspectives on the disease status. En: Crusio WE, Dong H, Radeke HH, Rezaei N, Steinlein O, Xiao J, editores. *Advances in experimental medicine and biology*. Cham: Springer International Publishing; 2019. pp. 51-64.
2. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol*. 2018;233(7):5200-13.
3. Yedjou Clement G. Health and racial disparity in breast cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1152:31-49.
4. Carbajal-Irigoyen J, Ayala-González F, Cuevas-Gutiérrez JE. Análisis de biopsias de mama, por aspiración con aguja fina, guiadas por imagen. *An Radiol Mex*. 2017;16(4):312-9.
5. Moreno DU, Estupiñán DC, Arabí YM, Mesa NG, Quesada JAM, Suárez JCU. Resonancia magnética funcional por difusión en el diagnóstico del cáncer de mama. *Invest Medicoquir*. 2018;10(1):135-51.
6. Rodríguez-Esquivel M, Mendoza-Rodríguez MG, Hernández-Quijano T, Apresa-García T, López-Romero R, Hernández-Santiago R, et al. La innovación sensorial para detección no invasiva del cáncer de mama. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020 Abr 27;58(Supl 1):S104-S115.
7. American Cancer Society. Limitaciones de los mamogramas [Internet]. American Cancer Society, Cancer.org [citado el 28 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/pruebas-de-deteccion-y-deteccion-temprana-del-cancer-de-seno/mamogramas/limitaciones-de-los-mamogramas.html>
8. Technion Research and Development Foundation. Volatile organic compounds as diagnostic markers for various types of cancer [Internet]. EE.UU.: Justia, Patents; 2011. Disponible en: <https://patents.justia.com/patent/9551712>
9. Wang C, Sun B, Guo L, Wang X, Ke C, Liu S, et al. Volatile organic metabolites identify patients with breast cancer, cyclomastopathy, and mammary gland fibroma. *Sci Rep*. 2014;4(1):5383.
10. Barash O, Zhang W, Halpern JM, Hua Q-L, Pan Y-Y, Kayal H, et al. Differentiation between genetic mutations of breast cancer by breath volatolomics. *Oncotarget*. 2015;6(42):44864-76.
11. Phillips M, Cataneo RN, Dittkoff BA, Fisher P, Greenberg J, Gunawardena R, et al. Prediction of breast cancer using volatile biomarkers in the breath. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;99:19-21.
12. Stolarek RA, Potargowicz E, S klewska E, Jakubik J, Lewandowski M, Jeziorski A, et al. Increased H2O2 level in exhaled breath condensate in primary breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136: 923-30.
13. Patterson SG, Bayer CW, Hendry RJ, Sellers N, Lee KS, Vidakovic B, et al. Breath analysis by mass spectrometry: a new tool for breast cancer detection? *Am Surg*. 2011;77(6):747-51.
14. Phillips M, Beatty JD, Cataneo RN, Huston J, Kaplan PD, Lalisang RI, et al. Rapid point-of-care breath test for biomarkers of breast cancer and abnormal mammograms. *PLoS One*. 2014;9(3):e90226.
15. Xu Y, Lee H, Hu Y, Huang J, Kim S, Yun M. Detection and identification of breast cancer volatile organic compounds biomarkers using highly-sensitive single nanowire array on a chip. *J Biomed Nanotechnol*. 2013; 9(7):1164-72.
16. Liu Y, Li W, Duan Y. Effect of H2O2 induced oxidative stress (OS) on volatile organic compounds (VOCs) and intracellular metabolism in MCF-7 breast cancer cells. *J Breath Res*. 2019;13(3):036005.
17. Silva CL, Perestrelo R, Silva P, Tomás H, Câmara JS. Volatile metabolic signature of human breast cancer cell lines. *Sci Rep*. 2017; 7(1):43969.
18. Tanaka M, Hsuan C, Oeki M, Shen W, Goda A, Tahara Y, et al. Identification of characteristic compounds of moderate volatility in breast cancer cell lines. *PLoS One*. 2020;15(6):e0235442.
19. Taware R, Taunk K, Kumar TV, Pereira JAM, Câmara JS, Nagarajaram HA, et al. Extracellular volatolomic alterations induced by hypoxia in breast cancer cells. *Metabolomics*. 2020;16(2):21.
20. Venkatraman P, Sureka CS. An in-vitro study for early detection and to distinguish breast and lung malignancies using the Pcb technology based nanodosimeter. *Sci Rep*. 2019;9:380.
21. Filipiak W, Filipiak A, Sponring A, Schmid T, Zelge, B, Ager C, et al. Comparative analyses of volatile organic compounds (VOCs) from patients, tumors and transformed cell lines for the validation of lung cancer-derived breath markers. *J Breath Res*. 2014;8(2):027111.

22. Altomare DF, Picciariello A, Rotelli MT, De Fazio M, Aresta A, Zambonin CG, et al. Chemical signature of colorectal cancer: case-control study for profiling the breath print. *BJS Open*. 2020;4(6):1189-99.
23. Di Gilio A, Catino A, Lombardi A, Palmisani J, Facchini L, Mongelli T, et al. Breath analysis for early detection of malignant pleural mesothelioma: Volatile Organic Compounds (VOCs) determination and possible biochemical pathways. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1262.
24. Koureas M, Kirgou P, Amoutzias G, Hadjichristodoulou C, Gourgoulis K, Tsakalof A. Target analysis of volatile organic compounds in exhaled breath for lung cancer discrimination from other pulmonary diseases and healthy persons. *Metabolites*. 2020;10(8):317.
25. Kamal F, Kumar S, Edwards MR, Veselkov K, Belluomo I, Kebabze T, et al. Virus-induced volatile organic compounds are detectable in exhaled breath during pulmonary infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(9):1075-85.
26. Cai X, Chen L, Kang T, Tang Y, Lim T, Xu M, et al. A prediction model with a combination of variables for diagnosis of lung cancer. *Med Sci Monit*. 2017;23:5620-9.
27. Ulanowska A, Kowalkowski T, Trawi ska E, Buszewski B. The application of statistical methods using VOCs to identify patients with lung cancer. *J Breath Res*. 2011;5(4):046008.
28. Roslund K, Lehto M, Pussinen P, Groop P-H, Halonen L, Metsälä M. On-line profiling of volatile compounds produced in vitro by pathogenic oral bacteria. *J Breath Res*. 2019;14(1):016010.
29. Phillips M, Altorki N, Austin JH, Cameron RB, Cataneo RN, Greenberg J, et al. (2007). Prediction of lung cancer using volatile biomarkers in breath. *Cancer Biomark*. 2007;3(2):95-109.
30. Wang P, Huang Q, Meng S, Mu T, Liu Z, He M, et al. Identification of lung cancer breath biomarkers based on perioperative breathomics testing: A prospective observational study. *EClinicalMedicine*. 2022; 47:101384.
31. El-Sahli S, Wang L. Cancer stem cell-associated pathways in the metabolic reprogramming of breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9125.
32. Bartlett PN, Gardner JW. *Electronic noses: Principles and applications*. Oxford: Oxford Univ Press; 1999.