

Skuteczność testu IDEXX Cancer Dx w wykrywaniu chłoniaka i jego fenotypów u psów

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

Wstęp

Chłoniak jest jednym z najczęstszych nowotworów u psów, rozpoznawanym nawet w 24% przypadków wszystkich chorób nowotworowych i 83% przypadków nowotworów układu krwiotwórczego u psów¹. Szacunkowa roczna zapadalność wynosi około 160 na 100 000 psów w każdym wieku¹. Chłoniak występuje częściej u psów w średnim i starszym wieku, a średni wiek w momencie pierwszego rozpoznania wynosi 8,8 roku². Predyspozycje rasowe do wyższego ryzyka i młodszy wiek zachorowania odnotowano u bullmastifów, bokserów, berneńskich psów pasterskich i innych ras². Większość przypadków chłoniaka u psów jest terminalna, a wyleczenie następuje u mniej niż 5% zwierząt^{1,3}. Podstawową metodą leczenia jest chemioterapia, a szereg protokołów, w tym protokoły wielo- i jednolekowe, można zastosować w celu osiągnięcia remisji u 80–90% psów^{4,5}. W przypadku braku leczenia mediana czasu przeżycia wynosi 4–8 tygodni; chemioterapia może wydłużyć czas przeżycia do 6–12 miesięcy, przy czym 20% psów żyje 2 lata od postawienia rozpoznania. Fenotyp jest najważniejszym wskaźnikiem prognostycznym wpływającym na czas przeżycia; mediana czasu przeżycia w przypadku agresywnego chłoniaka z komórek B jest około dwukrotnie dłuższa w porównaniu z agresywnym chłoniakiem z komórek T⁶.

Najczęstszą postacią jest chłoniak multicentryczny (83%), rzadziej obserwuje zmiany skórne (12%) i inne lokalizacje pozawęzłowe (5%)⁷. Cytologia jest powszechną techniką diagnostyczną o wysokiej czułości (92,6%) i swoistości (89,4%). Aby ustalić rokowanie i zaplanować leczenie, niejednoznaczny wynik badania cytologicznego można potwierdzić za pomocą badania histopatologicznego lub PCR w kierunku przegrupowania receptora antygenowego (PARR), zidentyfikować podtyp za pomocą badania histopatologicznego i immunohistochemicznego lub ustalić fenotyp za pomocą PARR lub cytometrii przepływowej^{8–11}. W dwóch badaniach około 25% aspiratów węzłów chłonnych przesłanych do laboratorium nie dało wyników diagnostycznych, co opóźniało diagnozę i leczenie^{12,13}. Czasami konieczne jest połączenie tych technik ze względu na możliwość uzyskania niejednoznacznych wyników.

Test IDEXX Cancer Dx™ wykorzystuje multimodalne technologie diagnostyczne w celu wykrycia biomarkerów chłoniaka we krwi u psów. Test IDEXX Cancer Dx eliminuje wiele dotychczasowych wyzwań diagnostycznych, wykrywając chłoniaka w próbce krwi i dostarczając informacji o fenotypie, które ułatwiają podejmowanie decyzji klinicznych i rozmowy z klientem na temat rokowania i leczenia. Test może być stosowany u psów, u których podejrzewa się chłoniaka, a także u zwierząt pozornie zdrowych, u których występuje podwyższone ryzyko zachorowania na nowotwór (psy w wieku 7 lat i starsze, a także psy ras zaliczanych do grupy ryzyka w wieku 4 lat i starsze) w ramach wizyty profilaktycznej.

Rasy obarczone podwyższonym ryzykiem wystąpienia chłoniaka

Podwyższone ryzyko zachorowania na nowotwór (ogółem), w tym na chłoniaka

- + Golden retriever¹⁴
- + Buldog francuski²
- + Beagle¹⁵
- + Bokser¹⁵
- + Sznaucer miniaturowy¹⁵
- + Berneński pies pasterski¹⁶
- + Flat-coated retriever¹⁶
- + Terier szkocki¹⁶
- + Bullmastif¹⁶

Podwyższone ryzyko chłoniaka

- + Labrador retriever¹⁷
- + Rottweiler¹⁸
- + Doberman pinczer¹⁹
- + Buldog angielski¹
- + Bokser¹⁹
- + Owczarek niemiecki¹⁹
- + Berneński pies pasterski¹⁹
- + Beagle¹⁹
- + Angielski cocker spaniel¹⁹

