

Představení testu IDEXX Cancer Dx pro detekci lymfomu a odpovídajícího fenotypu u psů

Dana Connell, DVM, MPH, MS, DACVIM (Oncology); Corie Drake, MSc, MBA; Helen Michael DVM, PhD, DACVP; Amanda Nascimento, DVM, MSc, PhD, ABVT; Sarai H. Stuart, PhD; Helen Lyons, PhD

Úvod

Lymfom je jedním z nejčastějších druhů rakoviny u psů a představuje až 24 % ze všech diagnostikovaných druhů rakovin u psů a 83 % hematopoetických nádorů u psů.¹ Odhadovaný roční výskyt je přibližně 160 na 100 000 psů všech věkových kategorií.¹ Lymfom je častější u psů středního až staršího věku, s mediánem věku 8,8 let při první diagnóze.² U bullmastiffů, boxerů, bernských salašnických psů a dalších plemen byla zjištěna predispozice plemene k vyššímu riziku výskytu onemocnění a zároveň se u nich toto onemocnění vyskytuje již v mladším věku.² Většina případů lymfomu u psů je terminální, přičemž u méně než 5 % psů dojde k vyléčení.^{1,3} Chemoterapie je základem léčby a k navození remise lze u 80–90 % psů použít řadu protokolů, včetně protokolů s více látkami a jednou látkou.^{4,5} Pokud není zahájena léčba, je medián přežití u psů 4–8 týdnů; chemoterapie může prodloužit dobu přežití jedinců na 6–12 měsíců, přičemž 20 % psů žije po diagnóze 2 roky. Fenotyp je nejdůležitějším prognostickým ukazatelem ovlivňujícím dobu přežití u psů; medián doby přežití agresivního B-buněčného lymfomu je přibližně dvojnásobný ve srovnání s agresivním T-buněčným lymfomem.⁶

Nejčastěji se setkáváme s multicentrickým lymfomem (83 %). Kožní (12 %) nebo jiné extranodální lokalizace (5 %) jsou méně časté.⁷ Cytologie je běžná diagnostická technika s vysokou senzitivitou (92,6 %) a specifitou (89,4 %). Pro stanovení prognózy a léčby lze provést potvrzení neprůkazného cytologického výsledku histologií nebo PCR pro přeskupení antigenního receptoru (PARR), identifikaci podtypu pomocí histologie a imunohistochemie nebo fenotypizaci pomocí PARR nebo průtokové cytometrie.^{8–11} Ve dvou studiích bylo přibližně 25 % aspirátů lymfatických uzlin odeslaných do laboratoře nediagnostikovatelných, což oddálilo následnou diagnózu a léčbu.^{12,13} Kvůli možnému nejednoznačnému výsledku je někdy nutná kombinace těchto technik.

Test IDEXX Cancer Dx™ využívá multimodální diagnostické technologie k detekci cirkulujících biomarkerů lymfomu u psů. Test IDEXX Cancer Dx překonává mnoho současných diagnostických problémů detekcí lymfomu ve vzorku krve a poskytuje informace o fenotypu, které slouží jako vodítko pro klinické rozhodování a rozhovory s klienty o prognóze a léčbě. Tento test je vhodný pro použití u psů s podezřením na lymfom a u zdánlivě zdravých zvířat se zvýšeným rizikem rakoviny (starší psi ve věku 7 let a více, stejně jako psi řazení do rizikových plemen ve věku 4 let a více) jako součást preventivní návštěvy.

Plemena se zvýšeným rizikem výskytu lymfomu

Zvýšené riziko rakoviny (celkově), včetně lymfomu

- + Zlatý retrívr¹⁴
- + Francouzský buldoček²
- + Bígl¹⁵
- + Boxer¹⁵
- + Malý knírač¹⁵
- + Bernský salašnický pes¹⁶
- + Flat-coated retrívr¹⁶
- + Skotský teriér¹⁶
- + Bullmastiff¹⁶

