

Effektivität des IDEXX Cancer Dx Tests zur Erkennung von Lymphomen und zur Bestimmung des entsprechenden Phänotyps bei Hunden

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

Einleitung

Lymphome zählen zu den am häufigsten vorkommenden malignen Erkrankungen bei Hunden; sie sind für bis zu 24 % aller diagnostizierten kaninen Tumoren und für 83 % der hämatopoetischen Neoplasien verantwortlich.¹ Die jährliche Inzidenz wird auf rund 160 Fälle je 100.000 Hunde über alle Altersklassen hinweg geschätzt.¹ Lymphome treten häufiger bei Hunden mittleren bis höheren Alters auf wobei das mediane Alter bei Erstdiagnose 8,8 Jahre beträgt.² Für Bullmastiffs, Boxer, Berner Sennenhunde und weitere Rassen wurde eine Prädisposition mit erhöhtem Risiko sowie einem jüngeren Erkrankungsalter beschrieben.² Die meisten Fälle von kaninem Lymphom verlaufen terminal; weniger als 5 % der Hunde erreichen eine Heilung.^{1,3} Die Chemotherapie stellt die zentrale Therapieoption dar; verschiedene Protokolle, einschließlich Multi- und Monotherapie, können eingesetzt werden, um bei 80–90 % der Hunde eine Remission zu erreichen.^{4,5} Bleibt das Lymphom unbehandelt, beträgt die mediane Überlebenszeit bei Hunden 4 – 8 Wochen. Durch eine Chemotherapie kann die Überlebenszeit auf 6 – 12 Monate verlängert werden, wobei 20 % der Hunde zwei Jahre nach der Diagnose noch leben. Der Phänotyp ist der wichtigste prognostische Faktor für die Überlebenszeit bei Hunden; die mediane Überlebenszeit beim aggressiven B-Zell-Lymphom ist etwa doppelt so hoch wie beim aggressiven T-Zell-Lymphom.⁶

Das multizentrische Lymphom ist die häufigste Manifestation (83 %), während kutane (12 %) oder andere extranodale Lokalisationen (5 %) seltener auftreten.⁷ Die Zytologie ist eine häufig eingesetzte diagnostische Methode mit hoher Sensitivität (92,6 %) und Spezifität (89,4 %). Zur Unterstützung der Prognose und Therapieplanung kann ein unklarer zytologischer Befund durch Histopathologie oder PCR zum Nachweis von Antigenrezeptor-Rearrangements (PARR) bestätigt werden. Darüber hinaus ermöglicht die Subtypisierung mittels Histopathologie und Immunhistochemie sowie die Phänotypisierung durch PARR oder Durchflusszytometrie eine weiterführende diagnostische Abklärung.^{1,8–11} In zwei Studien waren etwa 25 % der zur Untersuchung eingesandten Lymphknotenaspirate nicht diagnostisch verwertbar, was die Diagnosestellung und den Beginn der Behandlung verzögerte.^{12,13} Da diagnostische Befunde gelegentlich nicht eindeutig sind, kann die Anwendung einer Kombination dieser Verfahren notwendig werden.

Der IDEXX Cancer Dx™ Test nutzt multimodale diagnostische Technologien zur Erkennung zirkulierender Biomarker des kaninen Lymphoms. Er überwindet viele der derzeit bestehenden diagnostischen Herausforderungen, indem er Lymphome anhand einer Blutprobe nachweist und zusätzlich Informationen zum Phänotyp liefert, die die klinische Entscheidungsfindung sowie Gespräche mit Tierhaltern/innen über Prognose und Therapie unterstützen. Der Test eignet sich sowohl für Hunde mit Verdacht auf ein Lymphom als auch für klinisch unauffällige Tiere mit erhöhtem Risiko für maligne Tumore (Seniorhunde ab 7 Jahren sowie Hunde aus Risikorassen ab 4 Jahren) im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung.