Metody i populacja pacjentów

Próbki od dwóch prywatnych grup specjalistycznych i jednego uniwersytetu pobrano w celu przeprowadzenia badania psów z potwierdzonym chłoniakiem, psów z chorobami innymi niż chłoniak i psów zdrowych przy użyciu testu IDEXX Cancer Dx. Potwierdzony chłoniak został zdefiniowany jako rozpoznanie na podstawie badania histopatologicznego z analizą immunohistochemiczną lub badania cytologicznego z analizą immunocytochemiczną, PARR albo cytometrii przepływowej. Z analizy czułości i swoistości wykluczono psy, u których w ciągu miesiąca przed pobraniem próbki stosowano chemioterapię, sterydy lub leczenie immunosupresyjne. Do analizy czułości i swoistości włączono 105 psów z potwierdzonym i nieleczonym wcześniej chłoniakiem, 73 psy z innymi aktywnymi procesami chorobowymi i 156 psów pozornie zdrowych. Drugą

kategorię aktywnej choroby stanowiło 61 psów, u których zdiagnozowano różne nowotwory inne niż chłoniak i 12 psów z różnymi chorobami zapalnymi. U pozornie zdrowych psów badanie fizykalne nie wykazało żadnych istotnych nieprawidłowości, podobnie jak morfologia krwi i szczegółowe oznaczenia biochemiczne. W różnicowaniu postaci z komórek B od postaci z komórek T uwzględniono 83 psy z analizy czułości i swoistości z wynikiem fenotypowania IDEXX Cancer Dx™ oraz dodatkowo 24 psy z wynikami IDEXX Cancer Dx, poddane leczeniu chłoniaka lub z nieznaną historią leczenia, co łącznie dało 107 psów.

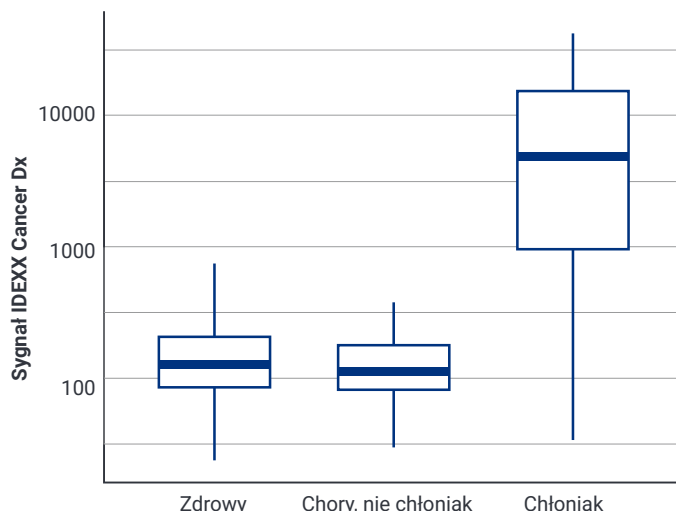
Pobrane próbki poddano pojedyńczym badaniom z użyciem wielu partii odczynników dla każdej metody analitycznej. Wyniki analizowano dla każdej kombinacji serii odczynników, co dało 4 potencjalne wyniki na pacjenta. Czułość, swoistość i wartości predykcyjne testu w zakresie wykrywania chłoniaka oszacowano metodą regresji logistycznej²⁰. Istotne błędy standardowe współczynników modelu zostały wykorzystane do skonstruowania 95% przedziałów ufności dla każdej statystyki. Czułość i swoistość testu względem fenotypu oznakowania oszacowano również za pomocą regresji logistycznej, stosując oddzielne modele dla postaci z komórek B i postaci z komórek T, ponieważ nie są one wzajemnie wykluczające się. Przedział ufności 95% dla tej statystyki oszacowano za pomocą metody bootstrap, powtarzając próbkowanie danych 1000 razy.