Zvýšené riziko výskytu lymfomu

- + Labradorský retrívr¹⁷
- + Rotvajler¹⁸
- + Dobrman¹⁹
- + Anglický buldok¹
- + Boxer¹⁹
- + Německý ovčák¹⁹
- + Bernský salašnický pes¹⁹
- + Bígl¹⁹
- + Anglický kokršpaněl¹⁹

Metody a populace pacientů

Vzorky byly odebrány ve dvou soukromých specializovaných zařízeních a na jedné univerzitě. Pomocí testu IDEXX Cancer Dx se hodnotily vzorky psů s potvrzeným lymfomem, psů s nelymfomovými onemocněními a zdravých psů. Potvrzený lymfom byl definován buď histologicky pomocí imunohistochemie, nebo cytologicky pomocí imunocytochemie, PARR nebo průtokové cytometrie. Psi byli vyloučeni z analýzy senzitivity a specifity, pokud během jednoho měsíce před odběrem vzorku podstoupili chemoterapii, léčbu steroidy nebo imunosupresivní terapii. Do analýzy na citlivost a specifitu bylo zahrnuto 105 dosud neléčených psů s potvrzeným lymfomem, 73 psů s jinými právě probíhajícími onemocněními a 156 zdánlivě zdravých psů. Jiná právě probíhající aktivní onemocnění zahrnovala 61 psů

s různými nelymfomovými nádory a 12 psů s různými zánětlivými onemocněními. Zdánlivě zdraví psi podstoupili normální klinické vyšetření a nebyly u nich zjištěny žádné významné nálezy v celkovém krevním obraze (CBC) a komplexní biochemii. Diferenciace B vs. T buněk zahrnovala 83 psů z analýzy na senzitivitu a specifitu pomocí výsledku fenotypizace IDEXX Cancer Dx™ a dalších 24 psů pomocí výsledků IDEXX Cancer Dx, kteří podstupovali léčbu lymfomu nebo měli neznámou anamnézu léčby, celkem tedy 107 psů.

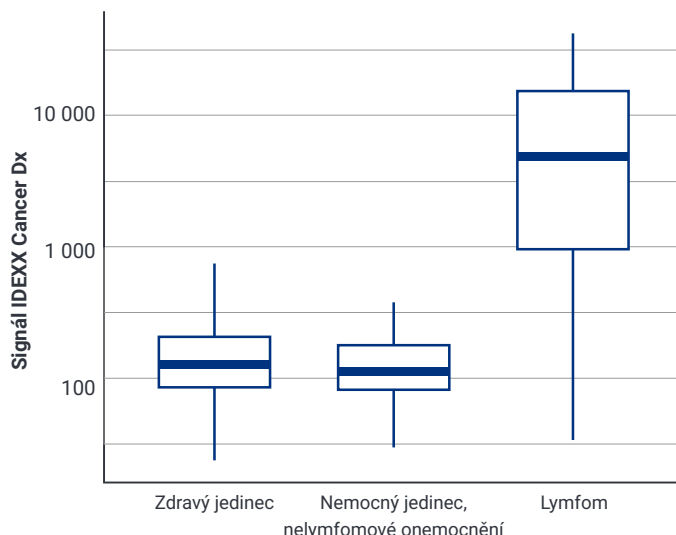
Každý odebraný vzorek byl analyzován pouze jednou (nebyl duplikován) – a to s různými šaržemi činidel pro každou metodu testování. Výsledky byly analyzovány pro každou kombinaci šarží činidel, což poskytlo 4 potenciální výsledky na pacienta. Senzitivita, specifita a prediktivní hodnoty testu pro detekci lymfomu byly stanoveny pomocí logistické regrese.²⁰ Pro vytvoření 95% intervalu spolehlivosti pro každou statistiku byly použity relevantní standardní chyby modelových koeficientů. Senzitivita a specifita testu k označení fenotypu byla také odhadnuta logistickou regresí pomocí samostatných modelů pro buňku B a buňku T, protože se vzájemně nevylučují. 95% interval spolehlivosti pro tuto statistiku byl odhadnut převzorkováním dat bootstrapping, kde se $n = 1\,000$.