Rassen mit erhöhtem Lymphomrisiko

Erhöhtes Gesamtrisiko für maligne Tumorerkrankungen, einschließlich Lymphom

- + Golden Retriever¹⁴
- + Französische Bulldogge²
- + Beagle¹⁵
- + Boxer¹⁵
- + Zwergschnauzer¹⁵
- + Berner Sennenhund¹⁶
- + Flat Coated Retriever¹⁶
- + Scottish Terrier¹⁶
- + Bullmastiff¹⁶

Erhöhtes Lymphomrisiko

- + Labrador Retriever¹⁷
- + Rottweiler¹⁸
- + Dobermann¹⁹
- + Englische Bulldogge¹
- + Boxer¹⁹
- + Deutscher Schäferhund¹⁹
- + Berner Sennenhund¹⁹
- + Beagle¹⁹
- + Englischer Cockerspaniel¹⁹

Methoden und Patientenpopulation

Zur Untersuchung mit dem IDEXX Cancer Dx Test wurden Proben aus zwei privaten Spezialkliniken und einer Universität herangezogen. Dabei wurden Hunde mit gesichertem Lymphom, Tiere mit anderen Erkrankungen sowie gesunde Hunde eingeschlossen. Die Bestätigung der Diagnose eines Lymphoms erfolgte entweder durch Histopathologie in Kombination mit Immunhistochemie (IHC) oder durch Zytologie ergänzt durch Immunzytochemie (ICC), PARR oder Durchflusszytometrie. Hunde wurden von der Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse ausgeschlossen, wenn sie innerhalb eines Monats vor der Probennahme eine Chemotherapie, Steroide oder eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten. Für die Analyse von Sensitivität und Spezifität wurden 105 therapienaive Hunde mit bestätigtem Lymphom, 73 Hunde mit anderen aktiven Krankheitsprozessen sowie 156 klinisch unauffällige Hunde eingeschlossen. Die Kategorie anderer aktiver Erkrankungen umfasste 61 Hunde mit verschiedenen nicht-lymphomatischen Tumoren und 12 Hunde mit unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen. Als klinisch gesund eingestufte Hunde zeigten eine unauffällige Allgemeinuntersuchung sowie keine relevanten

Auffälligkeiten im Blutbild und in der umfassenden klinischen Chemie. Die B-Zell versus T-Zell-Differenzierung umfasste 83 Hunde aus der Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse mit einem IDEXX Cancer Dx™-Phänotypisierungsergebnis sowie zusätzlich 24 Hunde mit IDEXX Cancer Dx-Ergebnissen, die sich entweder in Behandlung wegen eines Lymphoms befanden oder deren Behandlungshistorie unbekannt war, sodass insgesamt 107 Hunde eingeschlossen wurden.

Die entnommenen Proben wurden in Einfachansätzen über mehrere Reagenzien-Chargen hinweg für jede Assay-Modalität getestet. Die Ergebnisse wurden für jede Kombination der Reagenzien-Chargen analysiert, wodurch pro Patient vier potenzielle Resultate vorlagen. Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte des Tests für den Lymphomnachweis wurden durch logistische Regression eingeschätzt.²⁰ Zur Erstellung der 95 %-Konfidenzintervalle für die einzelnen statistischen Kennwerte wurden die entsprechenden Standardfehler der Modellkoeffizienten verwendet. Zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf die Phänotyp-Zuordnung wurde eine logistische Regression durchgeführt. Dabei kamen getrennte Modelle für B-Zell- und T-Zell-Lymphome zum Einsatz, da beide Kategorien nicht strikt exklusiv sind. Das 95%-Konfidenzintervall für diese Statistik wurde durch Bootstrap-Resampling der Daten mit n = 1.000 geschätzt.

Die Auswirkungen störender Substanzen auf die Performance des Assays wurden durch den Vergleich der Konzentrationsverteilungen zwischen Proben mit unterschiedlichen Interferenzgraden untersucht. Für diese Analyse wurden Feldproben von 10.514 Hunden mit gepaarten Ergebnissen aus IDEXX Cancer Dx Tests und interferierender Substanzen verwendet. Für die Vergleichsanalyse wurden die Gruppen wie folgt festgelegt: Hämolyse (N, 1+, 2+, 3–4+), Lipämie und Bilirubin (N, 1+, 2–4+) sowie Gesamtbilirubin (< 0,1; 0,1; 0,2; > 0,2). Die Bewertung der Interferenzeffekte erfolgte durch den Vergleich der jeweiligen Gruppen mit der Referenzgruppe (N oder < 0,1), wobei die Proportionen der IDEXX Cancer Dx-Konzentrationen oberhalb der definierten kritischen Schwellenwerte analysiert wurden. Die 95 %-Konfidenzintervalle dieser Statistik wurden wiederum durch Bootstrap-Resampling geschätzt, n = 1.000.