Wpływ substancji zakłócających na wydajność testu oceniano poprzez porównanie rozkładu stężeń substancji zakłócających pomiędzy grupami próbek o różnym poziomie substancji zakłócających. Do analizy wykorzystano próbki terenowe od 10 514 psów, dla których dostępne były sparowane wyniki testu IDEXX Cancer Dx oraz badania pod kątem substancji zakłócających. Grupy porównawcze zdefiniowano jako N, 1+, 2+, 3–4+ dla hemolizy; N, 1+, 2–4+ dla lipemii i bilirubiny; i <0,1, 0,1, 0,2, >0,2 dla bilirubiny całkowitej. W przypadku każdej substancji zakłócającej każdą grupę porównywano z grupą o najniższym stężeniu (N lub <0,1) poprzez porównanie proporcji stężeń IDEXX Cancer Dx przekraczających krytyczne progi testu. Przedziały ufności na poziomie 95% dla tej statystyki oszacowano ponownie metodą bootstrap, n = 1000.

Czułość i swoistość w wykrywaniu chłoniaka

Dystrybucja	Wieloośrodkowy	98 (93,3%) (94 agresywne, 4 indolentne)
	Skórny/słuzówkowo-skórny	3 (2,9%)
	Śródpiersia	3 (2,9%)
	Inny pozawęzłowy	1 (0,9%)
Fenotyp	B	77 (73,3%)
	T	28 (26,7%)
Stadium	I	2 (3,6%)
	II	1 (1,8%)
	III	40 (71,4%)
	IV	9 (16,1%)
	V	4 (7,1%)
Metoda fenotypowania	PARR	25
	Cytometria przepływową	45
	Niezany wynik cytometrii przepływowej lub PARR	28
	Immunocytochemia	5
	Immunohistochemia	2

Tabela 1. Charakterystyka 105 psów z chłoniakiem objętych analizą czułości i swoistości.



Rysunek 1. Test IDEXX Cancer Dx wykrył 79,3% (95% CI: 70,5%, 86,0%) przypadków chłoniaka ze swoistością 98,9% (95% CI: 96,2%, 99,7%).

Różnicowanie chłoniaka z komórek B od chłoniaka z komórek T

Test IDEXX Cancer Dx dał wynik fenotypowania w 56% przypadków wskazujący na chłoniaka. Test IDEXX Cancer Dx wykazał fenotyp w 65,5% przypadków (95% CI: 54,7%, 74,8%) znanych chłoniaków z komórek B ze swoistością 91,3% (95% CI: 71,1%, 97,8%) i 8,7% (95% CI: 2,2%, 28,9%) znanych chłoniaków z komórek T ze swoistością 98,8% (95% CI: 92,0%, 99,8%).

Fenotyp według cytometrii przepływowej, ICC, PARR, IHC	IDEXX Cancer Dx, B-komórkowy	IDEXX Cancer Dx, T-komórkowy	IDEXX Cancer Dx, nieokreślony
B-komórkowy	55	1	28
T-komórkowy	2	2	19

Tabela 2. Wyniki fenotypowania określone za pomocą testu IDEXX Cancer Dx i fenotypy oznaczone tradycyjnymi metodami.

Wewnętrzne zakłócenie próbki

Łagodna/umiarkowana lipemia, bilirubina lub hemoliza nie miały istotnego wpływu na wykrywanie chłoniaka. Zaobserwowane zmiany w dystrybucji biomarkerów, które były powiązane z substancjami zakłócającymi, wypadały znacznie poniżej progów decyzyjnych.

Dyskusja

Test IDEXX Cancer Dx to niezwykle czuły i swoisty test diagnostyczny w kierunku chłoniaka, który eliminuje obecne trudności w diagnostyce tego nowotworu. Wynik zgodny z chłoniakiem daje pewność niezbędną do rozpoczęcia leczenia u pacjentów z klinicznym podejrzeniem chłoniaka. Wstępne dane wskazują, że w przypadku innych nowotworów limfoproliferacyjnych, w tym ostrych i przewlekłych białaczek oraz schorzeń związanych ze szpiczakiem, wyniki testu IDEXX Cancer Dx mogą być zgodne z wynikami dla chłoniaka ze względu na wspólne pochodzenie komórek limfoidalnych. Jeżeli obraz kliniczny nie jest zgodny z obrazem chłoniaka i sugeruje inny nowotwór limfoproliferacyjny, w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania należy wykorzystać dane kliniczne i ewentualną dalszą diagnostykę.