Vlivy interferujících látek na výsledek testu byly hodnoceny porovnáním distribuce koncentrací testu mezi skupinami vzorků s různými hladinami interferujících látek. Pro tuto analýzu byly použity vzorky od 10 514 psích pacientů se spárováními výsledky testu IDEXX Cancer Dx a výsledky interferujících látek. Srovnávací skupiny byly definovány jako N, 1+, 2+, 3–4+ pro hemolýzu; N, 1+, 2–4+ pro lipemii a bilirubin; a < 0,1, 0,1, 0,2, > 0,2 pro celkový bilirubin. Pro každou interferující látku byla každá skupina porovnána s nejnižší skupinou (N nebo < 0,1) porovnáním podílů koncentrací IDEXX Cancer Dx překračujících kritické prahové hodnoty testu. 95% intervaly spolehlivosti této statistiky byly opět odhadnuty převzorkováním bootstrapping, kde se $n = 1\,000$.

Senzitivita a specifita k detekci lymfomu

Rozmístění	Multicentrické	98 (93,3 %) (94 agresivních, 4 indolentní)
	Kožní/mukokutánní	3 (2,9 %)
	Mediastinální	3 (2,9 %)
	Jiné extranodální	1 (0,9 %)
Fenotyp	B	77 (73,3 %)
	T	28 (26,7 %)
Fáze	I	2 (3,6 %)
	II	1 (1,8 %)
	III	40 (71,4 %)
	IV	9 (16,1 %)
	V	4 (7,1 %)
Metoda fenotypizace	PARR	25
	Průtoková cytometrie	45
	Neznámá průtoková cytometrie nebo PARR	28
	Imunocytochemie	5
	Imunohistochemie	2

Tabulka 1. Charakteristika 105 psů s lymfomem zahrnutých do analýzy na senzitivitu a specifitu.



Obrázek 1. Test IDEXX Cancer Dx detekoval 79,3 % (95% CI: 70,5 %, 86,0 %) případů lymfomu se specificitou 98,9 % (95% CI: 96,2 %, 99,7 %).

Diferenciace B-buněčného lymfomu od T-buněčného lymfomu

Test IDEXX Cancer Dx poskytl výsledek fenotypizace u 56 % případů s výsledkem naznačujícím lymfom. Test IDEXX Cancer Dx prokázal fenotyp u 65,5 % (95% CI: 54,7 %, 74,8 %) známých B-buněčných lymfomů se specificitou 91,3 % (95% CI: 71,1 %, 97,8 %) a u 8,7 % (95% CI: 2,2 %, 28,9 %) známých T-buněčných lymfomů se specificitou 98,8 % (95% CI: 92,0 %, 99,8 %).

Fenotyp dle průtoku, ICC, PARR, IHC	IDEXX Cancer Dx – B buňka	IDEXX Cancer Dx – T buňka	IDEXX Cancer Dx – neurčeno
B buňka	55	1	28
T buňka	2	2	19

Tabulka 2. Výsledky fenotypů stanovené testem IDEXX Cancer Dx a fenotypy zjištěné klasickými metodami.

Podstatná interference vzorku

Mírná/středně závažná forma lipémie, ikterus nebo hemolýza neměly na detekci lymfomu významný vliv. Pozorované změny v distribuci biomarkerů, které byly spojeny s interferujícími látkami, byly hluboko pod kritickými rozhodujícími prahy.

Diskuse

Test IDEXX Cancer Dx je vysoce senzitivní a specifická metoda diagnostiky lymfomu, která překonává současné výzvy v diagnostice lymfomů. Výsledek tohoto testu, který je v souladu s diagnózou lymfomu, poskytuje potřebnou jistotu pro zahájení léčby u pacientů s klinickým podezřením na lymfom Předběžné údaje naznačují, že i jiné lymfoproliferativní neoplazie, včetně akutních a chronických leukémií a onemocnění souvisejících s myelomem, mohou mít výsledky testu IDEXX Cancer Dx totožné s lymfomem kvůli sdílenému lymfoidnímu buněčnému původu. Pokud klinické projevy neodpovídají lymfomu a naznačují jinou lymfoproliferativní neoplazii, měly by být pro stanovení konečné diagnózy použity klinické informace a případně další diagnostika.