Sensitivität und Spezifität für den Lymphomnachweis

Verteilung	Multizentrisch	98 (93,3 %) (94 aggressiv, 4 indolent)
	Kutan/mukokutan	3 (2,9 %)
	Mediastinal	3 (2,9 %)
	sonstige extranodale Lokalisationen	1 (0,9 %)
Phänotyp	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 %)
Phänotypisierungsmethode	PARR	25
	Durchflusszytometrie	45
	Unbekannte Durchflusszytometrie oder PARR	28
	Immunzytochemie	5
	Immunhistochemie	2

Tabelle 1. Charakterisierung von 105 Hunden mit Lymphom, die in die Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse einbezogen wurden.

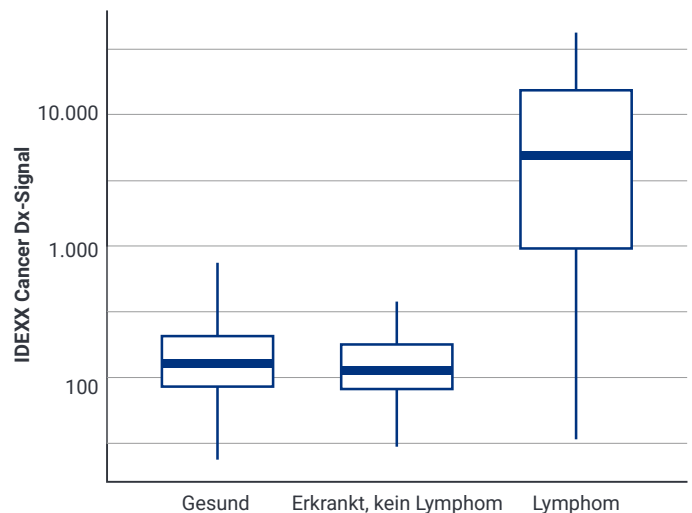


Abbildung 1. Der IDEXX Cancer Dx Test erkannte 79,3 % (95 % CI: 70,5 %, 86,0 %) Lymphomfälle mit einer Spezifität von 98,9 % (95 % CI: 96,2 %, 99,7 %).

Unterscheidung zwischen B- und T-Zell-Lymphom

In 56 % der Fälle ergab der IDEXX Cancer Dx Test ein Phänotypisierungsergebnis, das auf ein Lymphom hinwies. In 65,5 % der Fälle ergab der IDEXX Cancer Dx Test bekannter B-Zell-Lymphome ein Phänotypisierungsergebnis. (95 % CI: 54,7 %, 74,8 %) mit einer Spezifität von 91,3 % (95 % CI: 71,1 %, 97,8 %) und bei 8,7 % (95 % CI: 2,2 %, 28,9 %) bekannter T-Zell-Lymphome mit einer Spezifität von 98,8 % (95 % CI: 92,0 %, 99,8 %).

Phänotyp nach Durchflusszytometrie, ICC, PARR, IHC	IDEXX Cancer Dx B-Zell	IDEXX Cancer Dx T-Zell	IDEXX Cancer Dx unbestimmt
B-Zell	55	1	28
T-Zell	2	2	19

Tabelle 2. Vergleich der durch den IDEXX Cancer Dx Test ermittelten Phänotypisierungsergebnisse mit den mittels konventioneller Verfahren dokumentierten Phänotypen.

Intrinsische Störfaktoren der Probe

Leichte bis mäßige Lipämie, Ikterus oder Hämolyse hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Lymphomdetektion. Beobachtete Veränderungen in der Verteilung von Biomarkern, die mit Störfaktoren in Verbindung gebracht wurden, lagen weit unter den kritischen Entscheidungsgrenzen.

Diskussion

Der IDEXX Cancer Dx Test ist ein hochsensitiver und -spezifischer diagnostischer Ansatz für Lymphome, der aktuelle Herausforderungen in der Lymphomdiagnostik überwindet. Ein mit Lymphom konsistentes Ergebnis dieses diagnostischen Tests liefert die notwendige Sicherheit, um bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Lymphom eine Behandlung einzuleiten. Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass auch andere lymphoproliferative Neoplasien – wie akute und chronische Leukämien sowie myelomassozierte Erkrankungen – aufgrund des gemeinsamen Ursprungs aus lymphatischen Zelllinien Ergebnisse im IDEXX Cancer Dx Test zeigen können, die mit einem Lymphom vereinbar sind. Wenn der klinische Befund nicht auf Lymphom, sondern eine andere lymphoproliferative Neoplasie hindeutet, sind klinische Informationen und möglicherweise weitere diagnostische Maßnahmen zum Erstellen der endgültigen Diagnose heranzuziehen.