U dwóch pacjentów z innymi nowotworami wyniki testu IDEXX Cancer Dx™ wskazywały na chłoniaka. U pierwszego pacjenta rozpoznano przerzutową chorobę z komórek tłuszcznych na podstawie badania histopatologicznego zmiany pierwotnej oraz badania cytologicznego węzła chłonnego, wykonanego mniej więcej rok później. W tym przypadku trwają dalsze badania, w tym PARR wykonane na próbce krwi pobranej od pacjenta, które wykazało obecność klonalnej populacji limfocytów B. W drugim przypadku na podstawie badania histopatologicznego postawiono podejrzenie mięsaka śledziony. W tym przypadku prowadzone są dalsze badania, w tym przegląd wyników badania histopatologicznego, które wskazują na obecność pozardzeniowego nowotworu z komórek plazmatycznych.

U zdrowych psów rozpoznanie chłoniaka za pomocą testu IDEXX Cancer Dx zdarza się rzadko. W ciągu roku rozpoznanie takie otrzymuje mniej niż 1 na 1000 zdrowych psów. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka, wyniki wskazujące na chłoniaka mogą sugerować wczesne wykrycie nowotworu. Ze względu na bardzo niską częstość występowania tej choroby u zdrowych psów, mimo bardzo wysokiej swoistości testu, u zdrowych pacjentów mogą również wystąpić wyniki fałszywie dodatnie. W celu wczesnego rozpoznania chłoniaka u zdrowych pacjentów zaleca się dokładne badanie fizykalne i monitorowanie.

Test IDEXX Cancer Dx to małoinwazyjne badanie krwi przeznaczone do wykrywania chłoniaka i określania jego fenotypu. Fenotypowanie jest dostępne bez dodatkowych kosztów w przypadku 56% wyników testu IDEXX Cancer Dx zgodnych z chłoniakiem. Wyniki fenotypowania były dostępne w przypadku 66% psów z chłoniakiem z komórek B. Różnice biologiczne między chłoniakami, lokalizacją anatomiczną i podtypem nowotworu mogą wpływać na częstość występowania chłoniaka i wyniki fenotypowania. Podobnie jak w przypadku innych dostępnych obecnie metod diagnostyki chłoniaka, jeśli po uzyskaniu wyniku testu IDEXX Cancer Dx niezgodnym z chłoniakiem nadal istnieje silne podejrzenie tej choroby, zaleca się dodatkowe badania, takie jak badanie cytologiczne lub histopatologiczne, w celu postawienia ostatecznej diagnozy.

Wniosek

Test IDEXX Cancer Dx™ to wysoce czuła i swoista metoda diagnostyczna umożliwiająca wcześniejsze wykrywanie chłoniaka u pacjentów z podejrzeniem tego nowotworu lub u psów obarczonych podwyższonym ryzykiem zachorowania ze względu na wiek lub rasę, przy użyciu zwykłych próbek. Test IDEXX Cancer Dx oferuje również możliwość uzyskania fenotypu na podstawie tej samej próbki bez dodatkowych kosztów, co pozwala ustalić sposób leczenia i rokowanie.

Bibliografia

1. Vail DM, Kirkinton M, Young KM. Hematopoietic tumors. W: Vail DM, Thamm DH, Liptak JM. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th ed. Saunders; 2020:688–772. Dostęp: 6 października 2025 r. www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323594967000335/pdf
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. Bailey DB. Hematopoietic tumors. W: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, eds. *Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 9th ed. Elsevier; 2024:2240–2254.
7. 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
8. 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
9. Rondato 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
10. 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
11. Avery A. Molecular diagnostics of hematologic malignancies. *Top Companion Anim Med*. 2009;24(3):144–150. doi:10.1053/j.tcam.2009.03.005
12. 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
13. Fournier Q, Cazzini P, Baccar S, Pecceu E, Ballber 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. Dobson JM. Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN Vet Sci*. 2013;2013:941275. doi:10.1155/2013/941275
19. 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
20. Coughlin SS, Trock B, Ciqui 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

Podziękowania

Chcielibyśmy podziękować Ethos Veterinary Health, MedVet i University of Guelph – Ontario Veterinary College za ich nieoceniony wkład w zestawy prób wykorzystane w tym badaniu. Ich wsparcie i współpraca były niezbędne do pomyślnego zakończenia tego badania.

© 2025 IDEXX Laboratories, Inc. Wszelkie prawa zastrzeżone. • 09-2692345-00

Wszystkie znaki towarowe są własnością IDEXX Laboratories, Inc. lub jednostek z nią stowarzyszonych w Stanach Zjednoczonych bądź innych krajach. Polityka prywatności firmy IDEXX jest dostępna na stronie idexx.com.