Dva pacienti s jinými druhy rakoviny měli výsledky testu IDEXX Cancer Dx™ shodné s výsledky lymfomu. U prvního pacienta byla diagnostikována metastatická mastocytóza na základě histologie primární léze a cytologie lymfatické uzliny přibližně o rok později. Další vyšetřování případu stále probíhá, včetně testu PARR provedeného na vzorku krve pacienta, který odhalil klonální populaci B buněk. V druhém případě byl u pacienta na základě histologie diagnostikován sarkom sleziny. Další šetření tohoto případu stále probíhá, včetně revize histologie, která naznačuje podezření na extramedulární nádor z plazmatických buněk.

U zdravých psů je diagnostika lymfomu testem IDEXX Cancer Dx vzácná. Předpokládá se, že lymfom bude diagnostikován během jednoho roku pouze u < 1 z 1 000 zdravých psů. U pacientů se zvýšeným rizikem rakoviny mohou výsledky značící lymfom znamenat včasnou detekci rakoviny. Vzhledem k velmi nízké prevalenci u zdravých psů se falešně pozitivní výsledky mohou vyskytnout i u zdravých pacientů vyšetřených na lymfom, a to i přes velmi vysokou specificitu. Ke včasné diagnostice lymfomu u zdravých pacientů se doporučuje pečlivé klinické vyšetření a plán monitorování.

Test IDEXX Cancer Dx je minimálně invazivní krevní test, který slouží k detekci lymfomu a jeho fenotypizaci. Fenotypizace je k dispozici u 56 % výsledků testu IDEXX Cancer Dx, které odpovídají lymfomu – a to vše bez dalších nákladů. Výsledky fenotypizace byly k dispozici u 66 % psů s B-buněčným lymfomem. Biologické rozdíly mezi lymfomy, jejich anatomická lokalizace a podtyp nádoru mohou ovlivnit četnost lymfomů, tak i výsledky fenotypizace. Stejně jako u jiných aktuálních diagnostických metod lymfomu, pokud přetrvává silné podezření na lymfom a výsledek IDEXX Cancer Dx není konzistentní s lymfomem, doporučuje se k získání definitivní diagnózy provést další vyšetření pomocí diagnostických metod jako je cytologie nebo histologie.

Závěr

Test IDEXX Cancer Dx™ nabízí vysoce senzitivní a specifickou diagnostiku pro včasnou detekci lymfomu u pacientů s podezřením na toto onemocnění nebo u psů se zvýšeným rizikem rakoviny z důvodu věku či plemene, a to s využitím běžně získávaných vzorků. Test IDEXX Cancer Dx také nabízí možnost určit fenotyp ze stejného vzorku bez dalších nákladů, což poskytuje důležité informace pro léčbu a prognózu.