Bei zwei Patienten mit anderen malignen Erkrankungen ergab der IDEXX Cancer Dx™ Test Ergebnisse, die mit einem Lymphom konsistent waren. Der erste Patient wurde aufgrund der Histopathologie einer Primärläsion sowie der Zytologie eines Lymphknotens etwa ein Jahr später mit einer metastasierten Mastzellerkrankung diagnostiziert. Zusätzliche Untersuchungen zu diesem Fall sind im Gange, einschließlich einer PARR-Analyse einer Blutprobe des Patienten, die eine klonale B-Zell-Population nachwies. Beim zweiten Fall wurde aufgrund der Histopathologie der Verdacht auf Milzsarkom geäußert. Weitere Untersuchungen zu diesem Fall sind ebenfalls im Gange, einschließlich einer Überprüfung mittels Histopathologie, die für einen extramedullären Plasmazelltumor spricht.

Bei gesunden Hunden ist die IDEXX Cancer Dx Diagnose auf Lymphom selten; es wird erwartet, dass <1 von 1.000 gesunden Hunden pro Jahr eine Lymphomdiagnose erhält. Bei Tieren mit erhöhtem Risiko für eine maligne Neoplasie können die auf Lymphom hindeutenden Ergebnisse ein Hinweis auf frühzeitige Erkennung einer onkologischen Erkrankung sein. Trotz der hohen Spezifität sind falsch-positive Ergebnisse möglich, wenn gesunde Hunde auf Lymphome gescreent werden – bedingt durch die sehr geringe Prävalenz in dieser Population. Eine sorgfältige klinische Untersuchung und ein Überwachungsplan werden empfohlen, um Lymphome bei gesunden Tieren frühzeitig zu diagnostizieren.

Der IDEXX Cancer Dx Test ist ein minimal invasiver Bluttest zum Nachweis von Lymphomen und zur Durchführung einer Phänotypisierung. In 56 % der IDEXX Cancer Dx Ergebnisse, die mit einem Lymphom konsistent sind, ist eine Phänotypisierung ohne zusätzliche Kosten verfügbar. Bei 66 % der Hunde mit B-Zell-Lymphom konnten Phänotypisierungsergebnisse erhoben werden. Sowohl biologische Variationen der Lymphome als auch deren anatomische Lage und Subtyp können die Frequenz von Lymphomdiagnosen und verfügbaren Phänotypisierungsergebnissen beeinflussen. Analog zu anderen diagnostischen Verfahren für Lymphome sollte bei persistierendem klinischem Verdacht trotz eines nicht konsistenten IDEXX Cancer Dx Ergebnisses eine zusätzliche Abklärung, beispielsweise durch zytologische oder histopathologische Untersuchungen, erfolgen, um eine gesicherte Diagnose zu erreichen.

Schlussfolgerung

Mit dem IDEXX Cancer Dx™ Test steht ein hochempfindliches und spezifisches Diagnoseverfahren zur Verfügung, das Lymphome frühzeitig nachweisen kann – sowohl bei Patienten mit klinischem Verdacht als auch bei Hunden mit alters- oder rassebedingtem erhöhtem Risiko für eine maligne Neoplasie. Die Testung erfolgt anhand üblicherweise gewonnener Blutproben. Darüber hinaus ermöglicht der IDEXX Cancer Dx Test eine kostenfreie Phänotypisierung derselben Probe, wodurch sowohl therapeutische Entscheidungen als auch prognostische Einschätzungen unterstützt werden können.

Literatur

- 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. Zugriff am 6. Oktober 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 naive 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, 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
- 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

Danksagung

Wir möchten uns bei Ethos Veterinary Health, MedVet und dem Veterinary College der University of Guelph (Ontario, Kanada) für ihren unschätzbaren Beitrag zu den in dieser Studie verwendeten Probenätzen bedanken. Ihre Unterstützung und Mitarbeit waren für den erfolgreichen Abschluss dieser Forschungsarbeit unerlässlich.

IDEXX GmbH
Humboldtstr. 2
70806 Kornwestheim
idexx.de

IDEXX Vet Med Labor GmbH
Börsegasse 12/1
1010 Wien
idexx.at

IDEXX Diavet AG
Schlyffstr. 10
8806 Bäch
idexx.ch