Literatura

- Vail DM, Pinkerton M, Young KM. Hematopoietic tumors. In: Vail DM, Thamm DH, Liptak JM. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th ed. Saunders; 2020:688–772. Accessed October 6, 2025. www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323594967000335/pdf
- Rafalko JM, Kruglyak KM, McCleary-Wheeler AL, et al. Age at cancer diagnosis by breed, weight, sex, and cancer type in a cohort of more than 3,000 dogs: Determining the optimal age to initiate cancer screening in canine patients. *PLoS One*. 2023;18(2):e0280795. doi:10.1371/journal.pone.0280795
- Wolf-Ringwall A, Lopez L, Elmslie R, et al. Prospective evaluation of flow cytometric characteristics, histopathologic diagnosis and clinical outcome in dogs with naïve B-cell lymphoma treated with a 19-week CHOP protocol. *Vet Comp Oncol*. 2020;18(3):342–352. doi:10.1111/vco.12553
- Hosoya K, Kisseberth WC, Lord LK, et al. Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. *J Vet Intern Med*. 2007;21(6):1355–1363. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.tb01959.x
- MacDonald VS, Thamm DH, Kurzman ID, Turek MM, Vail DM. Does l-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma? *J Vet Intern Med*. 2005;19(5):732–736. doi:10.1111/j.1939-1676.2005.tb02753.x
- Bailey DB. Hematopoietic tumors. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, eds. *Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 9th ed. Elsevier; 2024:2240–2254.
- Ponce F, Marchal T, Magnol JP, et al. A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. *Vet Pathol*. 2010;47(3):414–433. doi:10.1177/0300985810363902
- Thalheim L, Williams LE, Borst LB, Fogle JE, Suter SE. Lymphoma immunophenotype of dogs determined by immunohistochemistry, flow cytometry, and polymerase chain reaction for antigen receptor rearrangements. *J Vet Intern Med*. 2013;27(6):1509–1516. doi:10.1111/jvim.12185
- Riondato F, Comazzi S. Flow cytometry in the diagnosis of canine B-cell lymphoma. *Front Vet Sci*. 2021;8:600986. doi:10.3389/fvets.2021.600986
- Martini V, Marano G, Aresu L, et al. Performance of lymph node cytopathology in diagnosis and characterization of lymphoma in dogs. *J Vet Intern Med*. 2022;36(1):204–214. doi:10.1111/jvim.16326
- Avery A. Molecular diagnostics of hematologic malignancies. *Top Companion Anim Med*. 2009;24(3):144–150. doi:10.1053/j.tcam.2009.03.005
- Amores-Fuster I, Cripps P, Graham P, Marrington AM, Blackwood L. The diagnostic utility of lymph node cytology samples in dogs and cats. *J Small Anim Pract*. 2015;56(2):125–129. doi:10.1111/jsap.12303
- Fournier Q, Cazzini P, Bavcar S, Pecceu E, Balber C, Elders R. Investigation of the utility of lymph node fine-needle aspiration cytology for the staging of malignant solid tumors in dogs. *Vet Clin Pathol*. 2018;47(3):489–500. doi:10.1111/vcp.12636
- Nelson B, Faquin W. Retrieving new clues about a dog breed's "insane" cancer risk. *Cancer Cytopathol*. 2024;132(9):541–542. doi:10.1002/cncy.22899
- Aupperle-Lellbach H, Grassinger JM, Floren A, et al. Tumour incidence in dogs in Germany: a retrospective analysis of 109,616 histopathological diagnoses (2014–2019). *J Comp Pathol*. 2022;198:33–55. doi:10.1016/j.jcpa.2022.07.009
- Nunney L. The effect of body size and inbreeding on cancer mortality in breeds of the domestic dog: a test of the multi-stage model of carcinogenesis. *R Soc Open Sci*. 2024;11(1):231356. doi:10.1098/rsos.231356
- Bennett PF, Taylor R, Williamson P. Demographic risk factors for lymphoma in Australian dogs: 6201 cases. *J Vet Intern Med*. 2018;32(6):2054–2060. doi:10.1111/jvim.15306
- Dobson JM. Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN Vet Sci*. 2013;2013:941275. doi:10.1155/2013/941275
- Comazzi S, Marelli S, Cozzi M, et al. Breed-associated risks for developing canine lymphoma differ among countries: an European canine lymphoma network study. *BMC Vet Res*. 2018;14(1):232. doi:10.1186/s12917-018-1557-2
- Coughlin SS, Trock B, Criqui MH, Pickle LW, Browner D, Tefft MC. The logistic modeling of sensitivity, specificity, and predictive value of a diagnostic test. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(1):1–7. doi:10.1016/0895-4356(92)90180-u

Poděkování

Rádi bychom poděkovali Ethos Veterinary Health, MedVet a University of Guelph—Ontario Veterinary College za jejich neocenitelný příspěvek k souborům vzorků použitých v této studii. Jejich podpora a spolupráce byly pro úspěšné dokončení tohoto výzkumu zásadní.

© 2025 IDEXX Laboratories, Inc. Všechna práva vyhrazena. • 09-2692343-00

Všechny značky jsou majetkem společnosti IDEXX Laboratories, Inc. nebo jejich přidružených společností v USA a/nebo dalších zemích. Zásady ochrany osobních údajů společnosti IDEXX jsou dostupné na stránce idexx.com.